

(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2012-506440
(P2012-506440A)

(43) 公表日 平成24年3月15日(2012.3.15)

(51) Int.Cl.

C07C 269/06 (2006.01)
C07C 271/66 (2006.01)
C07C 309/06 (2006.01)

F 1

C07C 269/06
C07C 271/66
C07C 309/06

C S P

テーマコード(参考)

4 H O O 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 101 頁)

(21) 出願番号 特願2011-533270 (P2011-533270)
(86) (22) 出願日 平成21年10月20日 (2009.10.20)
(85) 翻訳文提出日 平成23年6月21日 (2011.6.21)
(86) 国際出願番号 PCT/US2009/061308
(87) 国際公開番号 WO2010/048170
(87) 国際公開日 平成22年4月29日 (2010.4.29)
(31) 優先権主張番号 61/107,156
(32) 優先日 平成20年10月21日 (2008.10.21)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 61/236,037
(32) 優先日 平成21年8月21日 (2009.8.21)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 511101184
ヌテク ベンチャーズ
アメリカ合衆国 ネブラスカ州 6850
8, リンカーン, キュウ ストリート 1
320
(74) 代理人 100092783
弁理士 小林 浩
(74) 代理人 100095360
弁理士 片山 英二
(74) 代理人 100120134
弁理士 大森 規雄
(74) 代理人 100104282
弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】環系芳香族のフッ素化

(57) 【要約】

本開示は、フッ化アリルの合成、例えば、¹⁻⁸F標識放射性トレーサーの調製において有用な試薬および方法に関する。本明細書で提供される試薬および方法は、芳香族化合物、複素芳香族化合物、アミノ酸、ヌクレオチドおよび合成化合物を含めての広範囲の化合物を利用するため使用することができる。

【選択図】なし

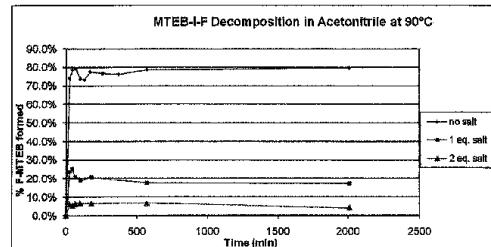


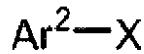
FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)

【化63】

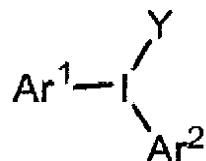


1

10

[式中、 Ar^2 は、アリールまたはヘテロアリール環系であり、
 X は、 pK_a が12未満の酸H-Xの部分である。]の化合物を作製するための方法であ
 りて、Mが対イオン、Xが上に定義した通りである化合物MXと、式(2)

【化64】



20

2

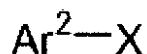
[式中、 Ar^1 は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、
 Y は、脱離基であり、
 Ar^2 およびXは、上に定義した通りである。]の化合物とを極性溶媒中で反応させるス
 テップと、
 反応混合物から極性溶媒を除去するステップと、
 残留混合物および非極性溶媒を含む溶液を加熱するステップとを含む方法。

30

【請求項 2】

式(1)

【化65】

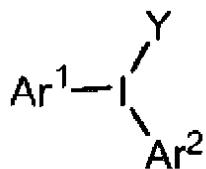


1

40

[式中、 Ar^2 は、アリールまたはヘテロアリール環系であり、
 X は、 pK_a が12未満の酸H-Xの部分である。]の化合物を作製するための方法であ
 りて、非極性溶媒、Mが対イオンであり、Xが上に定義した通りである化合物MX、およ
 び式(2)

【化66】

**2**

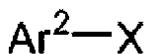
[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、
Yは、脱離基であり、

Ar²およびXは、上に定義した通りである。]の化合物を含む溶液を加熱するステップ
を含む方法。

【請求項3】

式(1)

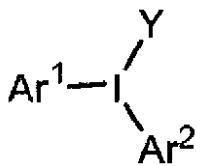
【化67】

**1**

[式中、Ar²は、アリールまたはヘテロアリール環系であり、

Xは、pKaが12未満の酸H-Xの部分である。]の化合物を作製するための方法であ
って、Mが対イオン、Xが上に定義した通りである化合物MXと、式(2)

【化68】

**2**

[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、
Yは、脱離基であり、

Ar²およびXは、上に定義した通りである。]の化合物とを極性溶媒中で反応させるス
テップと、

反応混合物から極性溶媒を除去するステップと、

残留混合物を非極性溶媒と合わせるステップと、

生成溶液をろ過することによって不溶解材料を除去するステップと、

ろ液を加熱するステップとを含む方法。

【請求項4】

式(1)

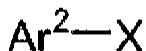
10

20

30

40

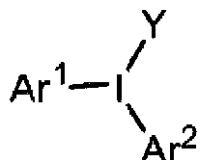
【化69】



1

[式中、 Ar^2 は、アリールまたはヘテロアリール環系であり、
X は、 pK_a が 12 未満の酸 H-X の部分である。] の化合物を作製するための方法であ
って、M が対イオン、X が上に定義した通りである化合物 MX と、式(2) 10

【化70】



2

10

20

[式中、 Ar^1 は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、
Y は、脱離基であり、
 Ar^2 および X は、上に定義した通りである。] の化合物とを非極性溶媒中で反応させる
ステップと、
反応混合物をろ過することによって不溶解材料を除去するステップと、
ろ液を加熱するステップとを含む方法。

【請求項 5】

$\text{Ar}^1 - \text{H}$ が、ベンゼンより容易に酸化される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の
方法。

【請求項 6】

30

X が、放射性アイソトープである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

Ar^1 が、ハメットの ρ 値がゼロ未満である少なくとも 1 つの置換基で置換されてい
る、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

置換基が、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ アルキル、 $-(\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ ハロアルキル、 $(\text{C}_2 -$
 $\text{C}_{10})$ アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_{10})$ アルキニル、 $-\text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ アルキル、
 $-\text{C}(\text{O}) - \text{O} - (\text{C}_1 - \text{C}_{10})$ アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択さ
れる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

40

X が、ハライド、カルボン酸アリール、カルボン酸アルキル、ホスファート、ホスホナ
ート、ホスホニット、アジド、チオシアナート、シアナート、フェノキシド、トリフラ
ート、トリフルオロエトキシド、チオラートおよび安定化エノラートから選択される、請求
項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

X が、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨージド、トリフラート、トリフルオロアセ
タート、ベンゾアート、アセタート、フェノキシド、トリフルオロエトキシド、シアナ
ート、アジド、チオシアナート、チオラート、ホスファートおよび安定化エノラートから選
択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

50

Xが、フルオリドである、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

Xが、フルオリドの放射性アイソトープである、請求項11に記載の方法。

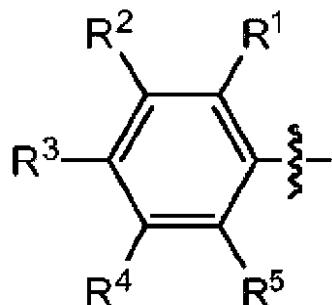
【請求項13】

Ar¹およびAr²が、同じである、請求項1~4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

Ar¹が、

【化71】



10

20

[式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、H、-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₁-C₁₀)ハロアルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、(C₂-C₁₀)アルキニル、-O-(C₁-C₁₀)アルキル、-C(O)-O-(C₁-C₁₀)アルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択され、またはR¹、R²、R³、R⁴およびR⁵のうちの2つ以上が一緒にになって、縮合した、アリールまたはヘテロアリール環系を形成する。]である、請求項1~4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

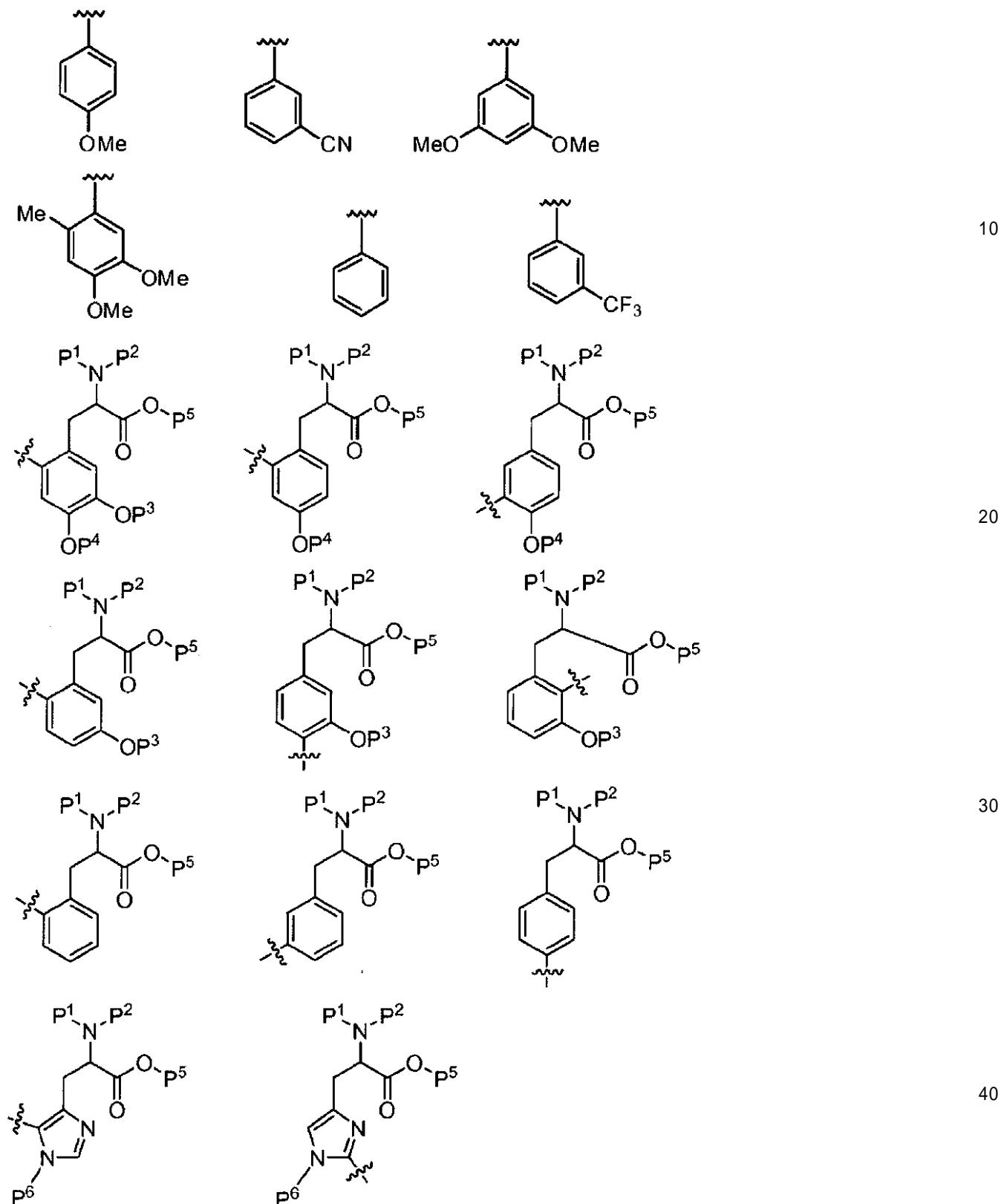
Ar²が、フェニルアラニン誘導体、チロシン誘導体、チプトファン誘導体、ヒスチジン誘導体およびエストラジオール誘導体から選択される、請求項1~4のいずれか1項に記載の方法。

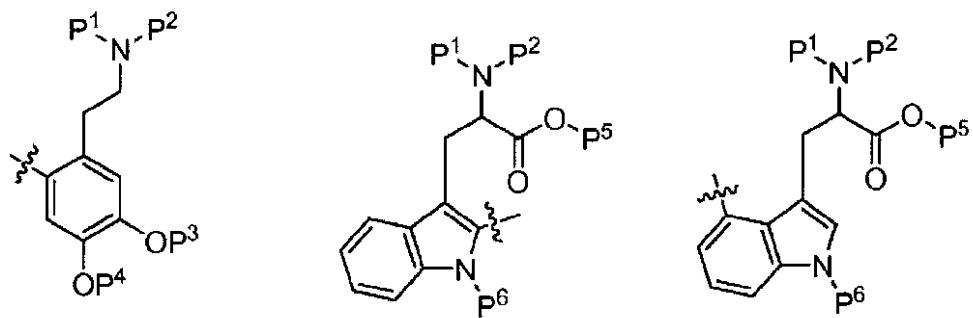
【請求項16】

30

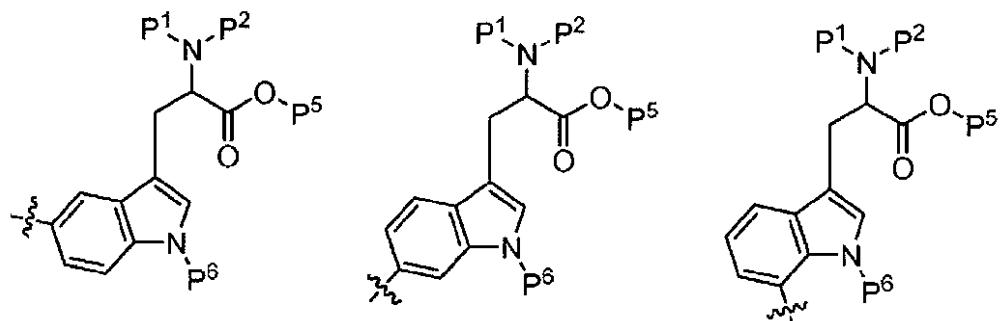
Ar²が、

【化 7 2】

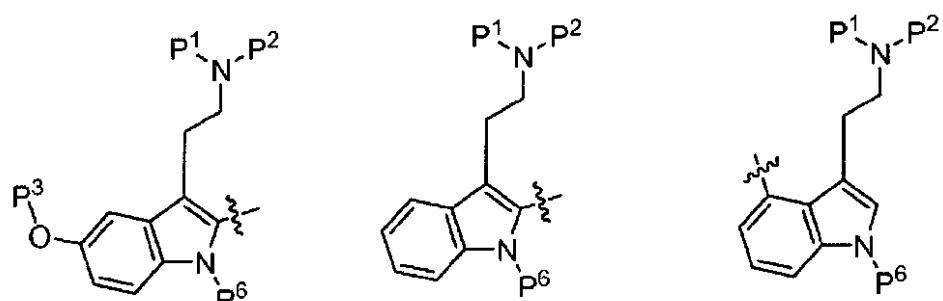




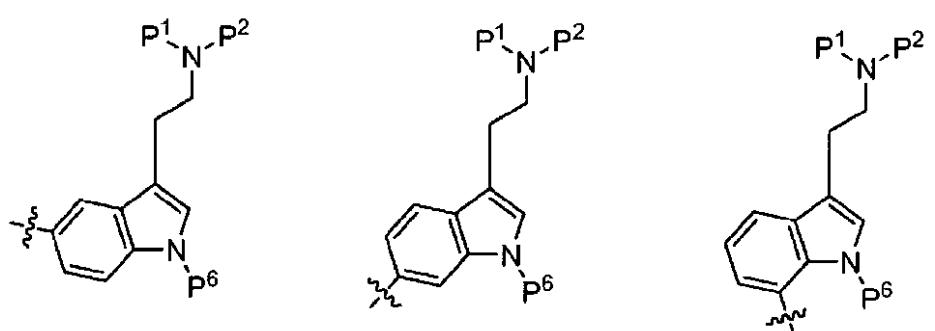
10



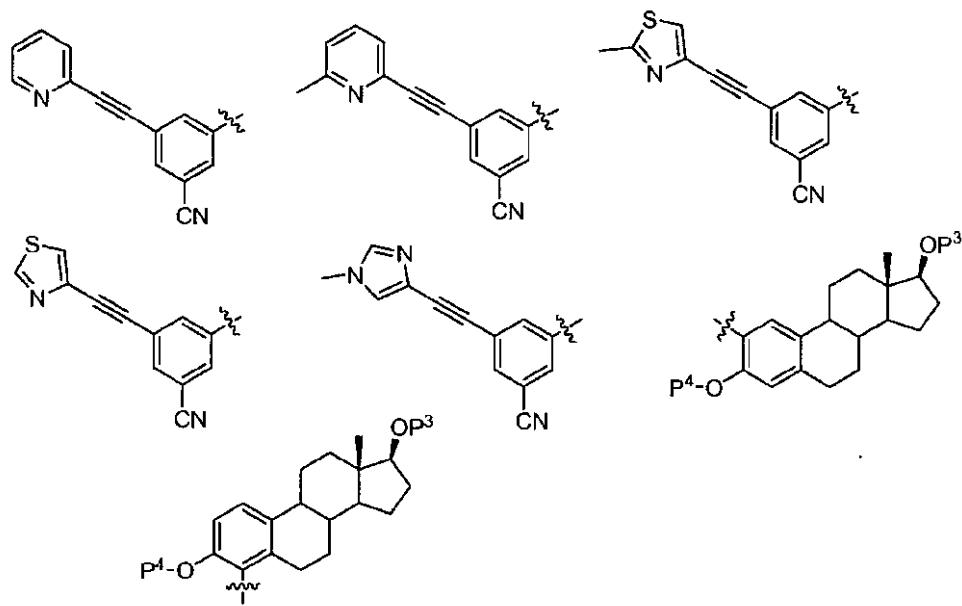
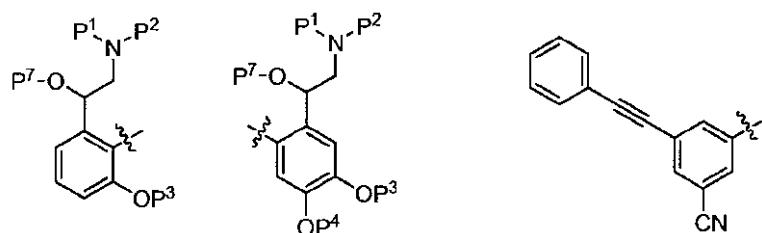
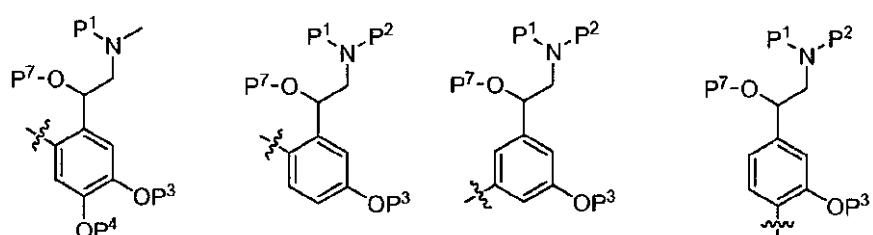
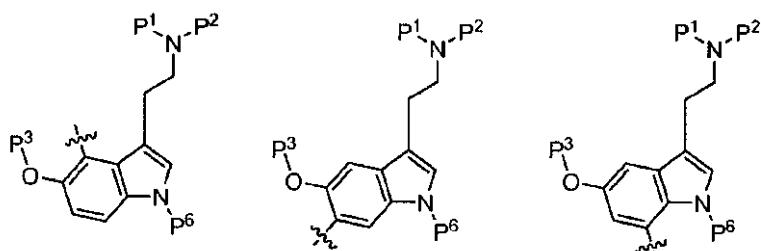
20



30



40



[式中、P¹、P²およびP⁶のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって单一の窒素保護基を形成し、P³、P⁴およびP⁷のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって单一の酸素保護基を形成し、P⁵は、カルボン酸保護基である。]から選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項17】

非極性溶媒が、ベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、エチルベンゼン、四塩化炭素、ヘキサン、シクロヘキサン、フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ニトロベンゼンおよびそれらの混合物から選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項18】

非極性溶媒が、ベンゼンを含む、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

非極性溶媒が、トルエンを含む、請求項17に記載の方法。

【請求項20】

加熱ステップが、約25～約250の範囲の温度で加熱するステップを含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。 10

【請求項21】

加熱ステップが、約1秒～約25分の間行われる、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

加熱ステップが、フラッシュ熱分解法、従来の加熱法またはマイクロウエーブ法で実施される、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

非極性溶媒を含む混合物が、加熱前にろ過される、請求項1および2のいずれか1項に記載の方法。

【請求項24】

極性溶媒が、アセトニトリル、アセトン、ジクロロメタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、1,2-ジフルオロベンゼン、ベンゾトリフルオリドおよびそれらの混合物から選択される、請求項1および3のいずれか1項に記載の方法。 20

【請求項25】

Yが、トリフラート、メシラート、ノナフラート、ヘキサフラート、トシラート、ノシラート、プロシラート、ペルフルオロアルキルスルホナート、テトラフェニルボラート、ヘキサフルオロホスファート、トリフルオロアセタート、テトラフルオロボラート、ペルクロラート、ペルフルオロアルキルカルボキシラート、クロリド、プロミドおよびヨージドから選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項26】

Mが、カリウム、ナトリウム、セシウム、クリプタンドもしくはクラウンエーテルとリチウム、ナトリウム、カリウムまたはセシウムとの錯体、四置換アンモニウムカチオンおよびホスホニウムカチオンから選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。 30

【請求項27】

不溶解材料が、不溶解塩を含む、請求項3および4のいずれか1項に記載の方法。

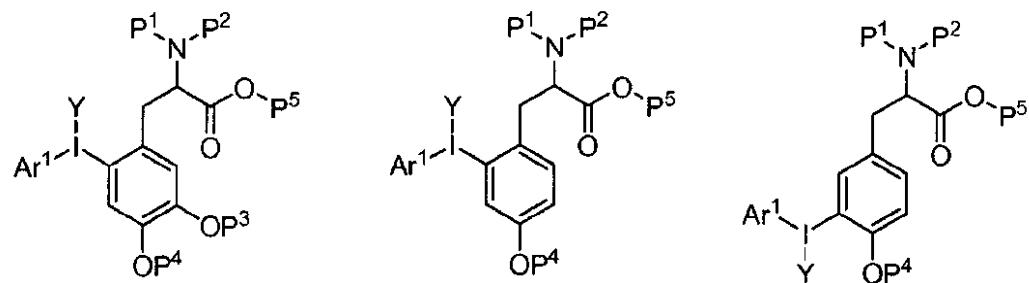
【請求項28】

溶媒が、加熱前にろ液から除去される、請求項3および4のいずれか1項に記載の方法。
。

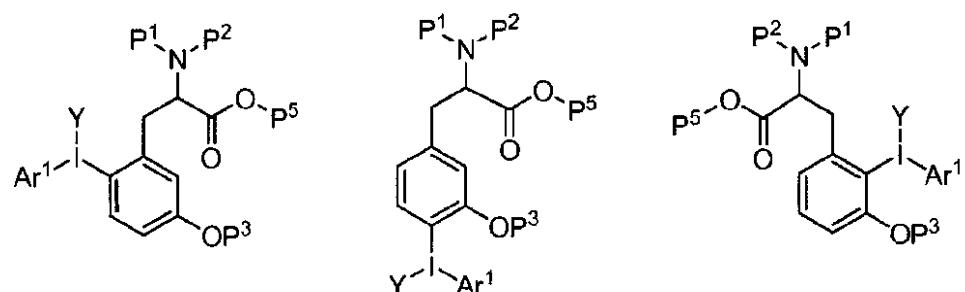
【請求項29】

式(2)の化合物が、 40

【化73】



10



20

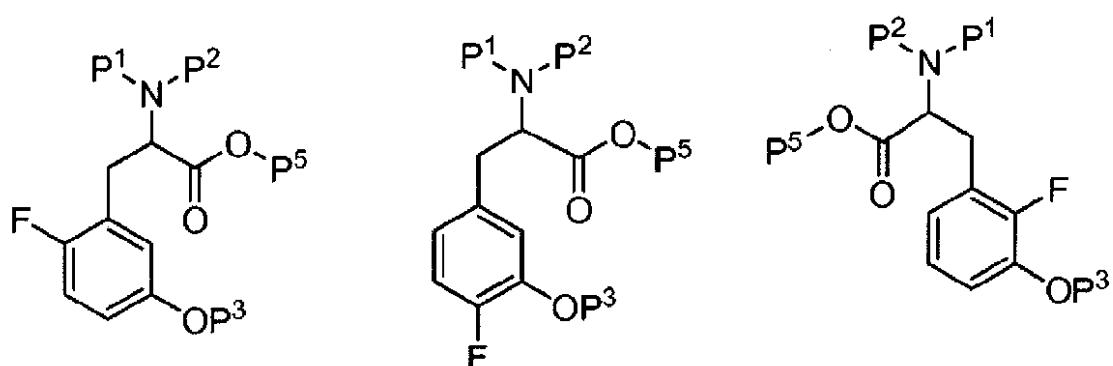
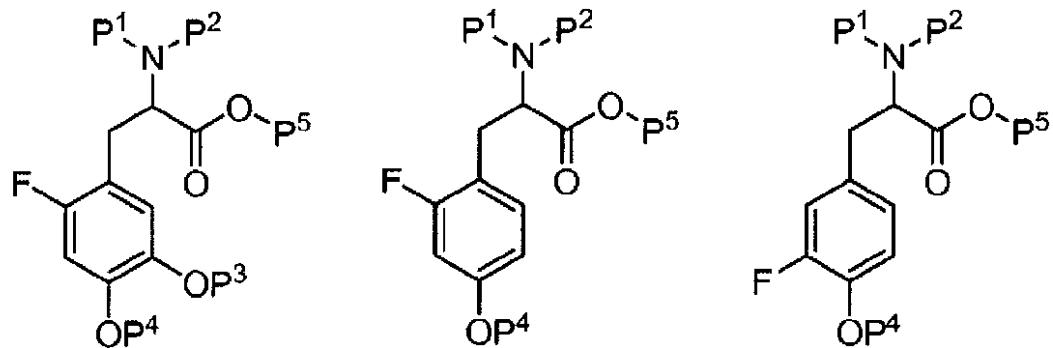
[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって单一の窒素保護基を形成し、
P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって单一の酸素保護基を形成し、
P⁵は、カルボン酸保護基である。]から選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項30】

式(1)の化合物が、

30

【化74】



[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって单一の窒素保護基を形成し、

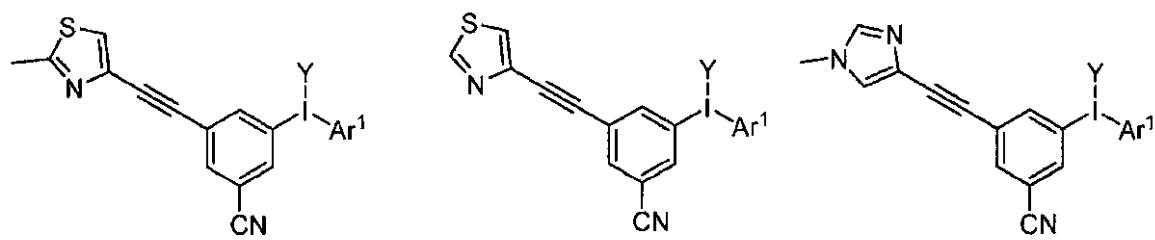
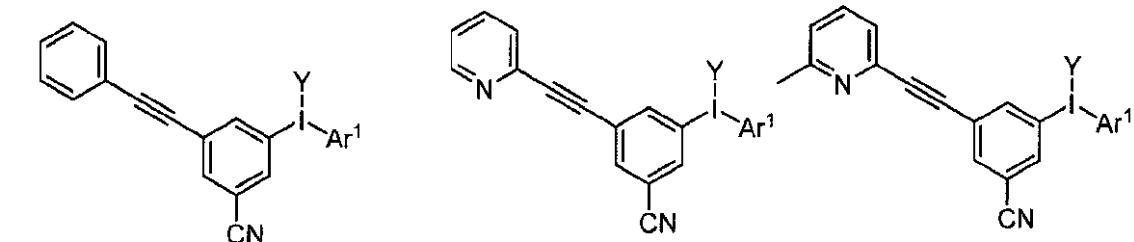
P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって单一の酸素保護基を形成し、

P⁵は、カルボン酸保護基である。]から選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項31】

式(2)の化合物が、

【化75】

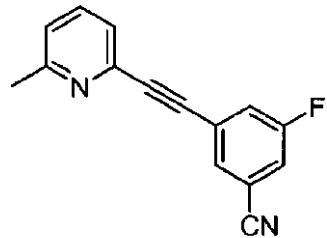
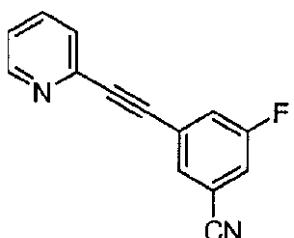
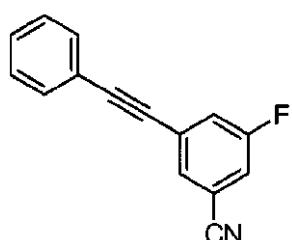


から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

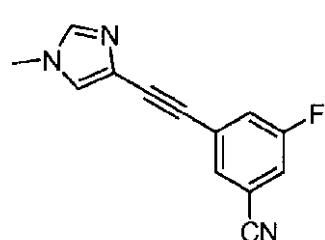
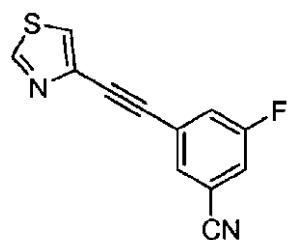
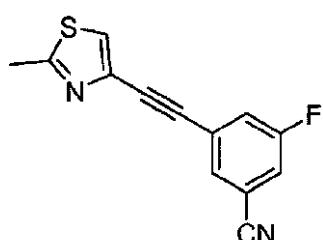
【請求項 3 2】

式 (1) の化合物が、

【化 7 6】



10



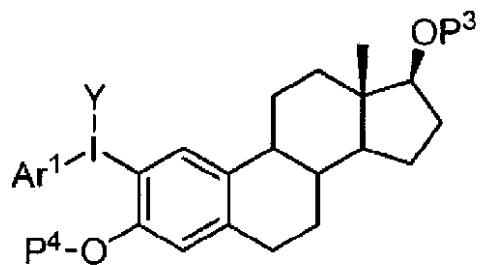
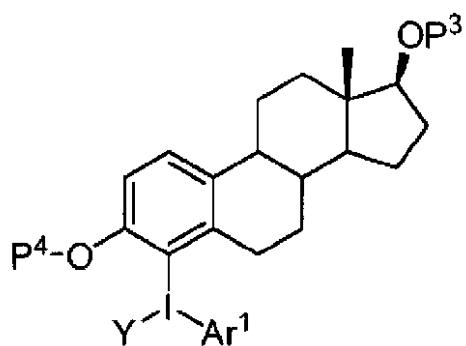
20

から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 3】

式 (2) の化合物が、

【化 7 7】



30

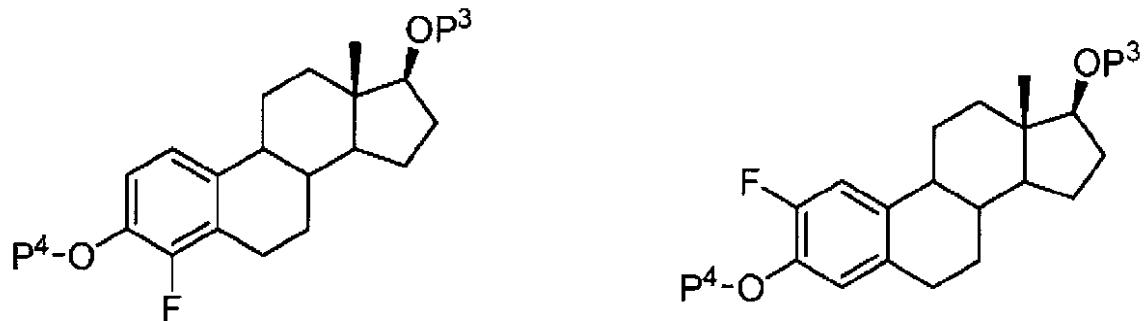
[式中、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基である。] から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 4】

式 (1) の化合物が、

40

【化78】



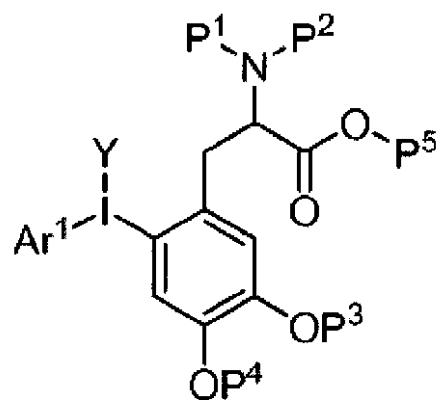
10

[式中、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基である。]から選択される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項35】

式(2)の化合物が、

【化79】



20

[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって单一の窒素保護基を形成し、

P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって单一の酸素保護基を形成し、

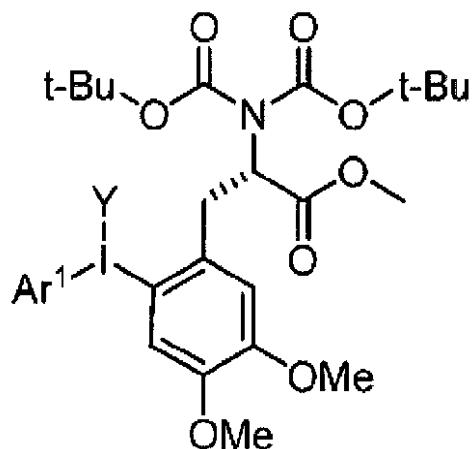
P⁵は、カルボン酸保護基である。]である、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項36】

式(2)の化合物が、

30

【化 8 0】

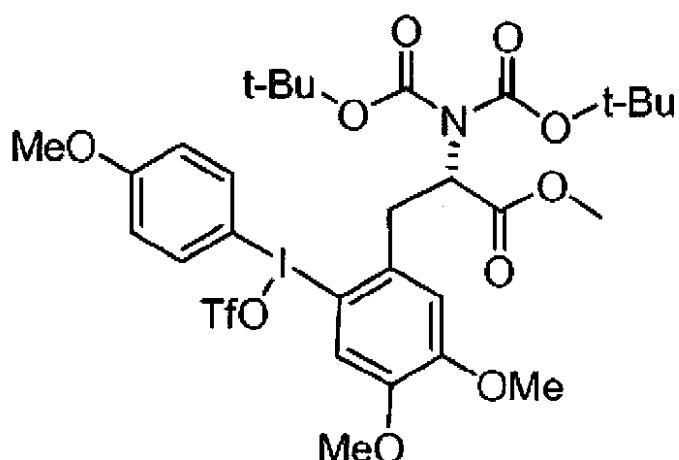


である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

式(2)の化合物が、

【化 8 1】

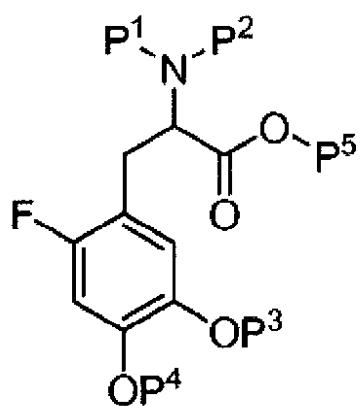


である、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

式(1)の化合物が、

【化 8 2】



40

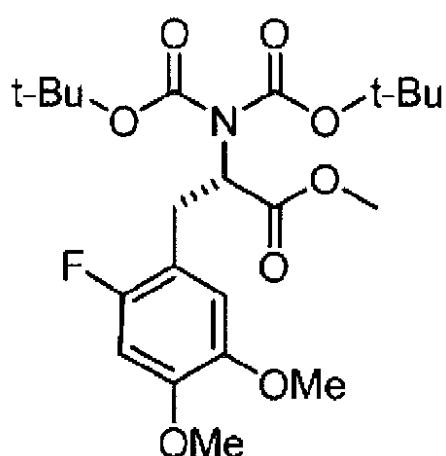
50

[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって单一の窒素保護基を形成し、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって单一の酸素保護基を形成し、P⁵は、カルボン酸保護基である。]である、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項39】

式(1)の化合物が、

【化83】

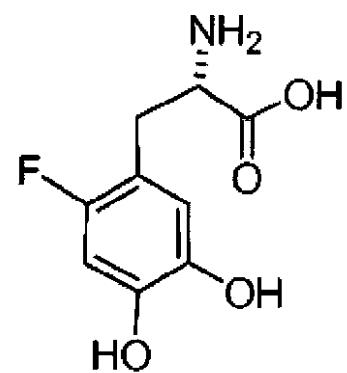


である、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

式(1)の化合物が、

【化84】



である、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項41】

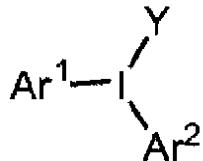
式(3)

【化85】



[式中、 Ar^2 は、アリールまたはヘテロアリール環系である。]の化合物を作製するための方法であって、Mが対イオンである化合物MFと、式(2)

【化86】



2

10

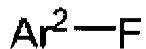
[式中、 Ar^1 は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、Yは、脱離基であり、 Ar^2 は、上に定義した通りである。]の化合物とを極性溶媒中で反応させるステップと、反応混合物から極性溶媒を除去するステップと、残留混合物および非極性溶媒を含む溶液を加熱するステップとを含む方法。

【請求項42】

式(3)

20

【化87】

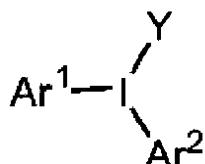


3

[式中、 Ar^2 は、アリールまたはヘテロアリール環系である。]の化合物を作製するための方法であって、非極性溶媒、Mが対イオンである化合物MF、および式(2)

30

【化88】



2

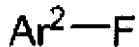
[式中、 Ar^1 は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、Yは、脱離基であり、 Ar^2 は、上に定義した通りである。]の化合物を含む混合物を加熱するステップを含む方法。

40

【請求項43】

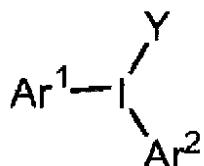
式(3)

【化 8 9】

**3**

[式中、 Ar^2 は、アリールまたはヘテロアリール環系である。] の化合物を作製するための方法であって、M が対イオンである化合物 MF と、式(2) 10

【化 9 0】

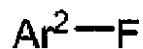
**2**

[式中、 Ar^1 は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、
Y は、脱離基であり、
 Ar^2 は、上に定義した通りである。] の化合物とを極性溶媒中で反応させるステップと、
反応混合物から極性溶媒を除去するステップと、
残留混合物を非極性溶媒と合わせるステップと、
生成溶液をろ過することによって不溶解材料を除去するステップと、
ろ液を加熱するステップとを含む方法。

【請求項 4 4】

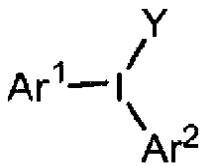
式(3)

【化 9 1】

**3**

[式中、 Ar^2 は、アリールまたはヘテロアリール環系である。] の化合物を作製するための方法であって、M が対イオンである化合物 MF と、式(2) 40

【化 9 2】

**2**

[式中、 Ar^1 は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、

50

Yは、脱離基であり、

Ar²は、上に定義した通りである。]の化合物とを非極性溶媒中で反応させるステップと、

反応混合物をろ過することによって不溶解材料を除去するステップと、ろ液を加熱するステップとを含む方法。

【請求項 4 5】

Ar¹-Hが、ベンゼンより容易に酸化される、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 4 6】

Xが、放射性アイソトープである、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 4 7】

Ar¹が、ハメットの_p値がゼロ未満である少なくとも1つの置換基で置換されている、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 4 8】

置換基が、-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₁-C₁₀)ハロアルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、(C₂-C₁₀)アルキニル、-O-(C₁-C₁₀)アルキル、-C(O)-O-(C₁-C₁₀)アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択される、請求項47に記載の方法。

【請求項 4 9】

Fが、フッ素の放射性アイソトープである、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。

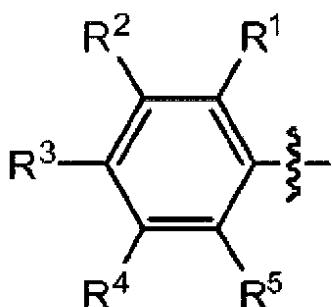
【請求項 5 0】

Ar¹およびAr²が、同じである、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 5 1】

Ar¹が、

【化93】



[式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、H、-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₁-C₁₀)ハロアルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、(C₂-C₁₀)アルキニル、-O-(C₁-C₁₀)アルキル、-C(O)-O-(C₁-C₁₀)アルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択され、またはR¹、R²、R³、R⁴およびR⁵のうちの2つ以上が一緒にになって、縮合した、アリールまたはヘテロアリール環系を形成する。]である、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 5 2】

Ar²が、フェニルアラニン誘導体、チロシン誘導体、チプトファン誘導体、ヒスチジン誘導体およびエストラジオール誘導体から選択される、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 5 3】

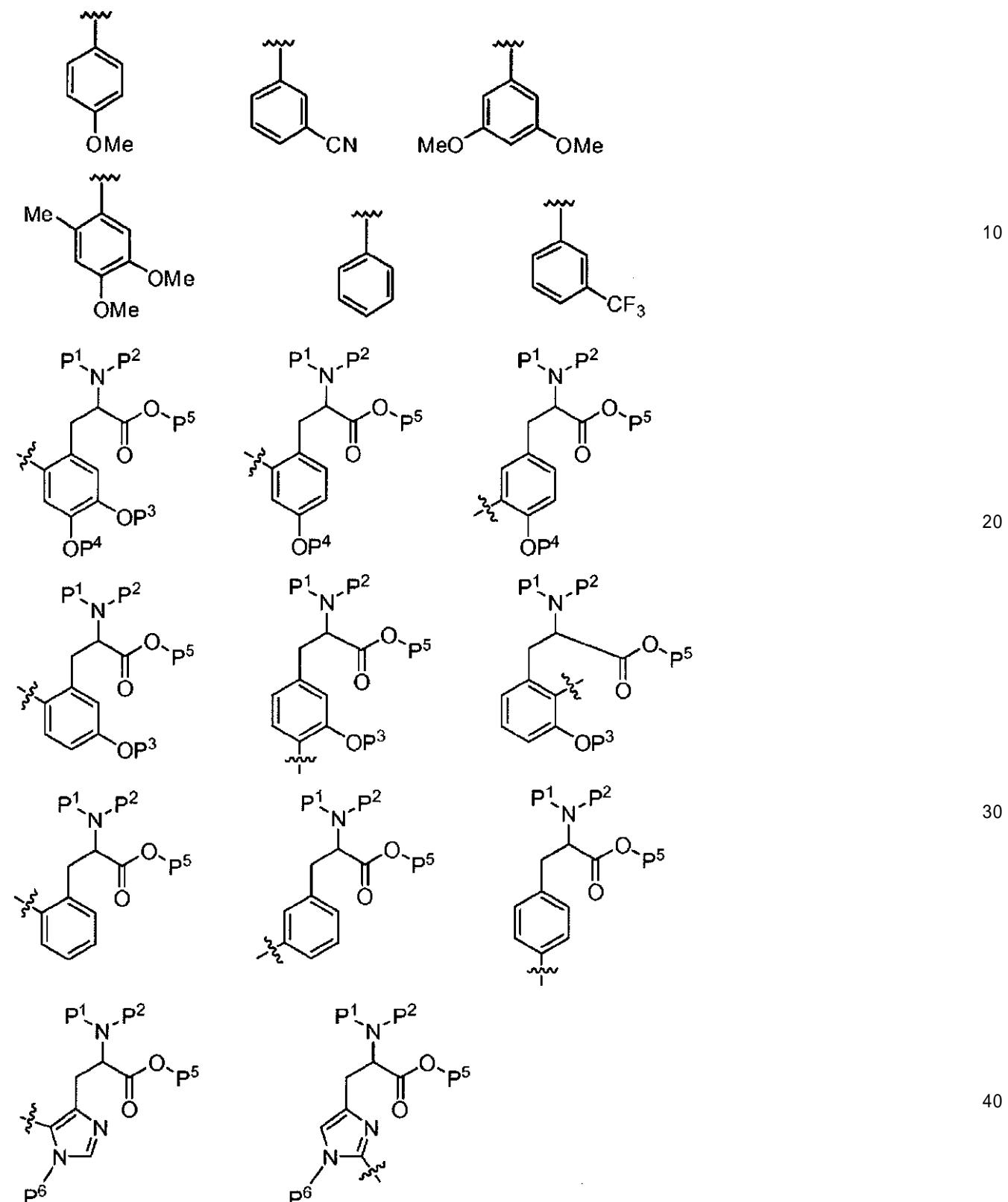
Ar²が、

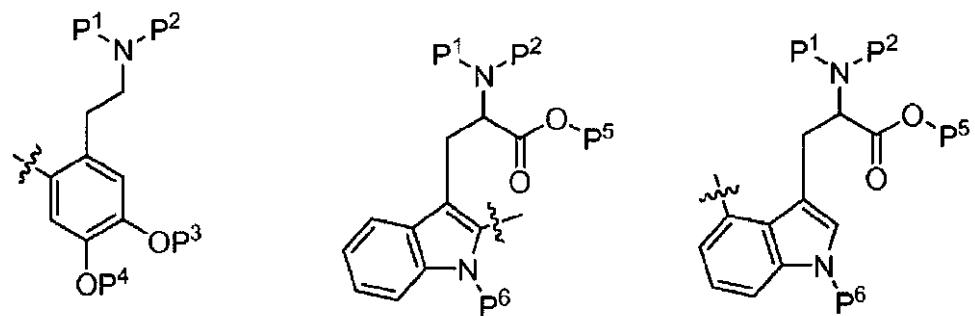
10

30

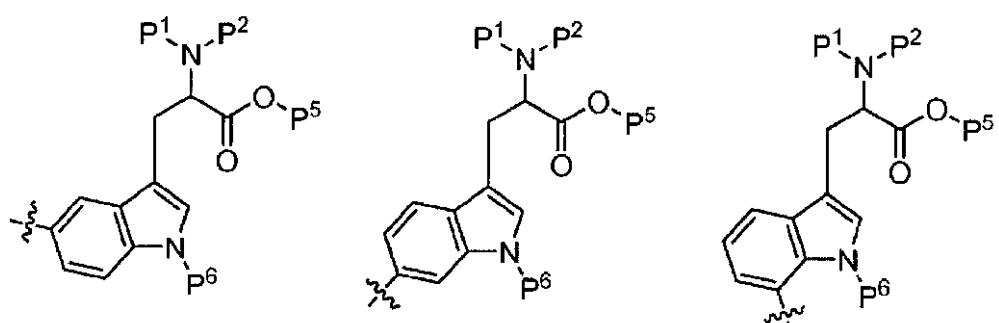
40

【化 9 4】

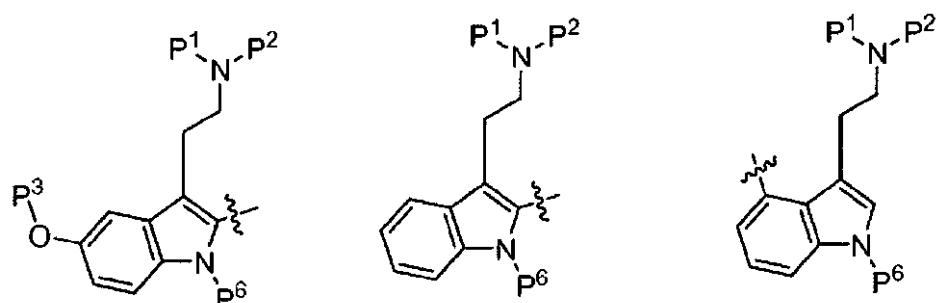




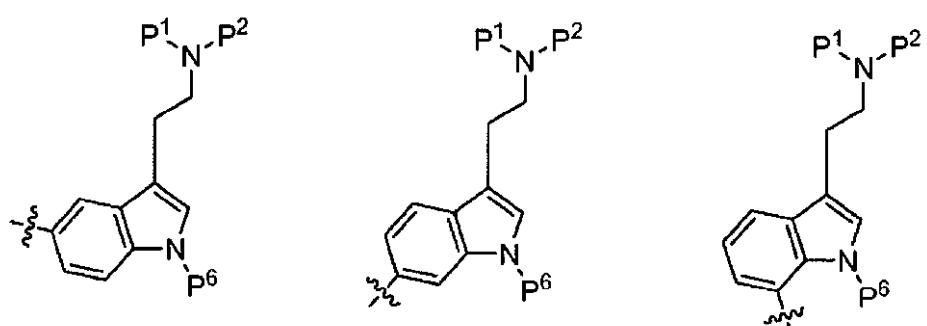
10



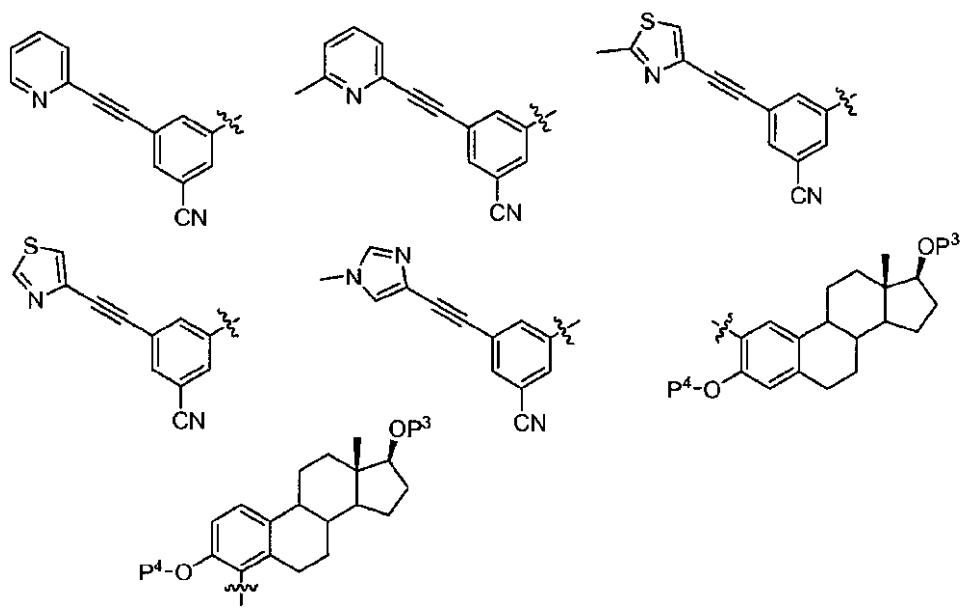
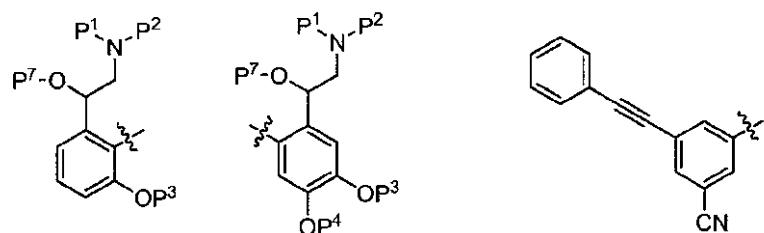
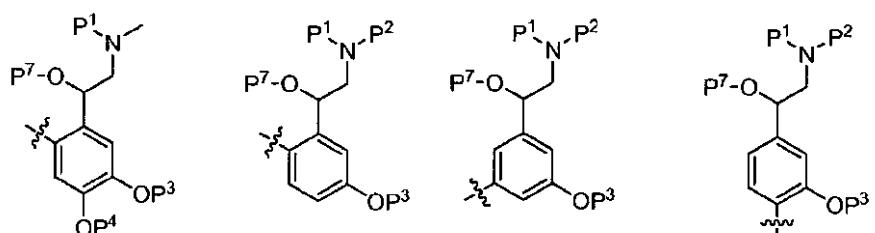
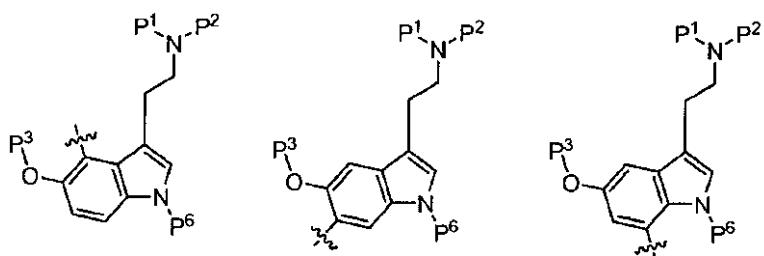
20



30



40



[式中、P¹、P²およびP⁶のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって单一の窒素保護基を形成し、P³、P⁴およびP⁷のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって单一の酸素保護基を形成し、P⁵は、カルボン酸保護基である。]から選択される、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項54】

非極性溶媒が、ベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、エチルベンゼン、四塩化炭素、ヘキサン、シクロヘキサン、フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ニトロベンゼンおよびそれらの混合物から選択される、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項55】

非極性溶媒が、ベンゼンを含む、請求項54に記載の方法。

【請求項56】

非極性溶媒が、トルエンを含む、請求項54に記載の方法。

【請求項57】

加熱ステップが、約25～約250の範囲の温度で加熱するステップを含む、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。 10

【請求項58】

加熱ステップが、約1秒～約25分の間行われる、請求項57に記載の方法。

【請求項59】

加熱ステップが、フラッシュ熱分解法、従来の加熱法またはマイクロウェーブ法で実施される、請求項57に記載の方法。

【請求項60】

非極性溶媒を含む混合物が、加熱前にろ過される、請求項41および42のいずれか1項に記載の方法。

【請求項61】

極性溶媒が、アセトニトリル、アセトン、ジクロロメタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、1,2-ジフルオロベンゼン、ベンゾトリフルオリドおよびそれらの混合物から選択される、請求項41および43のいずれか1項に記載の方法。

【請求項62】

Yが、トリフラート、メシラート、ノナフラート、ヘキサフラート、トシラート、ノシラート、プロシラート、ペルフルオロアルキルスルホナート、テトラフェニルボラート、ヘキサフルオロホスファート、トリフルオロアセタート、テトラフルオロボラート、ペルクロラート、ペルフルオロアルキルカルボキシラート、クロリド、ブロミドおよびヨージドから選択される、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。 30

【請求項63】

Mが、カリウム、ナトリウム、セシウム、クリプタンドもしくはクラウンエーテルとリチウム、ナトリウム、カリウムまたはセシウムとの錯体、四置換アンモニウムカチオンおよびホスホニウムカチオンから選択される、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項64】

不溶解材料が、不溶解塩を含む、請求項43および44のいずれか1項に記載の方法。

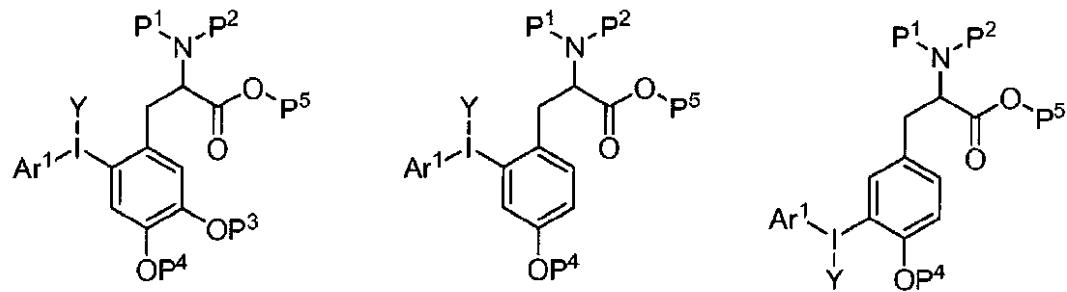
【請求項65】

溶媒が、加熱前にろ液から除去される、請求項43および44のいずれか1項に記載の方法。 40

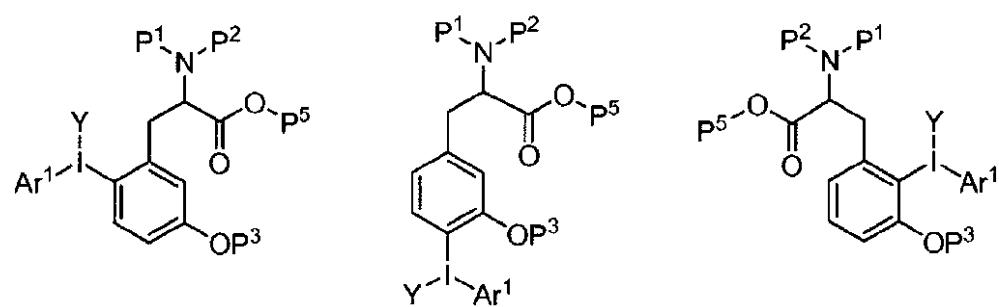
【請求項66】

式(2)の化合物が、

【化95】



10



20

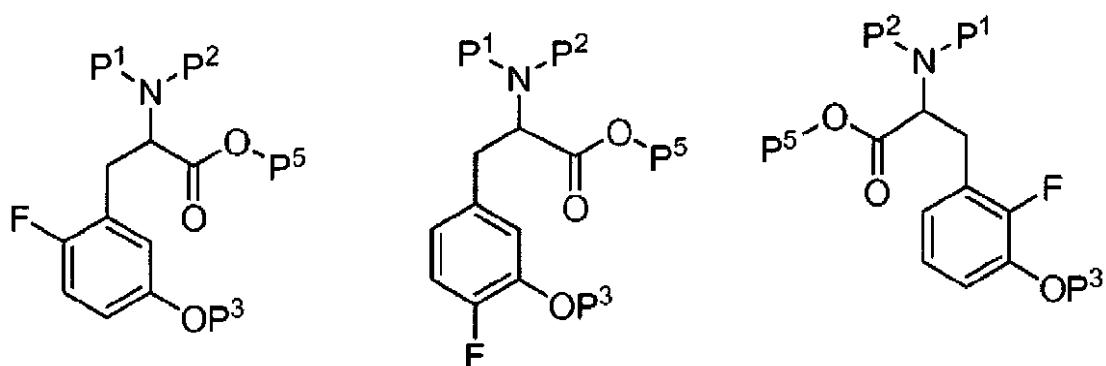
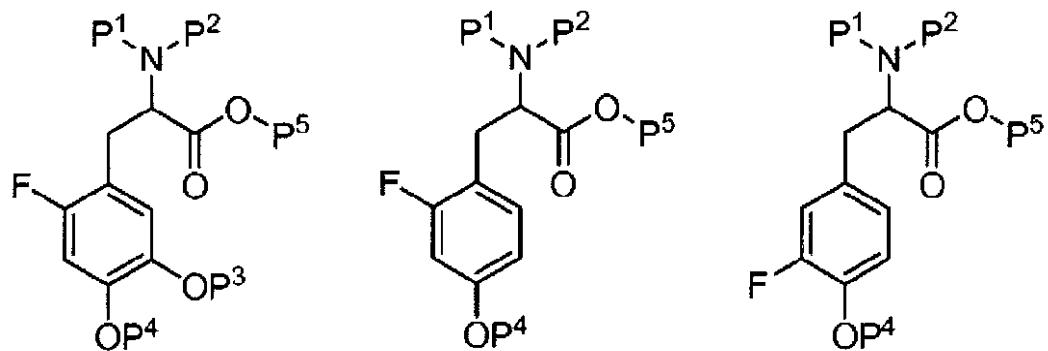
[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって单一の窒素保護基を形成し、
P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって单一の酸素保護基を形成し、
P⁵は、カルボン酸保護基である。]から選択される、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項67】

式(3)の化合物が、

30

【化96】



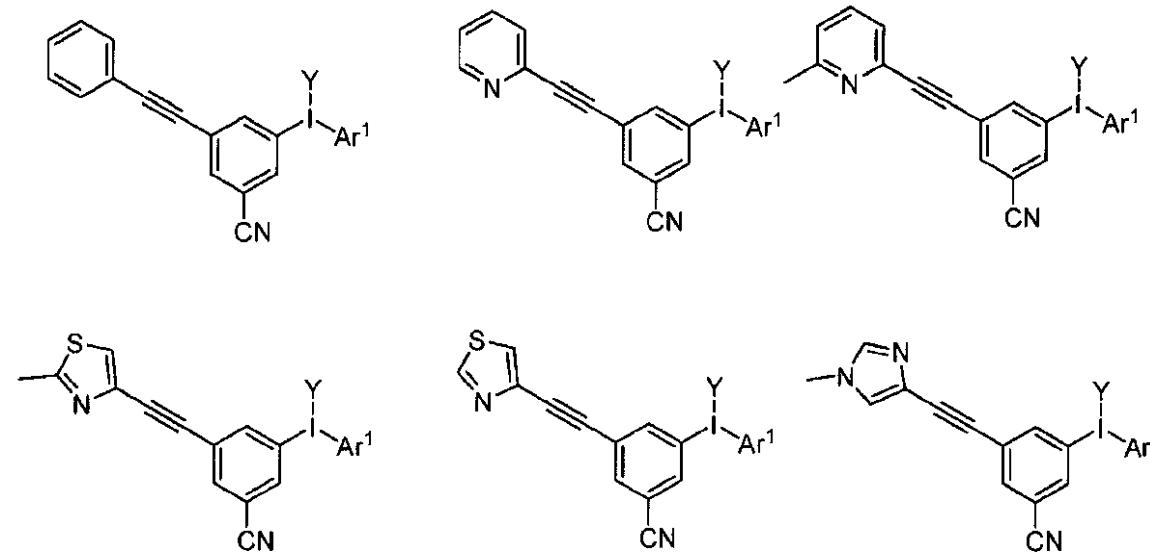
[式中、 P^1 および P^2 のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、または P^1 および P^2 は、一緒になって单一の窒素保護基を形成し、
 P^3 および P^4 のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、または P^3 および P^4 は、一緒になって单一の酸素保護基を形成し、
 P^5 は、カルボン酸保護基である。]から選択される、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項68】

式(2)の化合物が、

【化97】

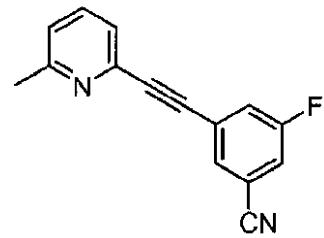
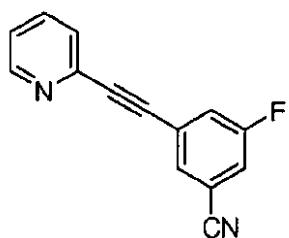
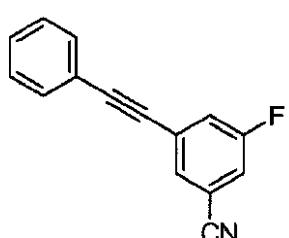


から選択される、請求項 4 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

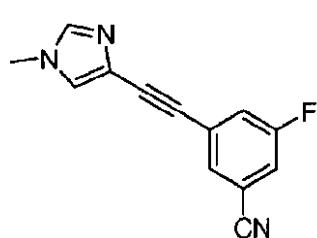
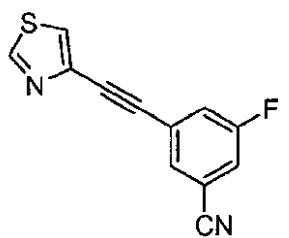
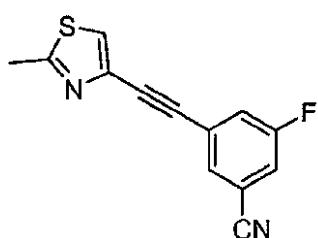
【請求項 6 9】

式 (3) の化合物が、

【化 9 8】



10



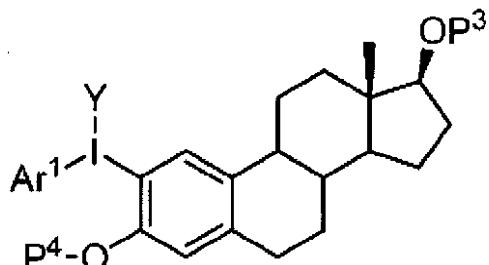
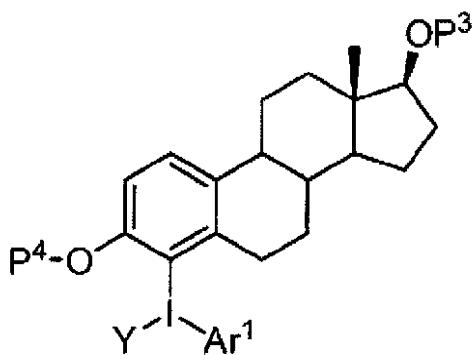
20

から選択される、請求項 4 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 0】

式 (2) の化合物が、

【化 9 9】



30

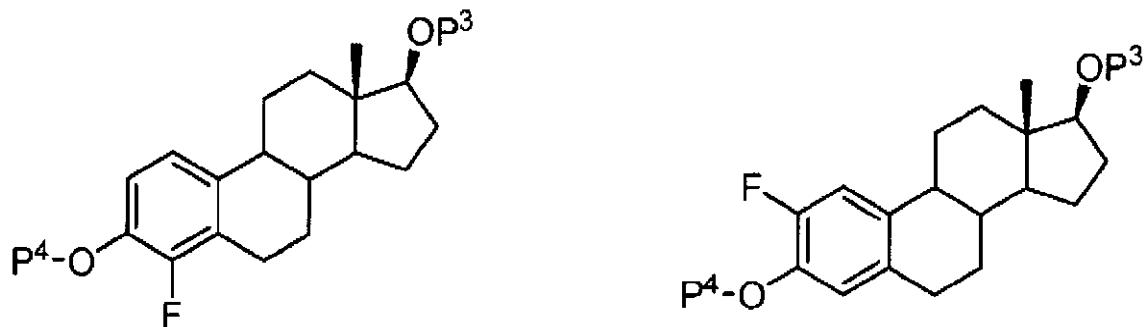
[式中、P³ および P⁴ のそれぞれは、独立に、アルコール保護基である。] から選択される、請求項 4 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 7 1】

式 (3) の化合物が、

【化100】



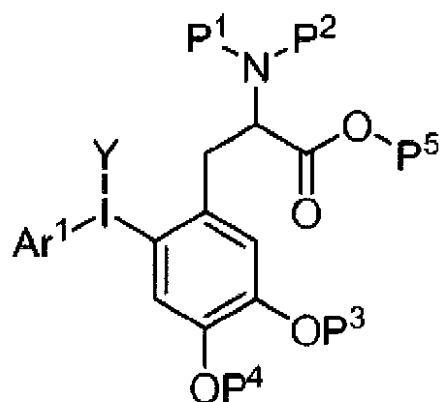
10

[式中、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基である。]から選択される、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項72】

式(2)の化合物が、

【化101】



20

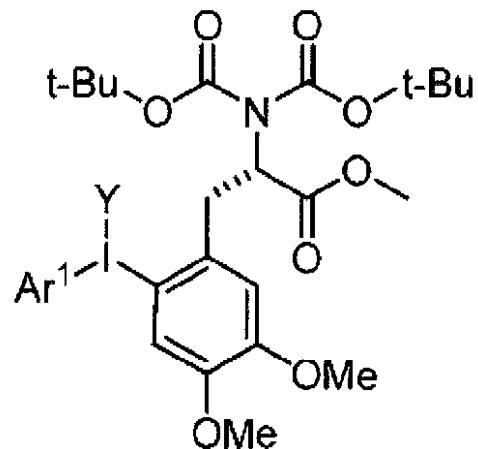
[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって单一の窒素保護基を形成し、
P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって单一の酸素保護基を形成し、
P⁵は、カルボン酸保護基である。]である、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項73】

式(2)の化合物が、

30

【化102】

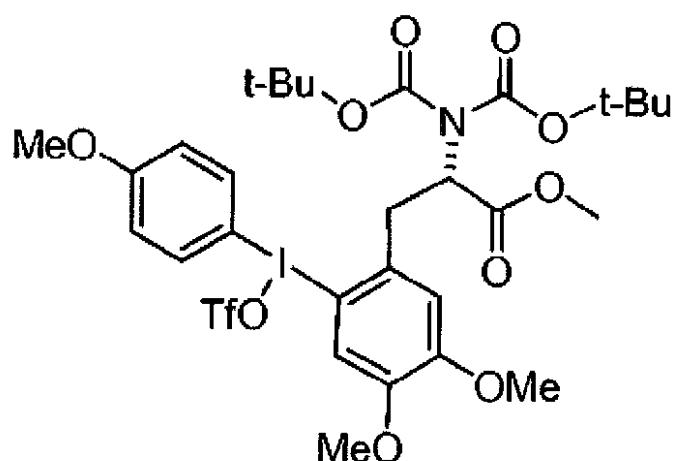


である、請求項72に記載の方法。

【請求項74】

式(2)の化合物が、

【化103】

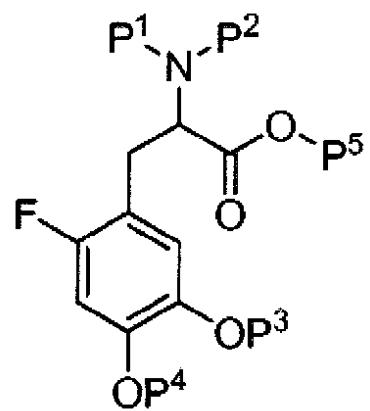


である、請求項72に記載の方法。

【請求項75】

式(3)の化合物が、

【化104】



40

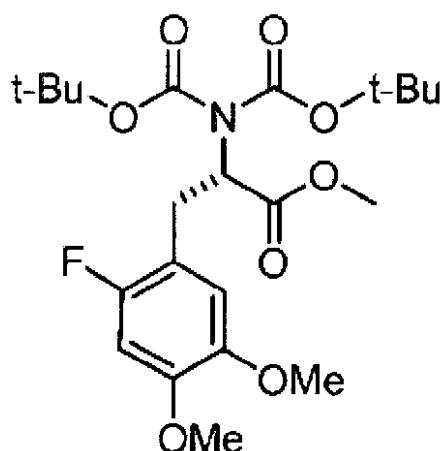
50

[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって单一の窒素保護基を形成し、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって单一の酸素保護基を形成し、P⁵は、カルボン酸保護基である。]である、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項76】

式(3)の化合物が、

【化105】



10

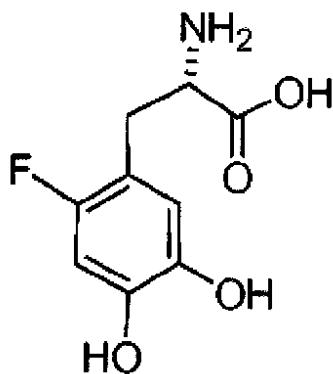
20

である、請求項75に記載の方法。

【請求項77】

式(3)の化合物が、

【化106】



30

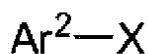
である、請求項41～44のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項78】

式(1)

【化107】



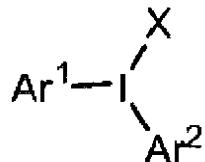
1

[式中、Ar²は、アリールまたはヘテロアリール環系であり、

50

Xは、 pK_a が12未満の酸H-Xの部分である。]の化合物を作製するための方法であ
って、非極性溶媒および式(5)

【化108】



5

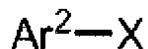
10

[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、
Ar²およびXは、上に定義した通りである。]の化合物を含む混合物を加熱するステッ
プを含む方法。

【請求項79】

式(1)

【化109】

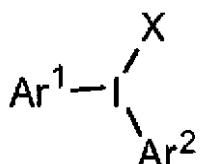


20

1

[式中、Ar²は、アリールまたはヘテロアリール環系であり、
Xは、 pK_a が12未満の酸H-Xの部分である。]の化合物を作製するための方法であ
って、非極性溶媒と、式(5)

【化110】



5

30

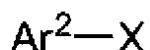
[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、
Ar²およびXは、上に定義した通りである。]の化合物とを合わせるステップと、
混合物をろ過するステップと、
ろ液を加熱するステップとを含む方法。

40

【請求項80】

式(1)

【化111】

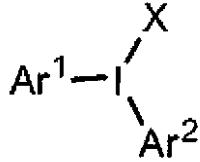


1

50

[式中、 Ar^2 は、アリールまたはヘテロアリール環系であり、
 X は、 pK_a が12未満の酸H-Xの部分である。]の化合物を作製するための方法であ
 りって、非極性溶媒と、式(5)]

【化112】



5

10

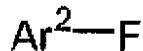
[式中、 Ar^1 は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、
 Ar^2 および X は、上に定義した通りである。]の化合物とを合わせるステップと、
 混合物をろ過するステップと、
 非極性溶媒を除去するステップと、
 残渣および極性溶媒を含む溶液を加熱するステップを含む方法。

【請求項81】

式(3)

20

【化113】

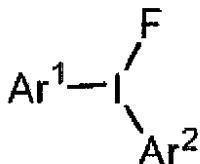


3

[式中、 Ar^2 は、アリールまたはヘテロアリール環系である。]の化合物を作製するた
 めの方法であって、非極性溶媒および式(4)]

【化114】

30



4

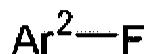
[式中、 Ar^1 は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、
 Ar^2 は、上に定義した通りである。]の化合物を含む混合物を加熱するステップを含む
 方法。

【請求項82】

式(3)

40

【化115】

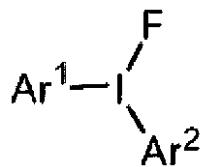


3

50

[式中、Ar²は、アリールまたはヘテロアリール環系である。]の化合物を作製するための方法であって、非極性溶媒と、式(4)

【化116】



4

10

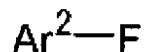
[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、Ar²は、上に定義した通りである。]の化合物とを合わせるステップと、混合物をろ過するステップと、ろ液を加熱するステップとを含む方法。

【請求項83】

式(3)

【化117】

20

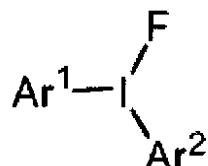


3

[式中、Ar²は、アリールまたはヘテロアリール環系である。]の化合物を作製するための方法であって、非極性溶媒と、式(4)

【化118】

30



4

[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、Ar²は、上に定義した通りである。]の化合物とを合わせるステップと、混合物をろ過するステップと、非極性溶媒を除去するステップと、残渣および極性溶媒を含む溶液を加熱するステップとを含む方法。

40

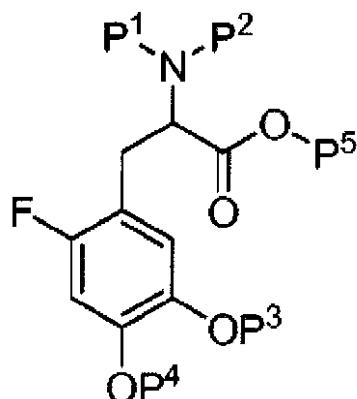
【請求項84】

Fが、フルオリドの放射性アイソトープである、請求項81～83のいずれか1項に記載の方法。

【請求項85】

式(6)

【化119】

**6**

[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって単一の窒素保護基を形成し、

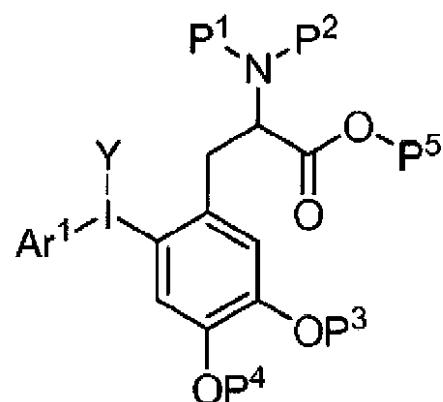
P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって単一の酸素保護基を形成し、

P⁵は、カルボン酸保護基である。]の化合物を作製する方法であって、

Mが対イオンである化合物MFと

式(7)

【化120】

**7**

[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、

Yは、脱離基であり、

P¹、P²、P³、P⁴およびP⁵は、上に定義した通りである。]の化合物とを極性溶媒中で反応させるステップと、

反応混合物から極性溶媒を除去するステップと、

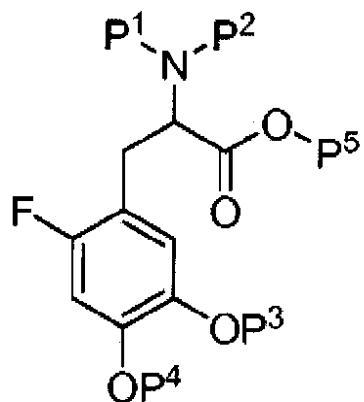
残留混合物および非極性溶媒を含む溶液を加熱するステップとを含む方法。

【請求項86】

式(6)

40

【化121】

**6**

10

20

30

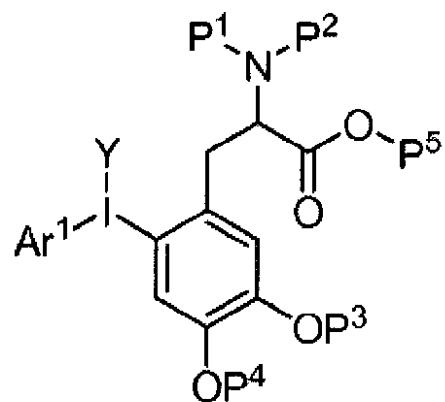
[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって単一の窒素保護基を形成し、

P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって単一の酸素保護基を形成し、

P⁵は、カルボン酸保護基である。]の化合物を作製する方法であって、
非極性溶媒、Mが対イオンである化合物MFおよび

式(7)

【化122】

**7**[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、

40

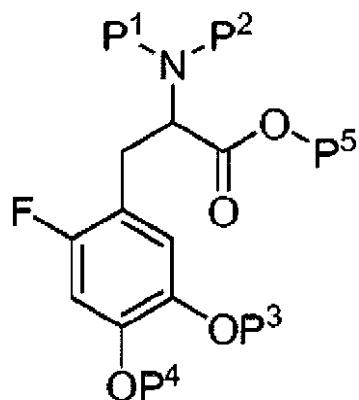
Yは、脱離基であり、

P¹、P²、P³、P⁴およびP⁵は、上に定義した通りである。]の化合物を含む混合物を加熱するステップを含む方法。

【請求項87】

式(6)

【化123】



6

10

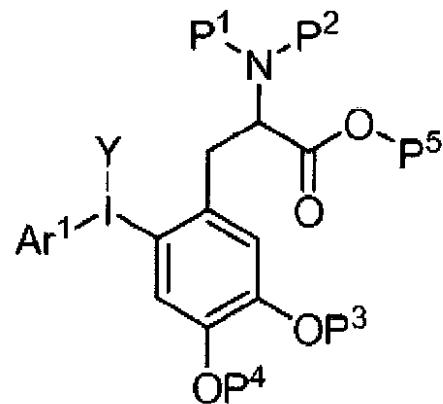
20

30

[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって単一の窒素保護基を形成し、
P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって単一の酸素保護基を形成し、
P⁵は、カルボン酸保護基である。]の化合物を作製する方法であって、
Mが対イオンである化合物MFと

式(7)

【化124】



7

[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、
Yは、脱離基であり、

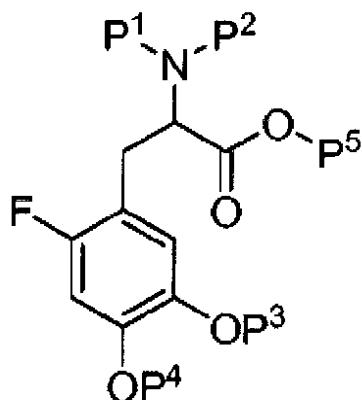
40

P¹、P²、P³、P⁴およびP⁵は、上に定義した通りである。]の化合物とを極性溶媒中で反応させるステップと、
反応混合物から極性溶媒を除去するステップと、
残留混合物を非極性溶媒と合わせるステップと、
生成混合物をろ過することによって不溶解材料を除去するステップと、
ろ液を加熱するステップとを含む方法。

【請求項88】

式(6)

【化125】

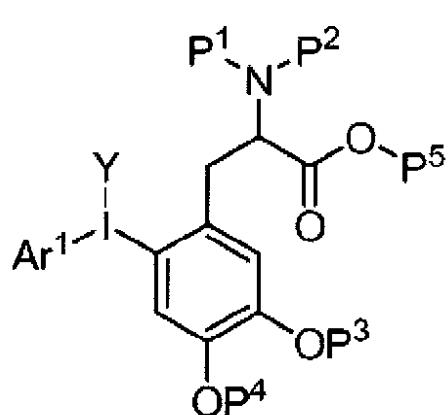
**6**

10

20

30

[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって単一の窒素保護基を形成し、
P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって単一の酸素保護基を形成し、
P⁵は、カルボン酸保護基である。]の化合物を作製する方法であって、
Mが対イオンである化合物MFと
式(7)
【化126】

**7**

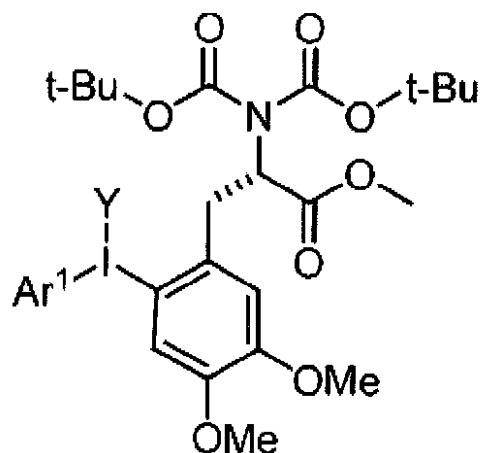
[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、
Yは、脱離基であり、
P¹、P²、P³、P⁴およびP⁵は、上に定義した通りである。]の化合物とを非極性溶媒中で反応させるステップと、
反応混合物をろ過することによって不溶解材料を除去するステップと、
ろ液を加熱するステップとを含む方法。

【請求項89】

式(7)の化合物が、

40

【化127】



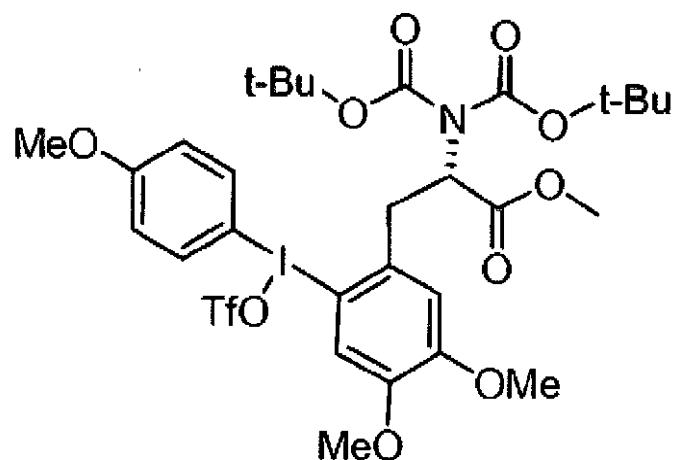
である、請求項 8 5 ~ 8 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 0】

式(7)の化合物が、

【化128】

20

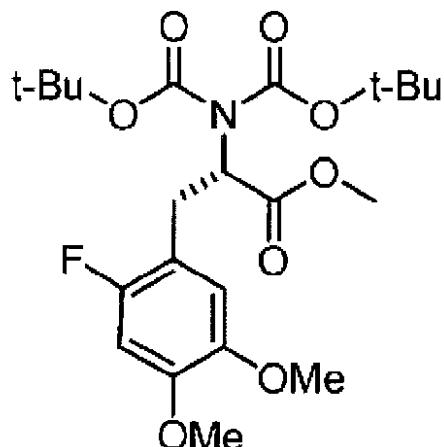


である、請求項 8 9 に記載の方法。

【請求項 9 1】

式(6)の化合物が、

【化129】



10

である、請求項 8 5 ~ 8 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 2】

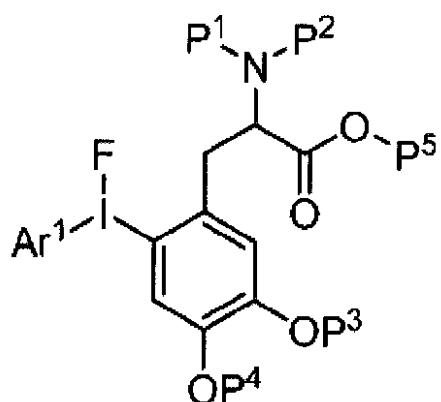
Ar¹ が、ベンゼンより容易に酸化される、請求項 8 5 ~ 8 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 9 3】

式(8)の化合物

【化130】



30

8

[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、

P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒にになって单一の窒素保護基を形成し、

P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒にになって单一の酸素保護基を形成し、

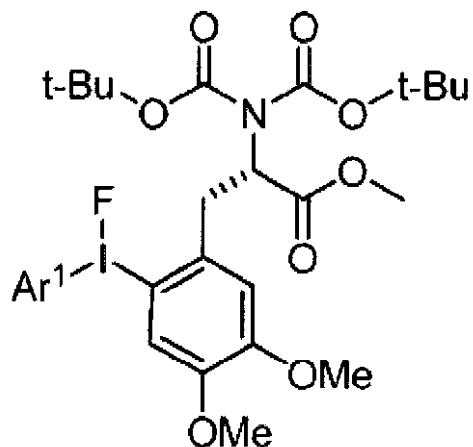
P⁵は、カルボン酸保護基である。]。

40

【請求項 9 4】

式(8)の化合物が、

【化131】

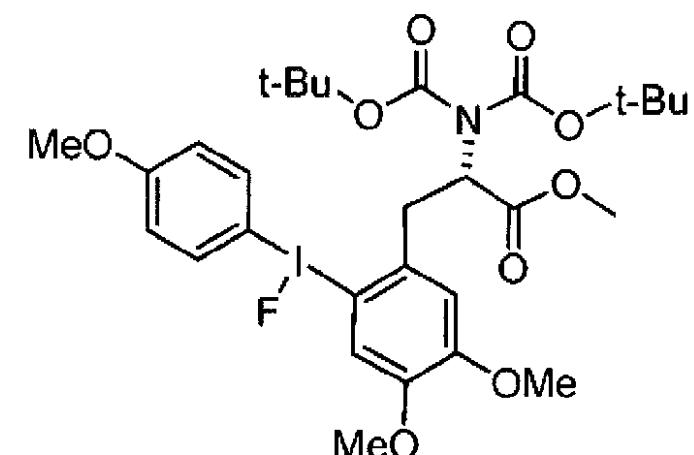


である、請求項93に記載の方法。

【請求項95】

式(8)の化合物が、

【化132】



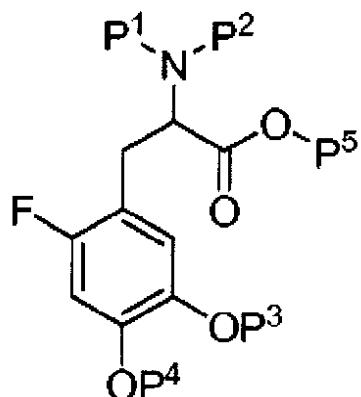
である、請求項93に記載の方法。

【請求項96】

式(6)

30

【化133】

**6**

10

20

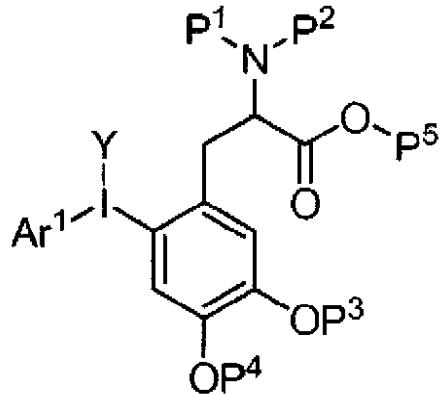
30

[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって単一の窒素保護基を形成し、
P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって単一の酸素保護基を形成し、
P⁵は、カルボン酸保護基である。]の化合物であって、

Mが対イオンである化合物MFと

式(7)

【化134】

**7**

[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、

40

Yは、脱離基であり、

P¹、P²、P³、P⁴およびP⁵は、上に定義した通りである。]の化合物とを極性溶媒中で反応させるステップと、

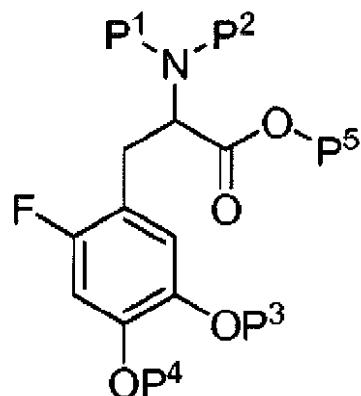
反応混合物から極性溶媒を除去するステップと、

残留混合物および非極性溶媒を含む溶液を加熱するステップとを含む方法によって調製される化合物。

【請求項97】

式(6)

【化135】

**6**

[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって単一の窒素保護基を形成し、

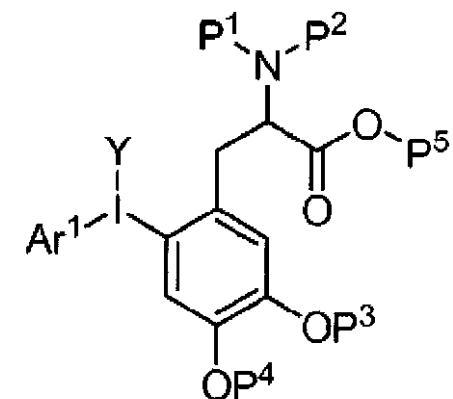
P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって単一の酸素保護基を形成し、

P⁵は、カルボン酸保護基である。]の化合物であって、

非極性溶媒、Mが対イオンである化合物MFおよび

式(7)

【化136】

**7**

[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、

Yは、脱離基であり、

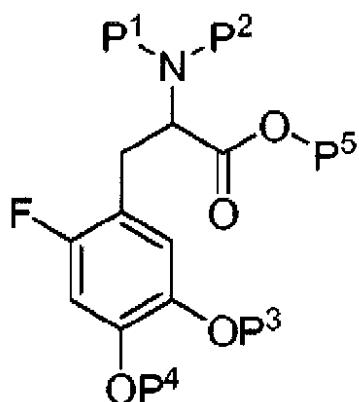
P¹、P²、P³、P⁴およびP⁵は、上に定義した通りである。]の化合物を含む混合物を加熱するステップを含む方法によって調製される化合物。

【請求項98】

式(6)

40

【化137】

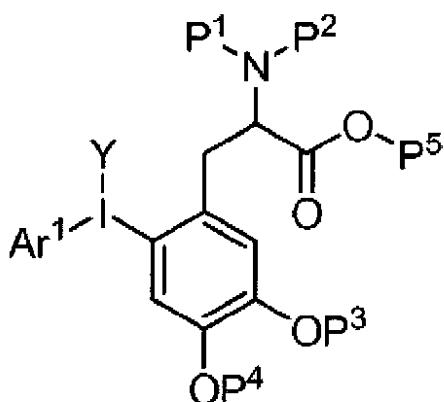


10

[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって単一の窒素保護基を形成し、
P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって単一の酸素保護基を形成し、
P⁵は、カルボン酸保護基である。]の化合物であって、
Mが対イオンである化合物M_Fと
式(7)

20

【化138】



30

7

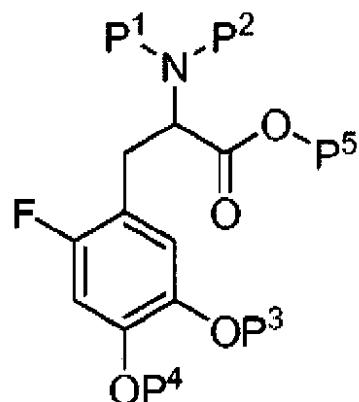
[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、
Yは、脱離基であり、
P¹、P²、P³、P⁴およびP⁵は、上に定義した通りである。]の化合物とを極性溶
媒中で反応させるステップと、
反応混合物から極性溶媒を除去するステップと、
残留混合物を非極性溶媒と合わせるステップと、
生成混合物をろ過することによって不溶解材料を除去するステップと、
ろ液を加熱するステップとを含む方法によって調製される化合物。

40

【請求項99】

式(6)

【化139】

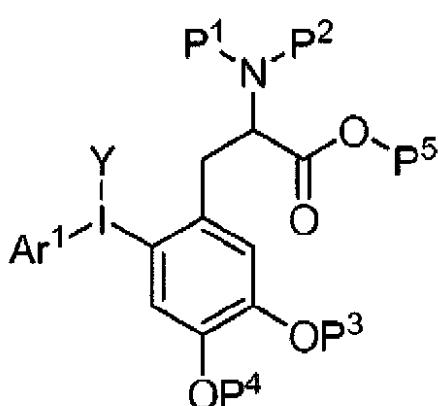
**6**

[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって单一の窒素保護基を形成し、
P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって单一の酸素保護基を形成し、
P⁵は、カルボン酸保護基である。]の化合物を作製するための方法であって、
Mが対イオンである化合物MFと

20

式(7)

【化140】

**7**

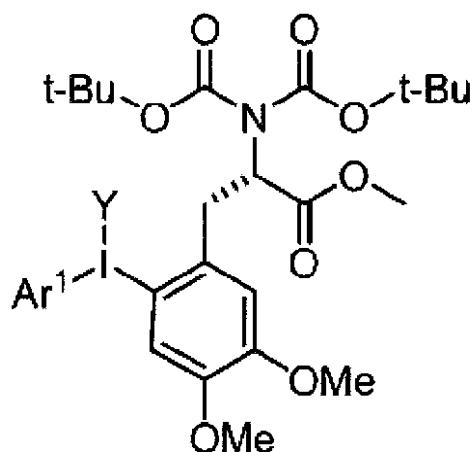
[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、
Yは、脱離基であり、
P¹、P²、P³、P⁴およびP⁵は、上に定義した通りである。]の化合物とを非極性
溶媒中で反応させるステップと、
反応混合物をろ過することによって不溶解材料を除去するステップと、
ろ液を加熱するステップとを含む方法によって化合物が調製される方法。

40

【請求項100】

式(7)の化合物が、

【化 1 4 1】



10

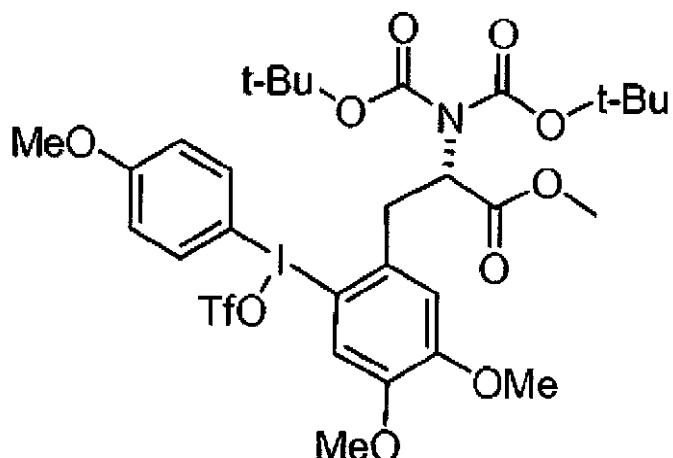
である、請求項 9 6 ~ 9 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 0 1】

式 (7) の化合物が、

【化 1 4 2】

20



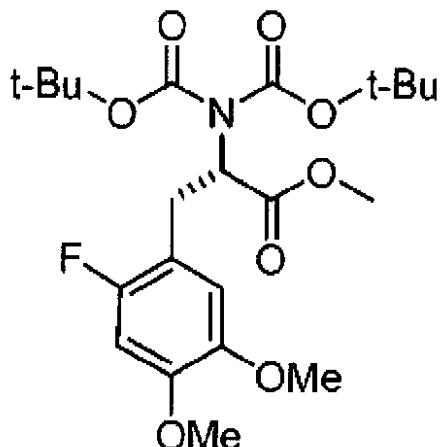
30

である、請求項 1 0 0 に記載の化合物。

【請求項 1 0 2】

式 (6) の化合物が、

【化143】



10

である、請求項 96～99 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 103】

Ar¹ が、ベンゼンより容易に酸化される、請求項 96～99 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

連邦がスポンサーである研究または開発

米国政府は、国立科学機構 (National Science Foundation) が授与したグラント番号 CHE-0717562 に係る本発明の一部の権利を有する。

30

【0002】

関連出願の相互参照

本出願は、2008年10月21日に受理された米国特許仮出願第 61/107,156 号および2009年8月21日に受理された同第 61/236,037 号の優先権を主張するものであり、これら双方の仮出願は、その全体が参考により本明細書に組み込まれている。

30

【0003】

本開示は、フッ化アリールの合成、例えば、¹⁸F で標識された放射性トレーサーの調製において有用な試薬および方法に関する。本明細書で提供される試薬および方法は、芳香族化合物、複素芳香族化合物、アミノ酸、スクレオチドおよび合成化合物を含めての広範囲の化合物を利用するため使用することができる。

【背景技術】

【0004】

フッ化アリールは、天然産品、ならびに陽電子放出断層撮影 (PET) 用のトレーサーおよび医薬品を含めての多数の重要な医薬化合物においてその構造の一部分である。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、かかるフッ化アリールを生成するための方法および試薬、例えば、フッ化アリールを生成するための効率的な方法が望まれている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本明細書では、ジアリールヨードニウム化合物および中間体を使用して置換された、ア

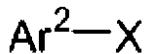
50

リールおよびヘテロアリール環系を調製する方法が提供される。例えば、本明細書で提供されるのと同様なジアリールヨードニウム塩およびフッ化ジアリールヨードニウムを分解することによってフッ化アリールを調製をすることができる。

【0007】

例えば、本明細書では、式(1)

【化1】



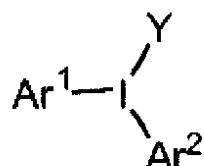
1

10

[式中、 Ar^2 は、アリールまたはヘテロアリール環系であり、Xは、 pK_a が12未満の酸H-Xの部分である。]の化合物を作製するための方法が提供される。一実施形態では、その方法は、Mが対イオン、Xが式(1)に定義した通りである化合物MXと、式(2)

【0008】

【化2】



2

20

[式中、 Ar^1 は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、Yは、脱離基であり、 Ar^2 およびXは、上に定義した通りである。]の化合物とを極性溶媒中で反応させるステップを含む。反応した後に、極性溶媒は、反応混合物から除去することができ、残留混合物は、非極性溶媒と合わせ、加熱することができる。別の実施形態では、非極性溶媒、化合物MXおよび式(2)の化合物を含む溶液は、加熱することによって式(1)の化合物を提供することができる。

30

【0009】

一部の実施形態では、MXと式(2)の化合物との反応混合物の非極性溶液は、加熱前にろ過することができる。ろ過ステップによって、反応混合物中に残留するどんな不溶解材料(例えば、不溶解塩)を除去することができる。一部の実施形態では、溶媒は、加熱前にろ液から除去することができる(つまり、残渣は、それだけで加熱することができる。)。

40

【0010】

さらなる実施形態では、MXと式(2)の化合物との反応混合物の非極性溶液は、加熱前にろ過することができ、非極性溶媒は、除去(例えば、蒸発によって)することができ、試料の加熱は、異なる溶媒中で実施することができる。

【0011】

一部の実施形態では、Xは、ハライド、カルボン酸アリール、カルボン酸アルキル、ホスファート、ホスホナート、ホスホニット、アジド、チオシアナート、シアナート、フェノキシド、トリフラート、トリフルオロエトキシド、チオラートおよび安定化エノラートから選択することができる。例えば、Xは、フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨージド、トリフラート、トリフルオロアセタート、ベンゾアート、アセタート、フェノキシド、

50

トリフルオロエトキシド、シアナート、アジド、チオシアナート、チオラート、ホスファートおよび安定化エノラートから選択することができる。一部の実施形態では、Xは、フルオリドである。一部の実施形態では、Xは、放射性アイソトープであり、例えば、Xは、フルオリドの放射性アイソトープ（例えば、 ^{18}F ）であってよい。

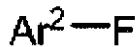
【0012】

本明細書に記載された方法を使用することによって、フッ素化された、アリールまたはヘテロアリール環系（例えば、放射化標識され、フッ素化された、アリールまたはヘテロアリール環系）を調製することができる。例えば、本明細書では、式（3）

【0013】

【化3】

10



3

[式中、 Ar^2 は、アリールまたはヘテロアリール環系である。]の化合物を調製する方法が提供される。一実施形態では、その方法は、Mが対イオンである化合物MFと、上に記載した式（2）の化合物とを極性溶媒中で反応させるステップを含む。反応した後に、極性溶媒は、反応混合物から除去することができ、残留混合物は、非極性溶媒と合わせ、加熱することができる。別の実施形態では、非極性溶媒、化合物MFおよび式（2）の化合物を含む溶液は、加熱することによって式（3）の化合物を提供することができる。

20

【0014】

一部の実施形態では、MFと式（2）の化合物との反応混合物の非極性溶液は、加熱前にろ過することができる。ろ過ステップによって、反応混合物中に残留するどんな不溶解材料（例えば、不溶解塩）も除去することができる。一部の実施形態では、溶媒は、加熱前にろ液から除去することができる（つまり、残渣は、それだけで加熱することができる。）。

【0015】

30

さらなる実施形態では、MFと式（2）の化合物との反応混合物の非極性溶液は、加熱前にろ過することができ、非極性溶媒は、除去（例えば、蒸発によって）することができ、試料の加熱は、異なる溶媒中で実施することができる。

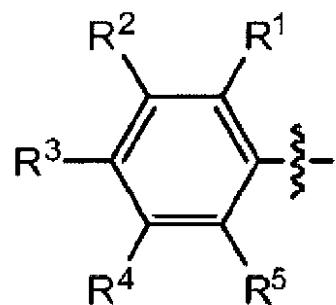
【0016】

Ar^1 は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系である。例えば、 Ar^1-H は、ベンゼンより容易に酸化することができる。一部の実施形態では、部分 Ar^1 は、ハメットの ρ 値がゼロ未満である少なくとも1つの置換基で置換することができる。例えば、置換基は、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ ハロアルキル、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ アルケニル、 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ アルキニル、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択することができる。一部の実施形態では、 Ar^1 は、

40

【0017】

【化4】



10

[式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、H、-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₁-C₁₀)ハロアルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、(C₂-C₁₀)アルキニル、-O-(C₁-C₁₀)アルキル、-C(O)-O-(C₁-C₁₀)アルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択され、またはR¹、R²、R³、R⁴およびR⁵のうちの2つ以上が一緒にになって、縮合した、アリールまたはヘテロアリール環系を形成する。]であってよい。

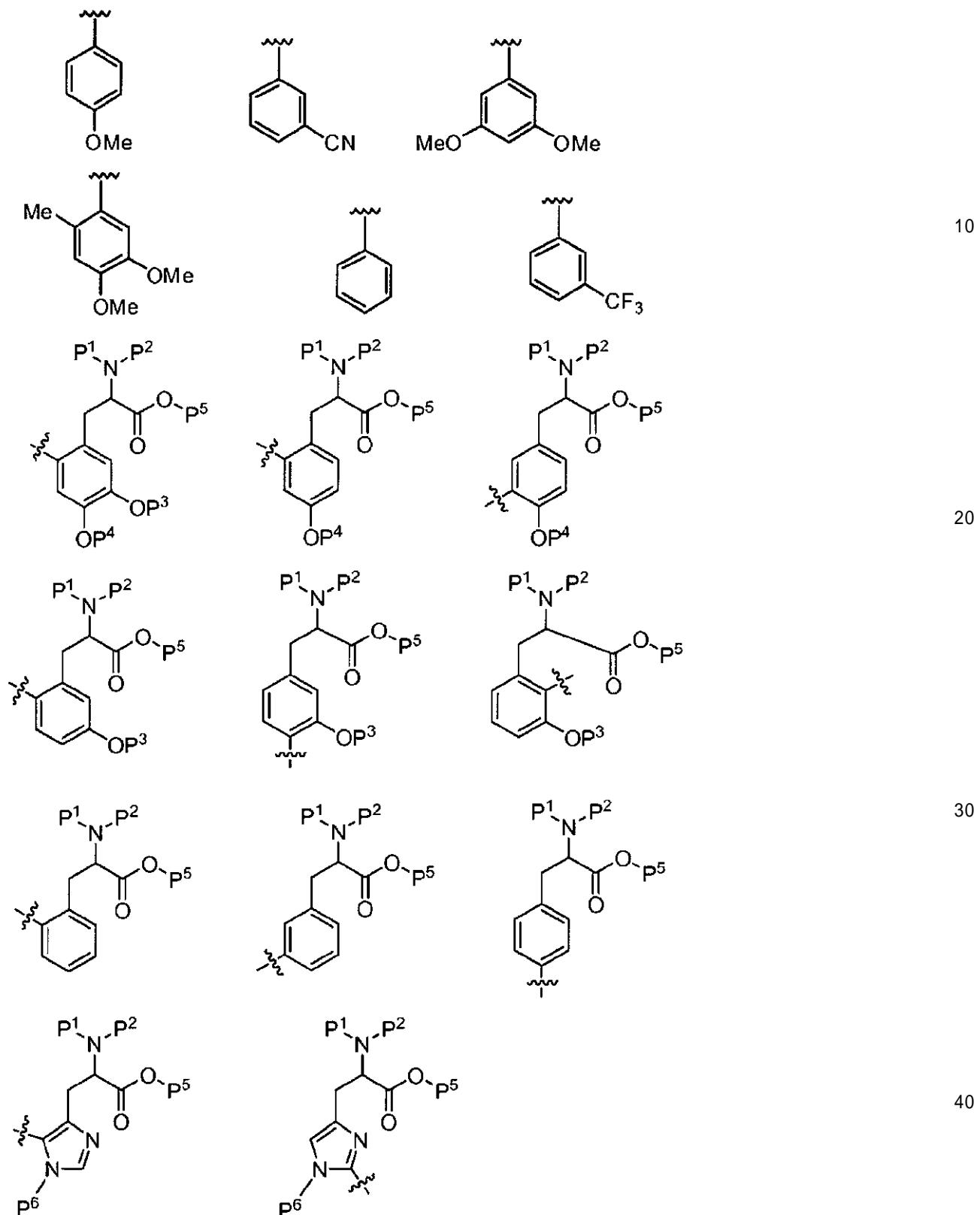
【0018】

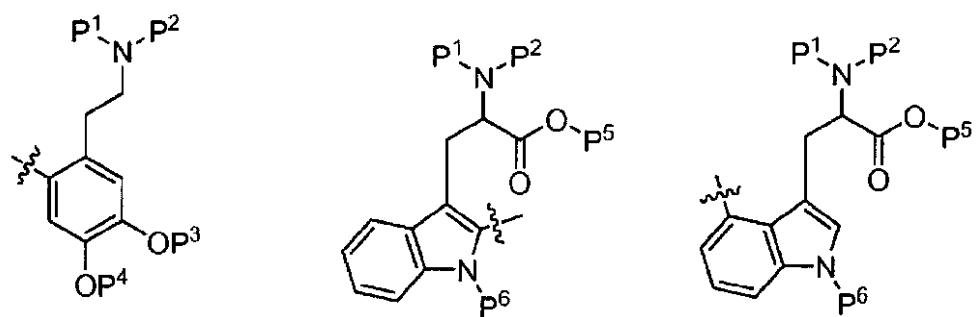
A_r²は、アリールまたはヘテロアリール環系である。一部の実施形態では、A_r²は、フェニルアラニン誘導体、チロシン誘導体、チプトファン誘導体 (typtophan derivative)、ヒスチジン誘導体およびエストラジオール誘導体から選択される。一部の実施形態では、A_r²は、

20

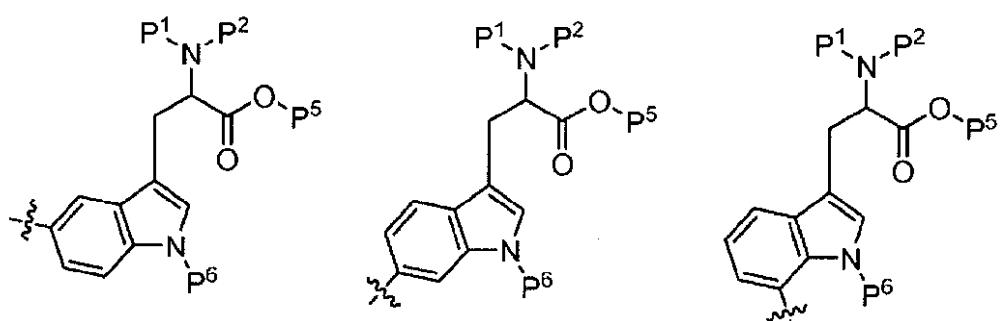
【0019】

【化 5】

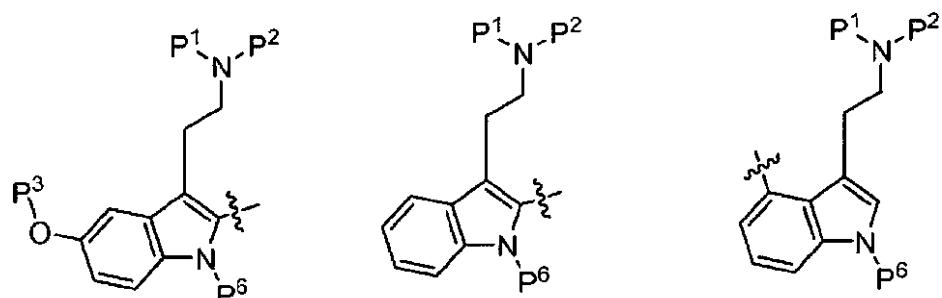




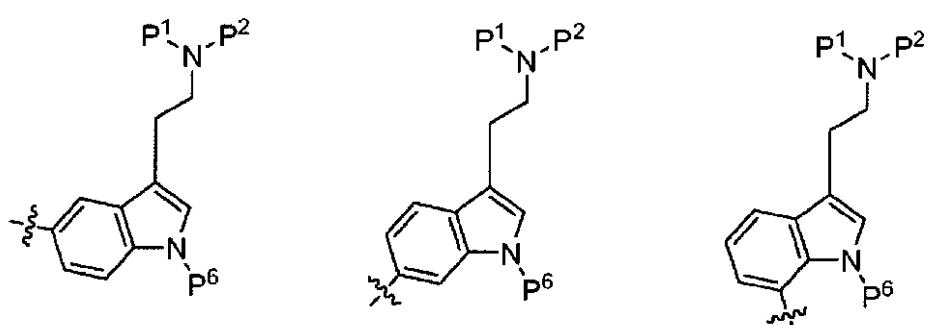
10



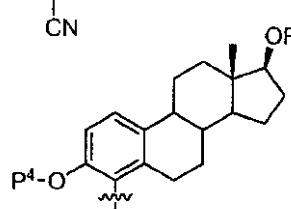
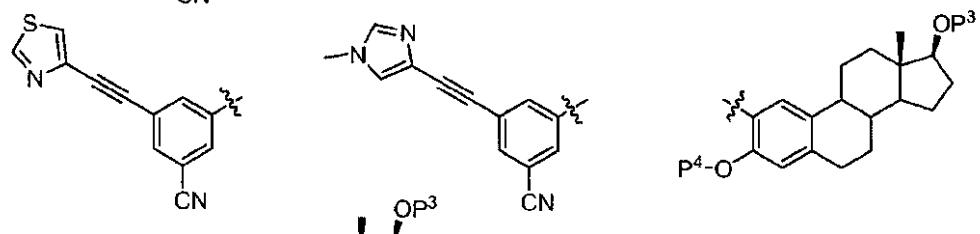
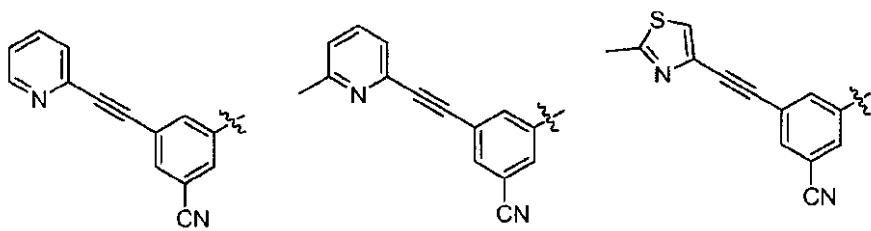
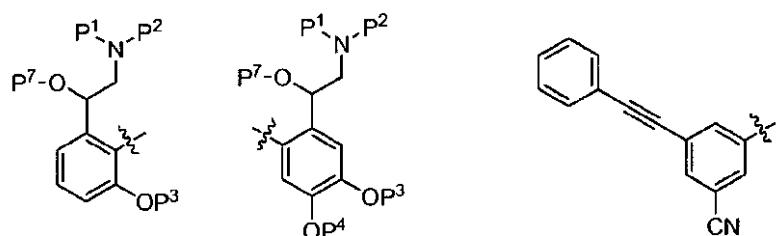
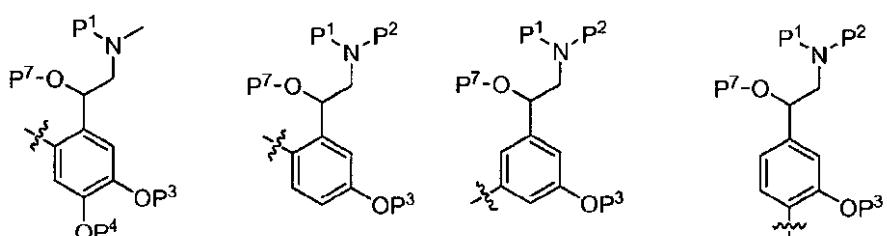
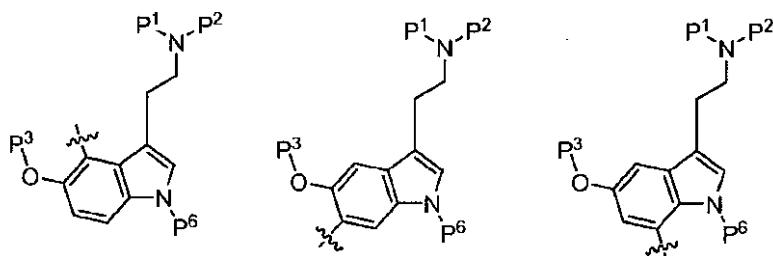
20



30



40



[式中、P¹、P²およびP⁶のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって单一の窒素保護基を形成し、P³、P⁴およびP⁷のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって单一の酸素保護基を形成し、P⁵は、カルボン酸保護基である。]から選択される。

【0020】

本明細書ではまた、式(6)

【0021】

10

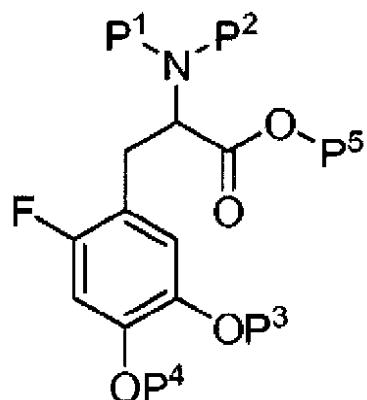
20

30

40

50

【化6】



6

10

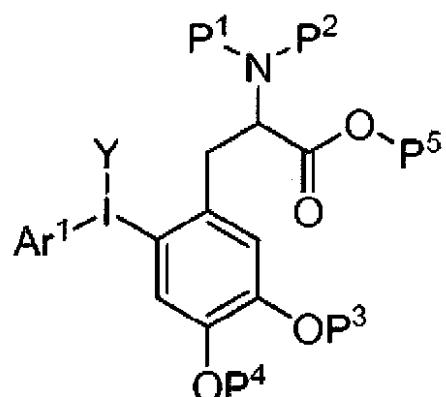
20

30

[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって単一の窒素保護基を形成し、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって単一の酸素保護基を形成し、P⁵は、カルボン酸保護基である。]の化合物を作製する方法も提供される。一実施形態では、その方法は、Mが対イオンである化合物MFと式(7)

【0022】

【化7】



7

40

50

[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、Yは、脱離基であり、P¹、P²、P³、P⁴およびP⁵は、上に定義した通りである。]の化合物とを極性溶媒中で反応させるステップを含む。反応した後に、極性溶媒は、反応混合物から除去することができ、残留混合物は、非極性溶媒と合わせ、加熱することができる。別の実施形態では、非極性溶媒、化合物MFおよび式(7)の化合物を含む溶液は、加熱することによって式(6)の化合物を提供することができる。

【0023】

一部の実施形態では、MFと式(7)の化合物との反応混合物の非極性溶液は、加熱前にろ過することができる。ろ過ステップによって、反応混合物中に残留するどんな不溶解材料（例えば、不溶解塩）も除去することができる。一部の実施形態では、溶媒は、加熱前にろ液から除去することができる（つまり、残渣は、それだけで加熱することができる。）。

【 0 0 2 4 】

さらなる実施形態では、M Fと式(7)の化合物との反応混合物の非極性溶液は、加熱前にろ過することができ、非極性溶媒は、除去(例えば、蒸発によって)することができ、試料の加熱は、異なる溶媒中で実施することができる。

【 0 0 2 5 】

上に記載された方法では、Yは、任意の脱離基であってよく、例えば、Yは、例えば、トリフラート、メシラート、ノナフラート、ヘキサフラート、トシラート、ノシラート、プロシラート、ペルフルオロアルキルスルホナート、テトラフェニルボラート、ヘキサフルオロホスファート、トリフルオロアセタート、テトラフルオロボラート、ペルクロラート、ペルフルオロアルキルカルボキシラート、クロリド、プロミドまたはヨージドであってよい。10

【 0 0 2 6 】

Mは、X部分の性質に応じて変わることができる。一部の実施形態では、Mは、カリウム、ナトリウム、セシウム、クリプタンドもしくはクラウンエーテルとリチウム、ナトリウム、カリウムまたはセシウムとの錯体、四置換アンモニウムカチオンまたはホスホニウムカチオンであってよい。

【 0 0 2 7 】

本明細書で記載の方法で使用される非極性溶媒は、例えば、ベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、エチルベンゼン、四塩化炭素、ヘキサン、シクロヘキサン、フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ニトロベンゼンまたはそれらの混合物であってよい。一部の実施形態では、非極性溶媒は、ベンゼンを含む。一部の実施形態では、非極性溶媒は、トルエンを含む。20

【 0 0 2 8 】

本明細書で記載の方法で使用される極性溶媒は、例えば、アセトニトリル、アセトン、ジクロロメタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、1,2-ジフルオロベンゼン、ベンゾトリフルオリドまたはそれらの混合物であってよい。

【 0 0 2 9 】

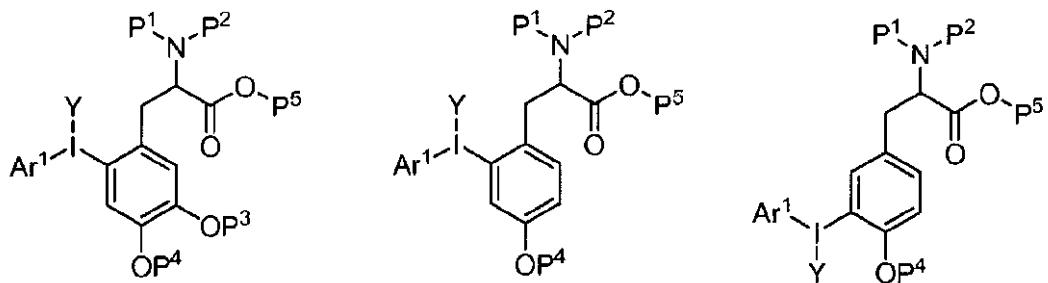
反応混合物の加熱は、約25～約250の範囲の温度で加熱するステップを含むことができる。一部の実施形態では、加熱ステップは、約1秒～約25分の間で行ってよい。一部の実施形態では、加熱ステップは、フラッシュ熱分解法、従来の加熱法またはマイクロウェーブ法で実施される。30

【 0 0 3 0 】

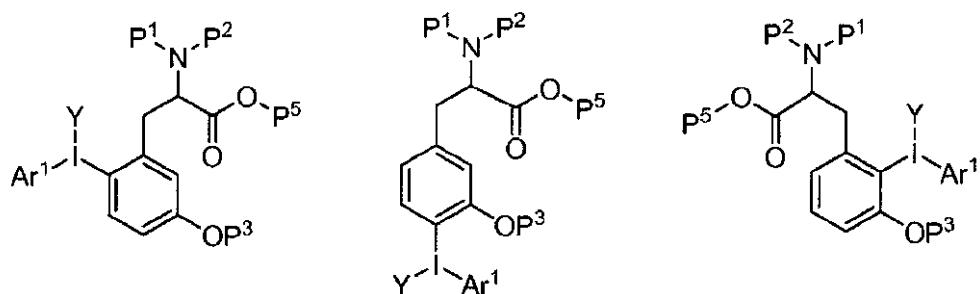
一部の実施形態では、式(2)の化合物は、

【 0 0 3 1 】

【化8】



10



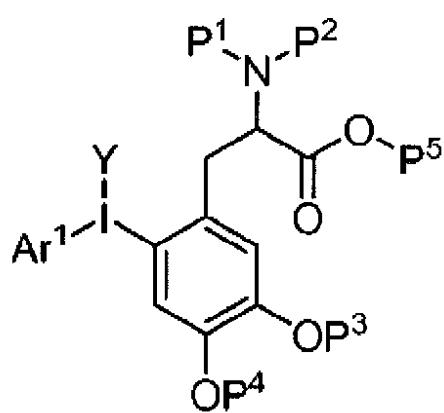
20

[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって单一の窒素保護基を形成し、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって单一の酸素保護基を形成し、P⁵は、カルボン酸保護基である。]から選択される。例えば、式(2)の化合物は、

【0032】

【化9】

30

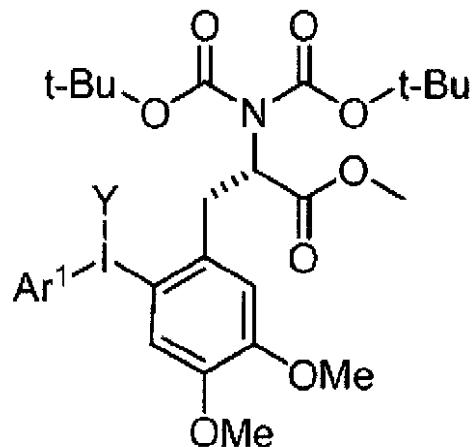


40

[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって单一の窒素保護基を形成し、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって单一の酸素保護基を形成し、P⁵は、カルボン酸保護基である。]であってよい。一部の実施形態では、式(2)の化合物は、

【0033】

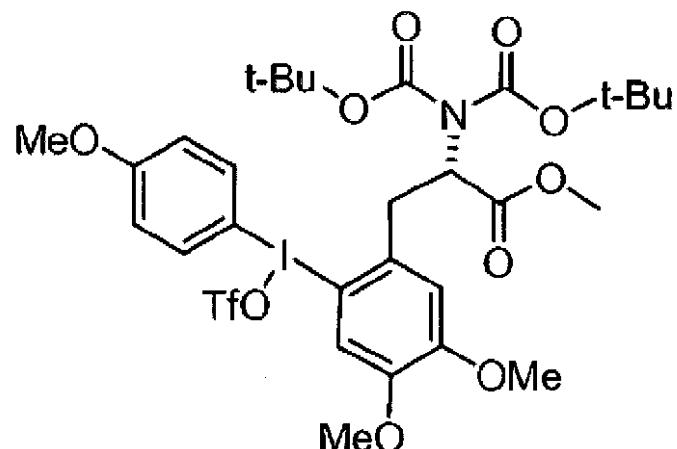
【化10】



であってよい。一部の実施形態では、式(2)の化合物は、

【0034】

【化11】



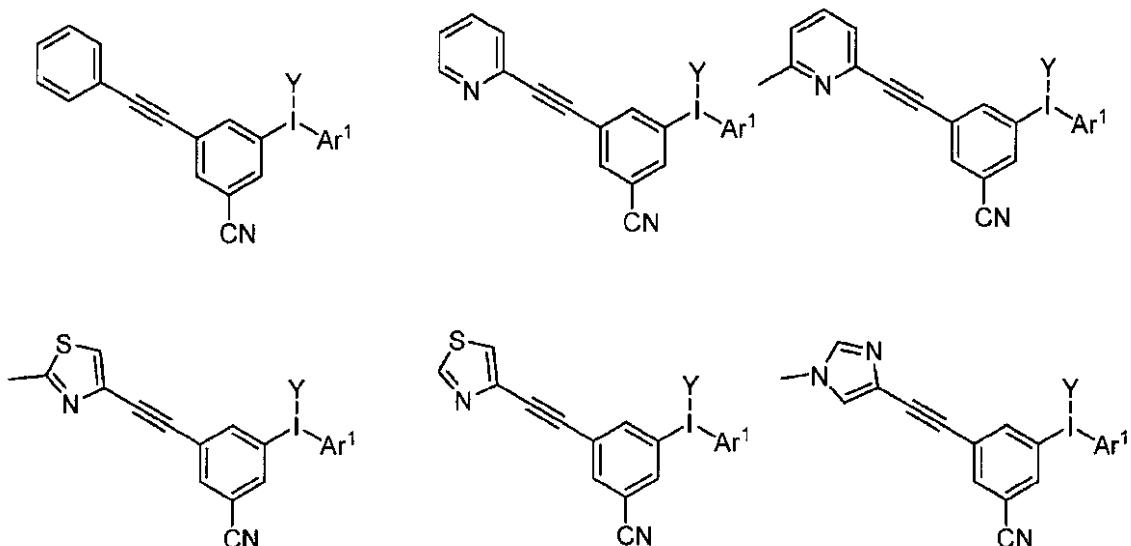
であってよい。

【0035】

一部の実施形態では、式(2)の化合物は、

【0036】

【化12】



10

から選択される。

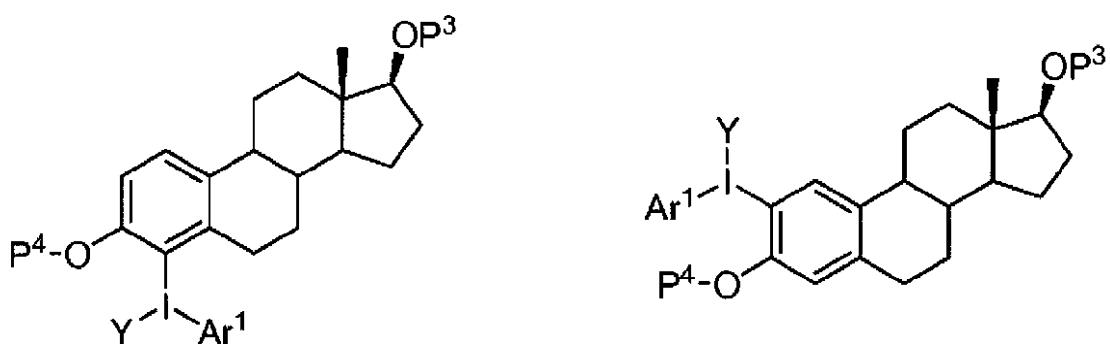
【0037】

一部の実施形態では、式(2)の化合物は、

20

【0038】

【化13】



30

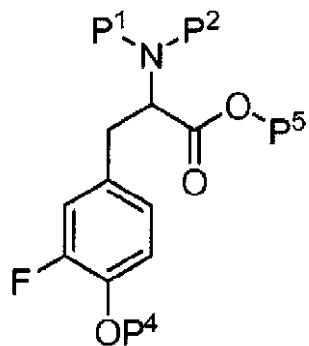
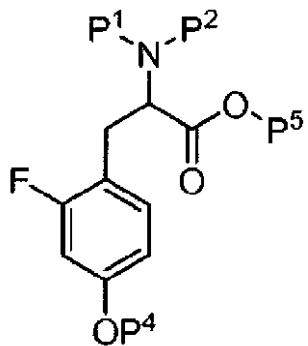
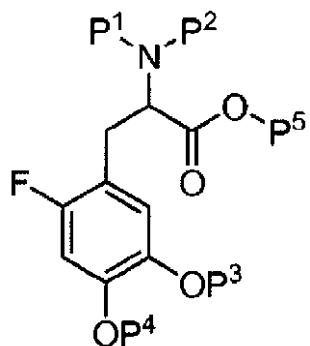
[式中、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基である。]から選択される。

【0039】

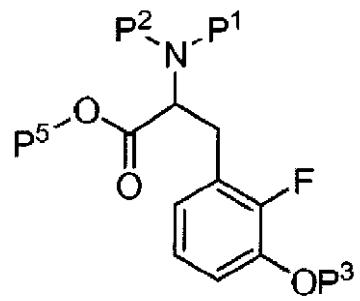
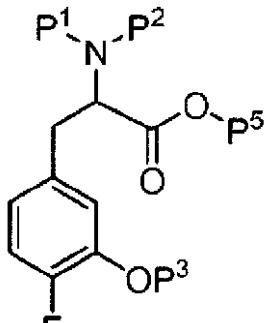
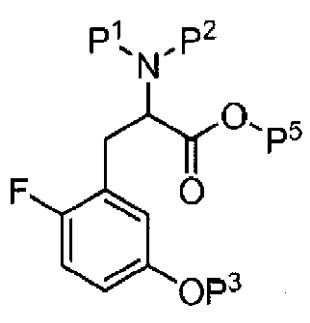
一部の実施形態では、式(1)または式(3)の化合物は、

【0040】

【化14】



10



20

[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒にになって单一の窒素保護基を形成し、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒にになって单一の酸素保護基を形成し、P⁵は、カルボン酸保護基である。]から選択される。

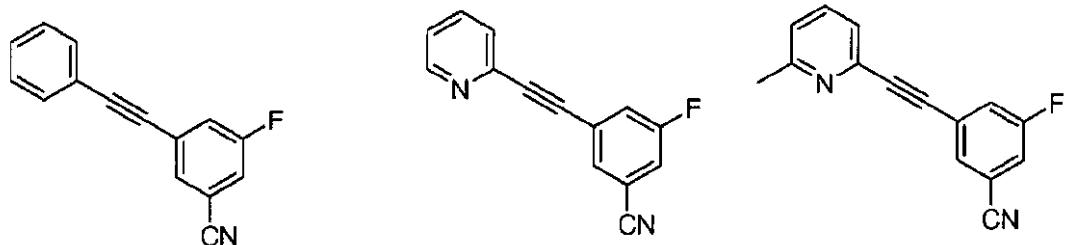
30

【0041】

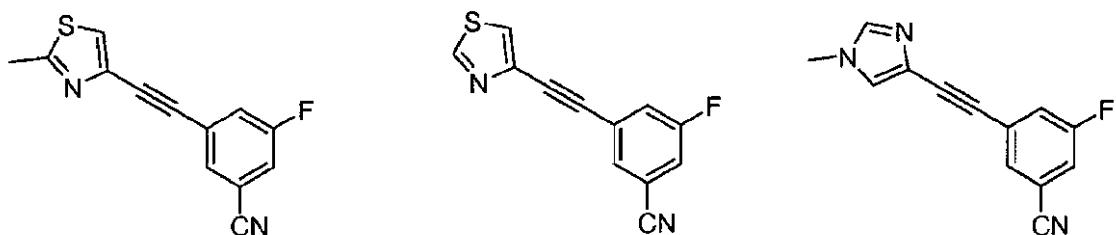
一部の実施形態では、式(1)または式(3)の化合物は、

【0042】

【化15】



10



20

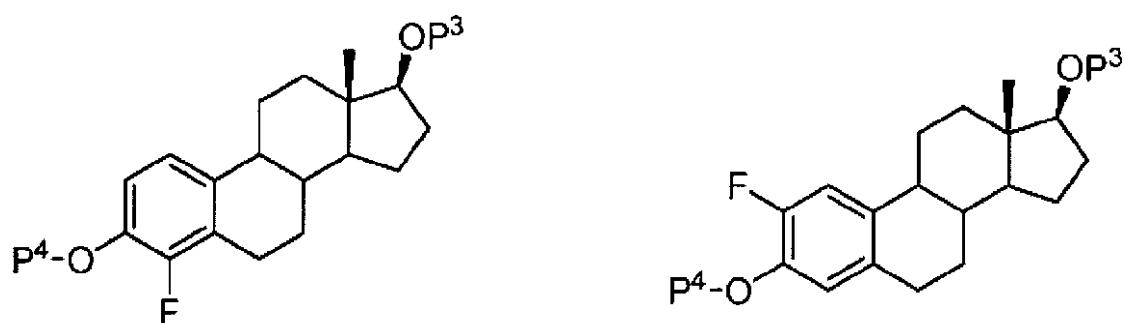
から選択される。

【0043】

一部の実施形態では、式(1)または式(3)の化合物は、

【0044】

【化16】



30

[式中、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基である。]から選択される。

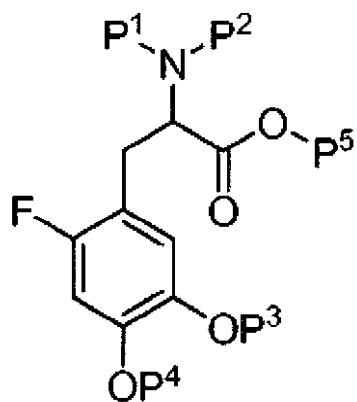
【0045】

一部の実施形態では、式(1)または式(3)の化合物は、

【0046】

40

【化17】

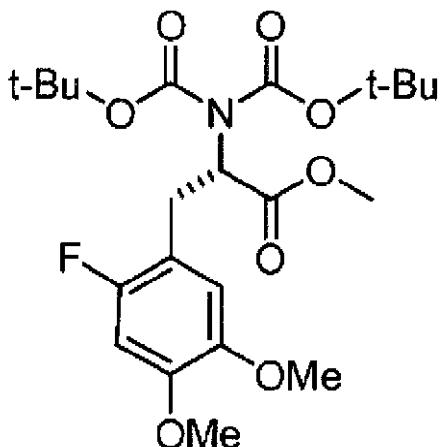


[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって単一の窒素保護基を形成し、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって単一の酸素保護基を形成し、P⁵は、カルボン酸保護基である。]であってよい。例えば、式(1)または式(3)の化合物は、

【0047】

20

【化18】

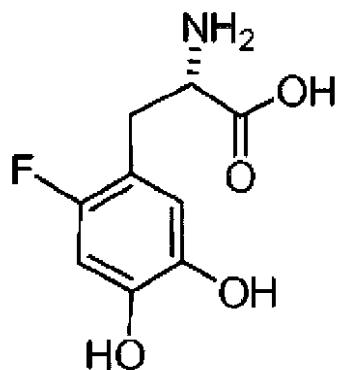


であってよい。一部の実施形態では、式(1)または式(3)の化合物は、

【0048】

30

【化19】



50

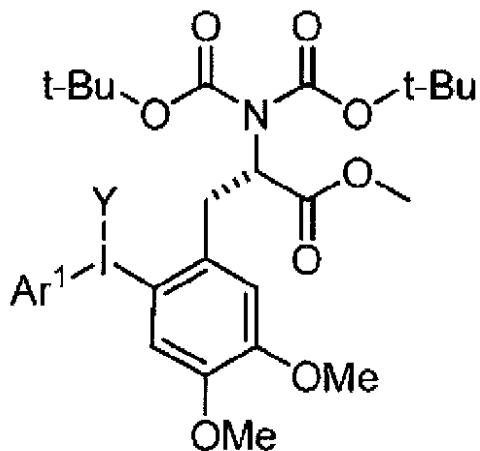
であってよい。

【0049】

一部の実施形態では、式(7)の化合物は、

【0050】

【化20】



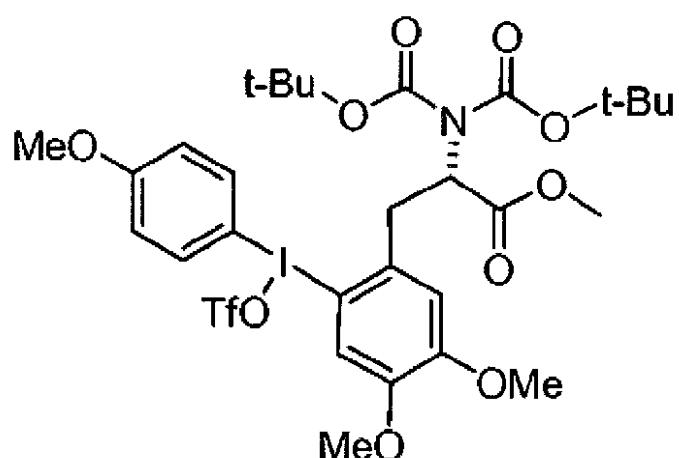
10

20

であってよい。例えば、式(7)の化合物は、

【0051】

【化21】



30

であってよい。

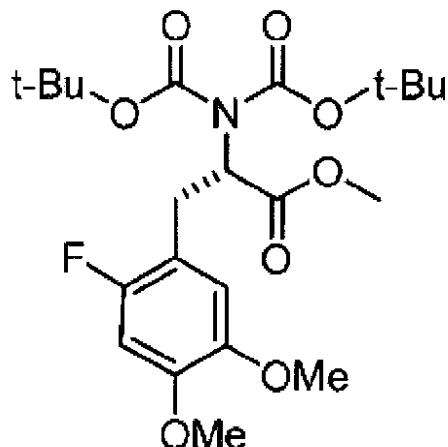
【0052】

一部の実施形態では、式(6)の化合物は、

【0053】

40

【化22】



10

であつてよい。

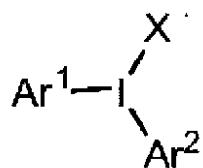
【0054】

本明細書ではまた、非極性溶媒および式(5)

【0055】

【化23】

20

**5**

[式中、 Ar^1 は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、 Ar^2 および X は、式(1)に定義した通りである。]の化合物を含む混合物を加熱するステップを含むことができる、式(1)の化合物を作製するための方法が提供される。一部の実施形態では、反応混合物は、加熱前にろ過される(つまり、不溶解材料を除去するために)。一部の実施形態では、反応混合物は、ろ過され、非極性溶媒は、除去され、生成残渣は、加熱前に極性溶媒中に溶解される。一部の実施形態では、 X は、F(例えば、 ^{18}F)である。

30

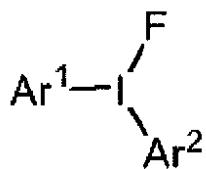
【0056】

本明細書ではまた、非極性溶媒および式(4)

【0057】

【化24】

40

**4**

[式中、 Ar^1 は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、 Ar^2 は、式

50

(3)に対して定義した通りである。]の化合物を含む混合物を加熱するステップを含むことができる、式(3)の化合物を作製するための方法が提供される。一部の実施形態では、反応混合物は、加熱前にろ過される(つまり、不溶解材料を除去するために)。一部の実施形態では、反応混合物は、ろ過され、非極性溶媒は、除去され、生成残渣は、加熱前に極性溶媒中に溶解される。

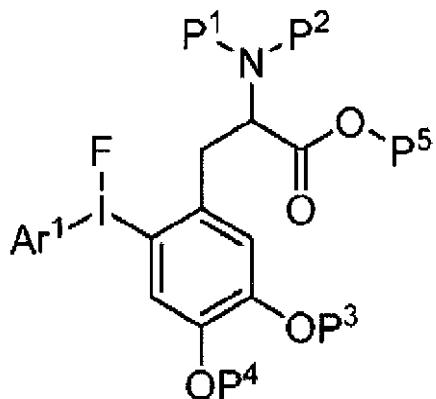
【0058】

本明細書ではさらに、式(8)

【0059】

【化25】

10



20

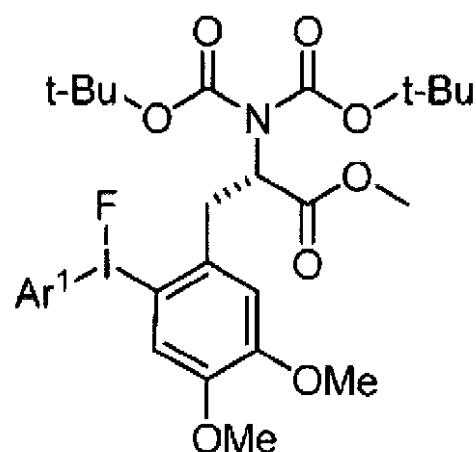
8

[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって単一の窒素保護基を形成し、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって単一の酸素保護基を形成し、P⁵は、カルボン酸保護基である。]の化合物が提供される。一部の実施形態では、式(8)の化合物は

30

【0060】

【化26】

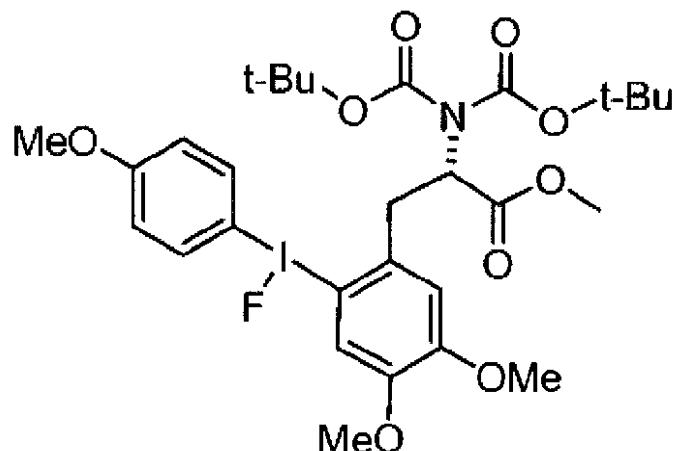


40

である。一部の実施形態では、式(8)の化合物は、

【0061】

【化27】



10

である。

【0062】

式(6)の化合物もまた、提供される。その化合物は、本明細書で記載された任意の方法を使用して調製することができる。

20

【0063】

本発明の1つまたは複数の実施形態の詳細は、添付の図面および以下の説明で述べられる。本発明のその他の特徴、目的および利点は、その説明および図面、ならびに特許請求の範囲から明白であろう。

【図面の簡単な説明】

【0064】

【図1】90におけるアセトニトリル中のMTEB-I-Fの分解を示す図である。

【図2】90におけるベンゼン中のMTEB-I-Fの分解を示す図である。

【図3】6-フルオロ-L-DOPAの¹H NMRの詳細を示す図である。

【図4】6-フルオロ-L-DOPAの¹⁹F NMRの詳細を示す図である。

30

【発明を実施するための形態】

【0065】

定義

別段の定義がない限り、本明細書で使用される技術および科学用語はすべて、本開示の分野に属する当業者によって通常理解されているのと同じ意味を有する。特許、出願特許、公開特許およびその他の刊行物はすべて、その全体が参照により組み込まれている。本明細書中の一つの用語に対する複数の定義が存在する場合、別段の指示がない限り、当該セクションにおける定義がそこで適用されるものとする。

【0066】

本明細書では、文脈が明白に別段の指示をしない限り、単数形「a」、「a n」および「t h e」は複数の指示対象を含むものとする。

40

【0067】

一般には、「アリール」という用語には、ベンゼンやフェニルなどの5および6員の單環芳香族基を含めての、環構造を形成し芳香族特性を有する5~14個の炭素原子を有する基が含まれる。さらには、「アリール」という用語には、多環式アリール基、例えば、ナフタレンやアントラセンなどの三環式、二環式が含まれる。

【0068】

「ヘテロアリール」という用語には、1~4個のヘテロ原子を有する5および6員の单環芳香族基、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアオゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジンなどを含めての、環構造を形成

50

し芳香族特性を有する 5 ~ 14 個の原子を有する基が含まれる。さらには、「ヘテロアリール」という用語には、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフトリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザブリン、インダゾールまたはインドリジンなどの、多環式ヘテロアリール基、例えば、三環式、二環式が含まれる。

【0069】

「置換された」という用語は、原子または原子群が、別の基に結合した「置換基」として構造上水素を置換することを意味する。アリールおよびヘテロアリール基の場合、「置換された」という用語は、別段の指示がない限り、任意の数の置換、即ち、その置換が許される限り、1つの、2つの、3つの、4つのまたは5つの置換を表す。置換基は、独立に選択され、置換は、化学的に可能な任意の位置であってよい。10

【0070】

本明細書で提供される化合物は、多様な立体化学形態および互変異性体を包含することができる。化合物はまた、ジアステレオマー、ならびに光学異性体、例えば、ある種の化合物において構造不斉の結果として発生するラセミ混合物を含むエナンチオマー混合物、および個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーも包含する。個々の異性体の分離または個々の異性体の選択的合成は、当業者に周知の多様な方法を適用することによって実施される。

【0071】

本明細書で使用される「電子に富む」という用語は、ベンゼンより容易に酸化されるアリールまたはアリールヘテロ環系を指す。例えば、アリールまたはアリールヘテロ環系は、ハメットの ρ 値がゼロ未満である 1 つまたは複数の置換基によって置換することができる。20

【0072】

別段の明確な指示がない限り、「フッ素」という用語には、フッ素のアイソトープすべてが含まれる。多数のフッ素アイソトープが公知であるが、 ^{19}F のみが安定である。放射性アイソトープ ^{18}F の半減期は 109.8 分であり、放射性崩壊中に陽電子を放出する。本開示の化合物中の指定された位置に存在する ^{18}F の相対量は、その化合物を作製するのに使用された ^{18}F 標識試薬のアイソトープ純度、その化合物を調製するのに使用された多様な合成ステップにおける ^{18}F 組込みの効率および ^{18}F の生成後の時間の長さを含めての多数の因子によって決まることがある。本開示の方法および化合物においてある位置が、 ^{18}F であると具体的に示された場合、その位置は、少なくとも約 0.01%、少なくとも約 0.1%、少なくとも約 1%、少なくとも約 2%、少なくとも約 3%、少なくとも約 4%、少なくとも約 5%、少なくとも約 10%、少なくとも約 15%、少なくとも約 20%、少なくとも約 25%、少なくとも約 30%、少なくとも約 35%、少なくとも約 45%、少なくとも約 50%、少なくとも約 55%、少なくとも約 60%、少なくとも約 65%、少なくとも約 70%、少なくとも約 75%、少なくとも約 80% または少なくとも約 85% のサイトで ^{18}F の組込みが行われていると理解されたい。30

【0073】

置換アリールおよびヘテロアリール環系を調製する方法

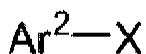
本明細書では、ジアリールヨードニウム化合物および中間体を使用して置換アリールまたはヘテロアリール環系を調製する方法が提供される。例えば、本明細書で提供されるのと同様なジアリールヨードニウム塩およびフッ化ジアリールヨードニウムを分解することによってフッ化アリールを調製することができる。

【0074】

例えば、本明細書では、式(1)

【0075】

【化28】

**1**

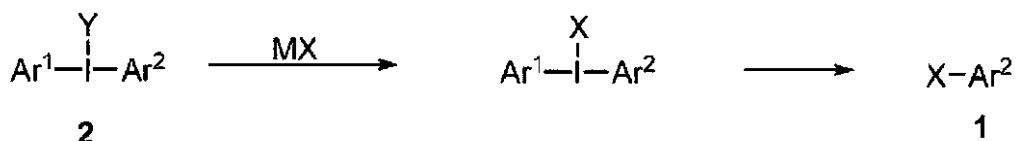
[式中、 Ar^2 は、アリールまたはヘテロアリール環系であり、
 Xは、pKaが12未満の酸H-Xの部分である。]の化合物を作製するための方法が提供される。一部の実施形態では、式(1)の化合物は、スキーム1に示すのと同様に調製することができる。

10

【0076】

【化29】

スキーム1



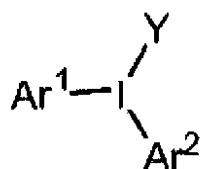
20

【0077】

一部の実施形態では、方法は、Mが対イオン、Xが式(1)で定義した通りである化合物MXと、式(2)

【0078】

【化30】



30

2

[式中、 Ar^1 は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、Yは、脱離基であり、 Ar^2 およびXは、式(1)で上に定義した通りである。]の化合物とを極性溶媒中で反応させるステップを含むことができる。次いで、極性溶媒は、反応混合物から除去することができる。次いで、残留混合物は非極性溶媒と合わせ、加熱することによって式(1)の化合物を生成することができる。

40

【0079】

一部の実施形態では、方法は、非極性溶媒、化合物MXおよび式(2)の化合物を含む混合物を加熱するステップを含むことができる。

【0080】

一部の実施形態では、MXと式(2)の化合物との反応混合物の非極性溶液は、加熱前にろ過することができる。ろ過ステップによって、反応混合物中に残留するどんな不溶解材料(例えば、不溶解塩)も除去することができる。一部の実施形態では、溶媒は、加熱前にろ液から除去することができる(つまり、残渣は、それだけで加熱することができる。)。

50

【0081】

さらなる実施形態では、M Xと式(2)の化合物との反応混合物の非極性溶液は、加熱前にろ過することができ、非極性溶媒は、除去(例えば、蒸発によって)することができ、試料の加熱は、異なる溶媒中で実施することができる。

【0082】

本明細書に記載の方法を使用して調製される置換アリールおよびヘテロアリールは、H-X(つまり、Xの共役酸)のpKaが12未満であるような任意の部分を含むX部分を有することができる。一部の場合、Xは放射性アイソトープ(例えば、¹⁸F、¹²³I、¹³¹I、ならびに³²Pおよび³³P)を有する化合物)である。一部の実施形態では、Xは、ハライド、カルボン酸アリール、カルボン酸アルキル、ホスファート、ホスホナート、ホスホニット、アジド、チオシアナート、シアナート、フェノキシド、トリフラーート、トリフルオロエトキシド、チオラートおよび安定化エノラートから選択することができる。例えば、Xは、フルオリド、クロリド、プロミド、ヨージド、トリフルオロアセタート、ベンゾアートおよびアセタートであってよい。一部の実施形態では、Xは、フルオリドである。一部の実施形態では、Xは、フルオリドの放射性アイソトープ(例えば、¹⁸F)である。

10

【0083】

Yは、任意の適切な脱離基であってよい。一部の実施形態では、Yは、弱く配位したアニオン(つまり、ヨウ素と弱くしか配位しないアニオン)である。例えば、Yは、強酸の共役塩基、例えば、共役酸(H-Y)のpKaが約1未満であるような任意のアニオンであってよい。例えば、Yは、トリフラーート、メシラート、ノナフラーート、ヘキサフラーート、トルエンスルフォナート(トシラート)、ニトロフェニルスルホナート(ノシラート)、プロモフェニルスルホナート(プロシラート)、ペルフルオロアルキルスルホナート(例えば、ペルフルオロC₂-₁₀アルキルスルホナート)、テトラフェニルボラート、ヘキサフルオロホスファート、トリフルオロアセタート、ペルフルオロアルキルカルボキシラート、テトラフルオロボラート、ペルクロラート、ヘキサフルオロスチバート、ヘキサクロロスチバート、クロリド、プロミドまたはヨージドであってよい。一部の実施形態では、アセタートやベンゾアートなどのわずかにより塩基性の脱離基を使用することができる。

20

【0084】

30

対イオンMは、所望のXに対して任意の適切なカチオンであってよい。X源(X source)、したがってMの選択は、容易に当業者の知見の範囲内にある。例えば、Mは、例えば、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛塩などのアルカリ金属、アルカリ土類金属および遷移金属塩から選択してよい。金属カチオンはまた、クリプタンドまたはクラウンエーテルと錯体を形成することによってその溶解度を増進し、X部分を不安定化することもできる。Mはまた、例えば、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)およびプロカインから誘導された第四級アミンから作製された有機塩を含むこともできる。一部の実施形態では、Mは、クリプタンドもしくはクラウンエーテルと一緒にになったリチウム、ナトリウム、カリウムまたはセシウム、四置換アンモニウムカチオンあるいはホスホニウムカチオンであってよい。Xがフルオリドである場合、フルオリド源の選択はやはり、容易に当業者の知見の範囲内にある。本明細書で提供されるフッ素化アリールおよびヘテロアリール化合物を調製する際に、限定されないが、NaF、KF、CsF、フッ化テトラブチルアンモニウムおよびフッ化テトラメチルアンモニウムを含めての多様なフルオリド源を使用することができる。ある場合には、フルオリド源の選択は、式(2)の化合物上に存在する官能基で決まることになる。

40

【0085】

上に説明された方法は、フッ素化アリールおよびヘテロアリール環系の調製において有用であり得る。例えば、こうした方法は、式(3)

【0086】

50

【化31】

 Ar^2-F

3

[式中、 Ar^2 は、アリールまたはヘテロアリール環系である。]の化合物を調製するのに使用することができる。詳細には、こうした方法は、放射標識されたフッ素化アリールおよびヘテロアリール環系（例えば、PET放射トレーサー）を調製するのに使用することができる。一部の実施形態では、こうした方法は、化合物MFと式(2)の化合物とを極性溶媒中で反応させるステップを含むことができる。次いで、極性溶媒は、反応混合物から除去することができる。次いで、残留混合物は非極性溶媒と合わせ、加熱することによって式(3)の化合物を生成することができる。

10

【0087】

一部の実施形態では、こうした方法は、非極性溶媒、化合物MFおよび式(2)の化合物を含む混合物を加熱するステップを含むことができる。

【0088】

一部の実施形態では、MXと式(2)の化合物との反応混合物の非極性溶液は、加熱前にろ過することができる。ろ過ステップによって、反応混合物中に残留するどんな不溶解材料（例えば、不溶解塩）も除去することができる。一部の実施形態では、溶媒は、加熱前にろ液から除去することができる（つまり、残渣は、それだけで加熱することができる。）。

20

【0089】

一部の実施形態では、MFと式(2)の化合物との反応混合物の非極性溶液は、加熱前にろ過することができ、非極性溶媒は、除去（例えば、蒸発によって）することができ、試料の加熱は、異なる溶媒中で実施することができる。

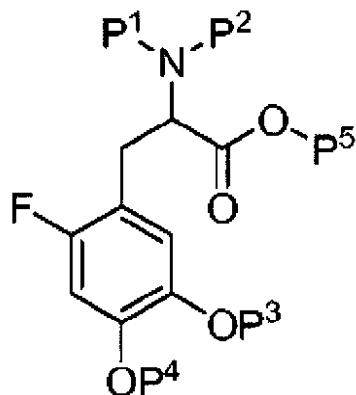
【0090】

30

一部の実施形態では、式(3)の化合物は、式(6)

【0091】

【化32】



40

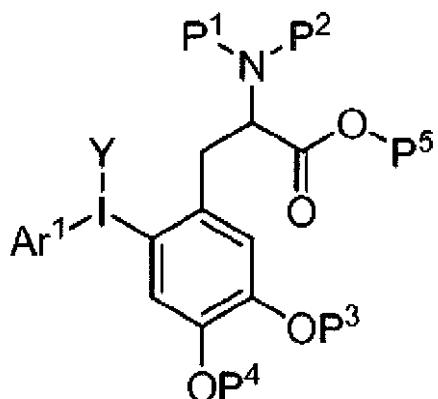
6

[式中、 P^1 および P^2 のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、または P^1 および P^2 は、一緒になって単一の窒素保護基を形成し、 P^3 および P^4 のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、または P^3 および P^4 は、一緒になって単一の酸素保護基を形

50

成し、P⁵は、カルボン酸保護基である。]の化合物であってよい。一部の実施形態では、方法は、化合物MFと、式(7)

【0092】
【化33】



7

[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、Yは、脱離基であり、P¹、P²、P³、P⁴およびP⁵は、式(6)で定義した通りである。]の化合物とを極性溶媒中で反応させるステップを含むことができる。次いで、極性溶媒は、反応混合物から除去することができる。次いで、残留混合物は非極性溶媒と合わせ、加熱することによって式(6)の化合物を生成することができる。

【0093】

一部の実施形態では、方法は、非極性溶媒、化合物MFおよび式(7)の化合物を含む混合物を加熱するステップを含むことができる。

【0094】

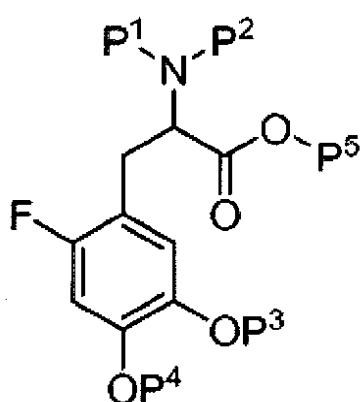
一部の実施形態では、MXと式(7)の化合物との反応混合物の非極性溶液は、加熱前にろ過することができる。ろ過ステップによって、反応混合物中に残留するどんな不溶解材料（例えば、不溶解塩）も除去することができる。一部の実施形態では、溶媒は、加熱前にろ液から除去することができる（つまり、残渣は、それだけで加熱することができる。）。

【0095】

式(6)の化合物は、例えば、

【0096】

【化34】



10

20

30

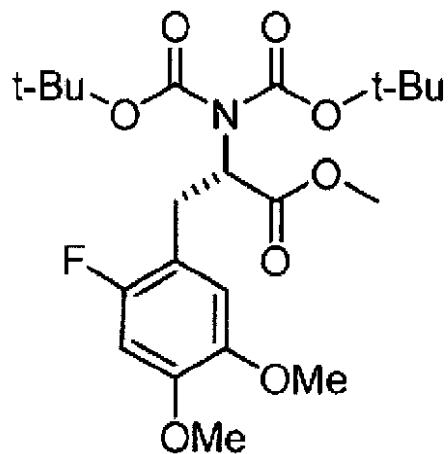
40

50

であつてよい。一部の実施形態では、式(6)の化合物は、

【0097】

【化35】

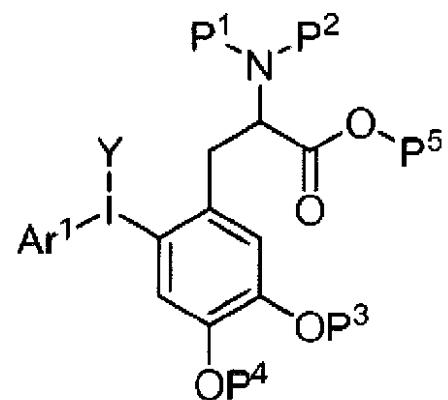


10

である。したがつて、式(7)の化合物は、例えば、

【0098】

【化36】



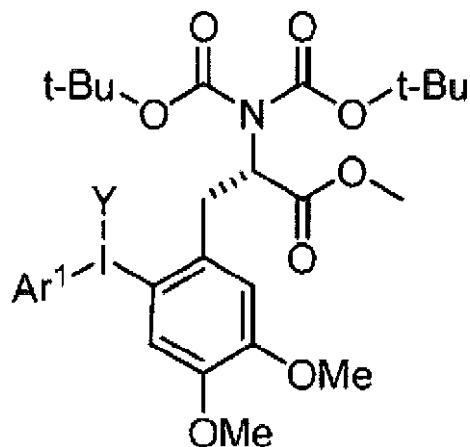
20

30

であつてよい。一部の実施形態では、式(7)の化合物は、

【0099】

【化37】

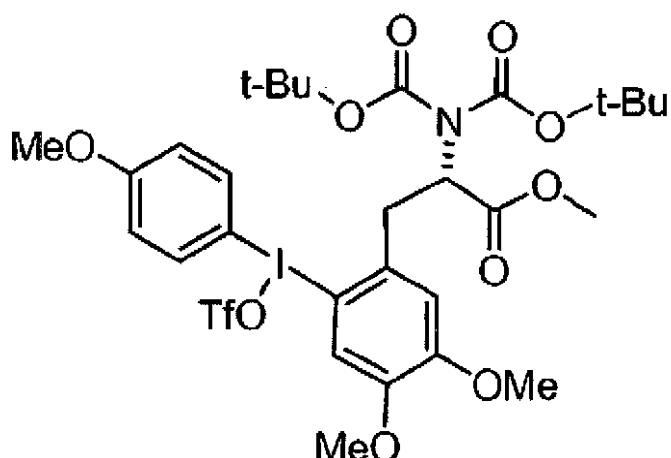


10

であってよい。一部の実施形態では、式(7)の化合物は、

【0100】

【化38】



20

30

であってよい。

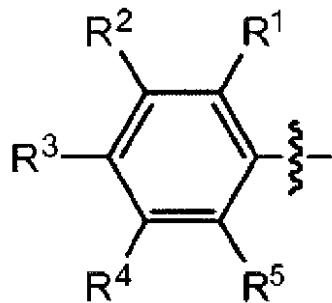
【0101】

部分 Ar¹ は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であってよい。例えば、一部の実施形態では、Ar¹-H は、ベンゼンより容易に酸化される。一部の実施形態では、Ar¹ は、ハメットの ρ 値がゼロ未満である少なくとも 1 つの置換基で置換することができる（例えば、「A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters」、Corwin. Hansch、A. Leo、R. W. Taft Chem. Rev.、1991、91(2)、165～195 頁を参照されたい）。例えば、Ar¹ は、-(C₁-C₁₀) アルキル、-(C₁-C₁₀) ハロアルキル、(C₂-C₁₀) アルケニル、(C₂-C₁₀) アルキニル、-O-(C₁-C₁₀) アルキル、-C(O)-O-(C₁-C₁₀) アルキル、アリールおよびヘテロアリールのうちの少なくとも 1 つで置換することができる。一部の実施形態では、Ar¹ は、

40

【0102】

【化39】



10

[式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、H、-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₁-C₁₀)ハロアルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、(C₂-C₁₀)アルキニル、-O-(C₁-C₁₀)アルキル、-C(O)-O-(C₁-C₁₀)アルキル、アリールおよびヘテロアリールから独立に選択され、またはR¹、R²、R³、R⁴およびR⁵のうちの2つ以上が一緒にになって、縮合した、アリールまたはヘテロアリール環系を形成する。]である。

【0103】

一部の実施形態では、Ar¹は、Ar²と同じである。一部の実施形態では、Ar¹はAr²より容易に酸化される。

20

【0104】

一部の実施形態では、Ar¹は、固体担体で置換することができる。「固体担体」は、本方法で使用されるどんな溶媒にも不溶性であるが、共有結合をすることができる（例えば、Ar¹とまたは任意選択のリンカーと）任意の適切な固相担体であってよい。適切な固体担体の例として、ポリスチレン（これは例えばポリエチレングリコールとブロックグラフトしていてもよい）、ポリアクリルアミドまたはポリプロピレンなどのポリマー、あるいはかかるポリマーでコートされたガラスもしくは珪素が挙げられる。固体担体は、ビーズやピンなど個々の小粒子の形態であってもよく、また反応容器、例えば、カートリッジもしくはマイクロ容器（microfabricated vessel）の内面上のコーティングとして存在してもよい。例えば、米国特許出願公開第2007/0092441号を参照されたい。

30

【0105】

一部の実施形態では、固体担体は、リンカーの使用を介してAr¹と共有結合している。「リンカー」は、反応性を最大にするように、固体担体の構造からAr¹を離すのに役立つ任意の適切な有機基であってよい。例えば、リンカーは、固体担体、例えば、アミドエーテルによる樹脂または合成の容易なスルホンアミドボンドに結合したC₁-C₂₀アルキルまたはC₁-C₂₀アルコキシを含むことができる。リンカーはまた、ポリエチレングリコール（PEG）リンカーであってよい。かかるリンカーの例は、固相化学分野の当業者にとって周知である。

30

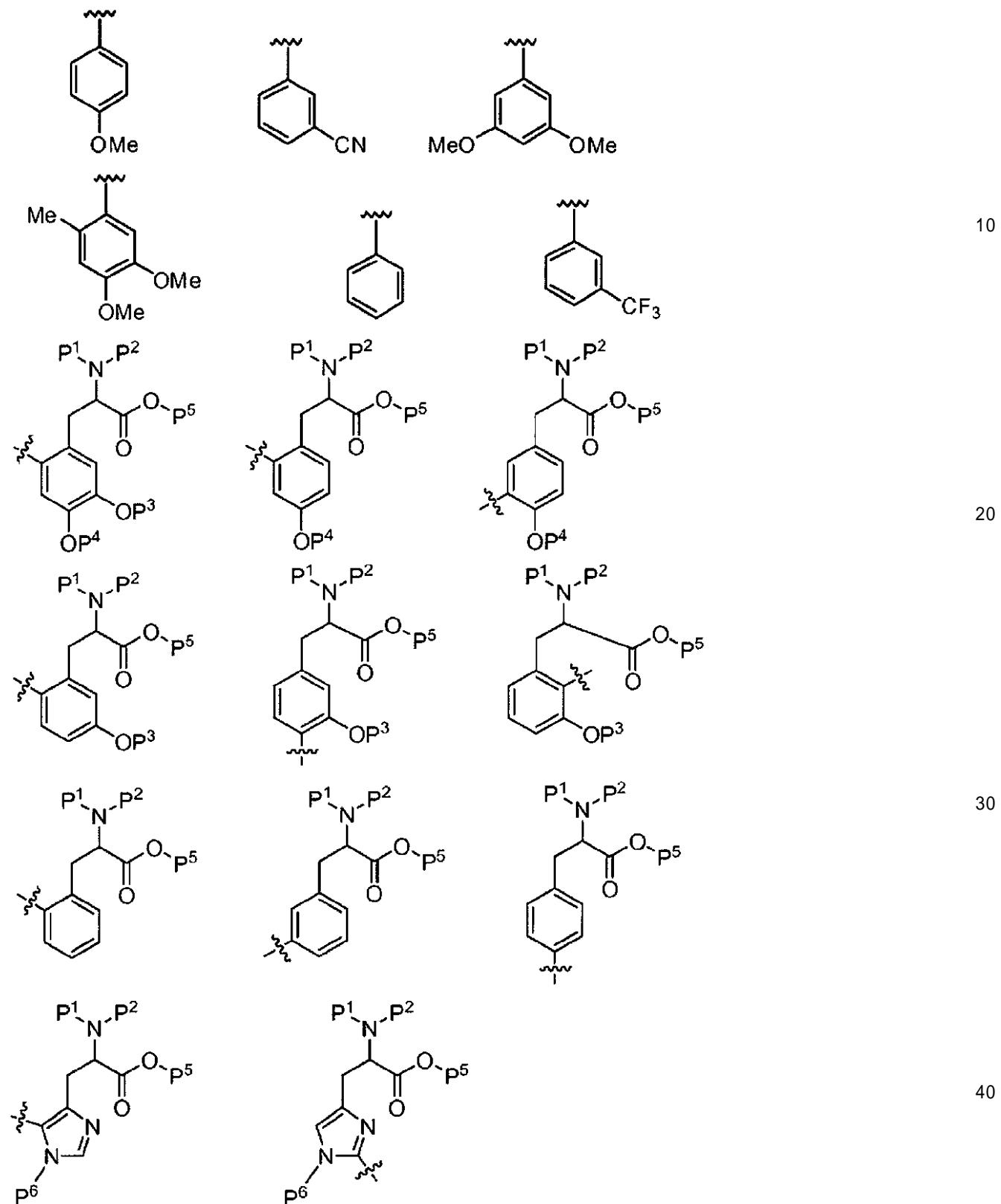
【0106】

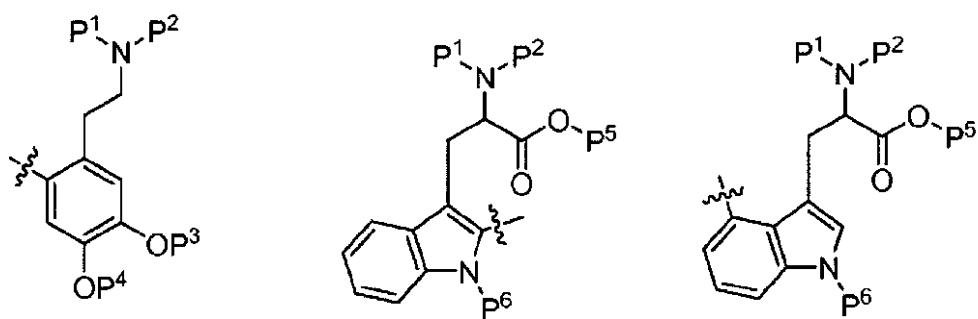
本明細書に記載の方法は、多様なアリールまたはヘテロアリール環系で使用することができる。当業者にはよく理解されているように、本明細書に記載のアリールまたはヘテロアリール環系の求核置換を効率的に実施するためには、Ar¹がAr²より容易に酸化される（つまり、より電子に富む）ことが必要である。しかし、Ar²部分は、この制限では、X（例えば、¹⁸FなどのF）による置換が望まれる任意のアリールまたはヘテロアリール環系であってよい。例えば、Ar²は、フェニルアラニン、チロシン、チプトファンまたはヒスチジン誘導体、およびエストラジオール誘導体であってよい。一部の実施形態では、Ar²は、

40

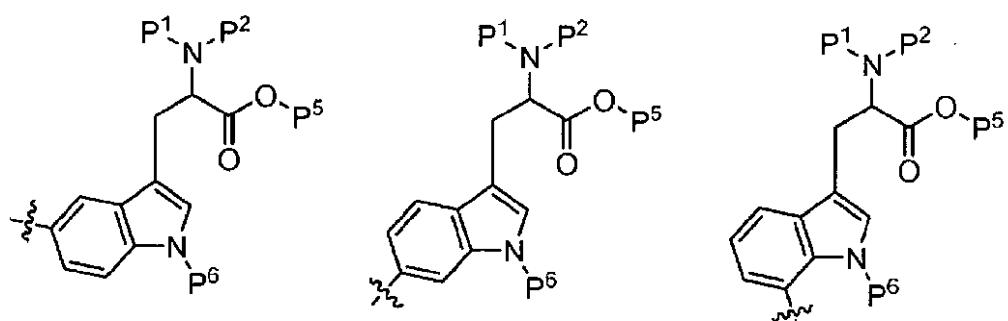
【0107】

【化 4 0】

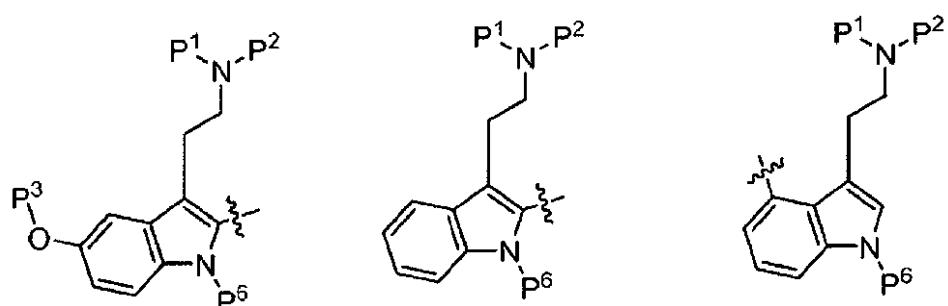




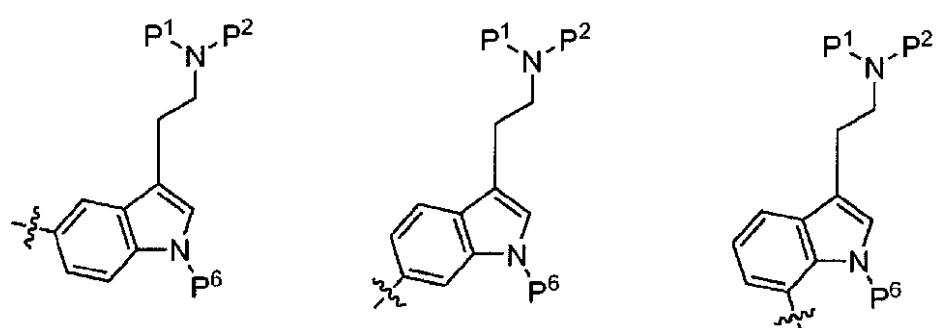
10



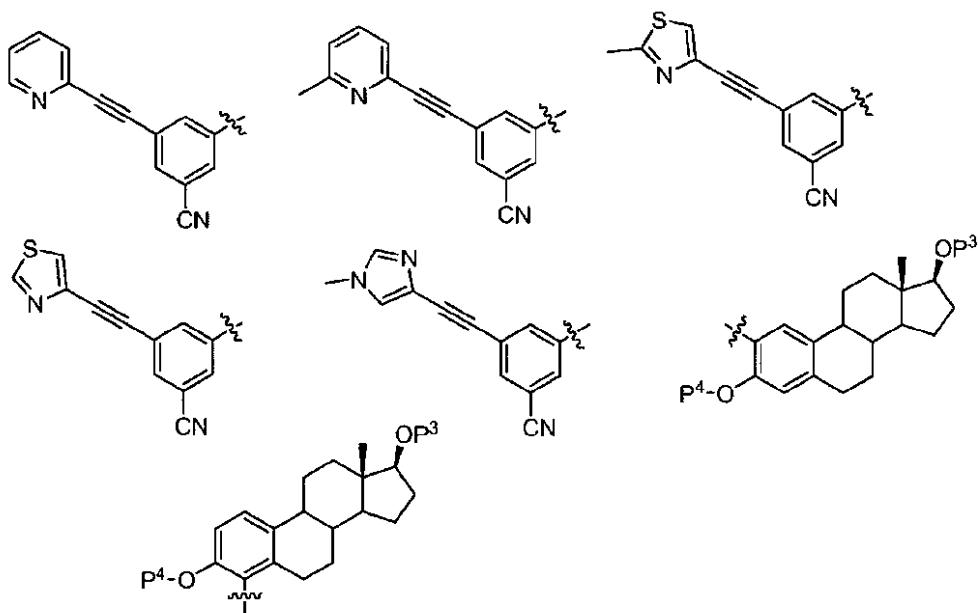
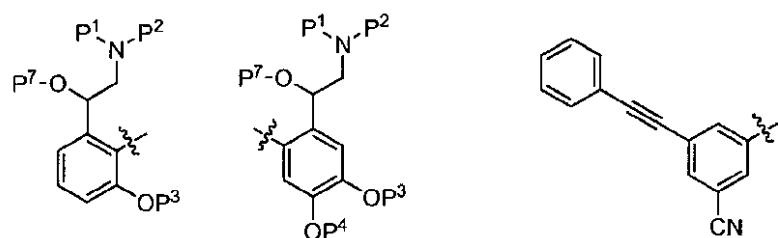
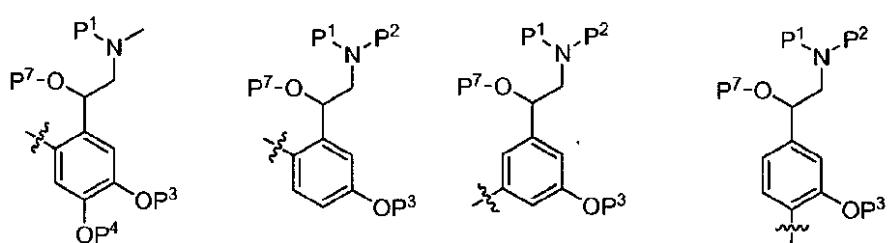
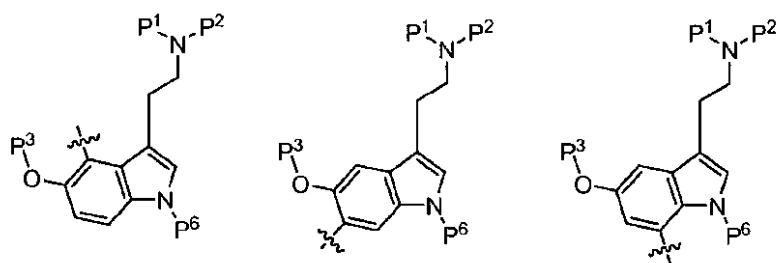
20



30



40



[式中、P¹、P²およびP⁶のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒にになって单一の窒素保護基を形成し、P³、P⁴、P⁵およびP⁷のそれぞれは、独立に、酸素保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒にになって单一の酸素保護基を形成する。]から選択することができる。一部の実施形態では、Ar²は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系である。

保護基は、反応する可能性のある官能基が望ましくない化学変化を受けないように保護する一時的な置換基であってよい。用いる特定の保護基の選択は、当業者の技術の範囲に十分に入る。限定されないが、保護される官能基、分子内に存在する他の官能基、合成順序の各ステップにおける反応条件、分子内に存在する他の保護基、保護基をはずすのに必要な条件に対する官能基の耐性、および本明細書で提供される化合物を熱分解するための反応条件を含めての多数の事項を考慮することによって選択すべき保護基を決定することができる。保護基の化学に関する分野の総説がある (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版; Wiley: New York, 1991)。

【0109】

10

窒素保護基は、アミン部分が望ましくない化学変化を受けないように保護する任意の一時的な置換基であってよい。かかる保護基の例として、限定されないが、アリルアミン、ベンジルアミン（例えば、ベジルアミン（bezylamine）、p-メトキシベンジルアミン、2,4-ジメトキシベンジルアミンおよびトリチルアミン）、アセチルアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、ペント-4-エンアミド、フタルイミド、カルバマート（例えば、メチルカルバマート、t-ブチルカルバマート、ベンジルカルバマート、アリルカルバマート、2,2,2-トリクロロエチルカルバマートおよび9-フルオレニルメチルカルバマート）、イミンおよびスルホンアミド（例えば、ベンゼンスルホンアミド、p-トルエンスルホンアミドおよびp-ニトロベンゼンスルホンアミド）が挙げられる。

20

【0110】

酸素保護基は、ヒドロキシル部分が望ましくない化学変化を受けないように保護する任意の一時的な置換基であってよい。かかる保護基の例として、限定されないが、エステル（例えば、アセチル、t-ブチルカルボニルおよびベンゾイル）、ベンジル（例えば、ベンジル、p-メトキシベンジルおよび2,4-ジメトキシベンジル、ならびにトリチル）、カルボナート（例えば、メチルカルボナート、アリルカルボナート、2,2,2-トリクロロエチルカルボナートおよびベンジルカルボナート）、ケタールおよびアセタールおよびエーテルが挙げられる。

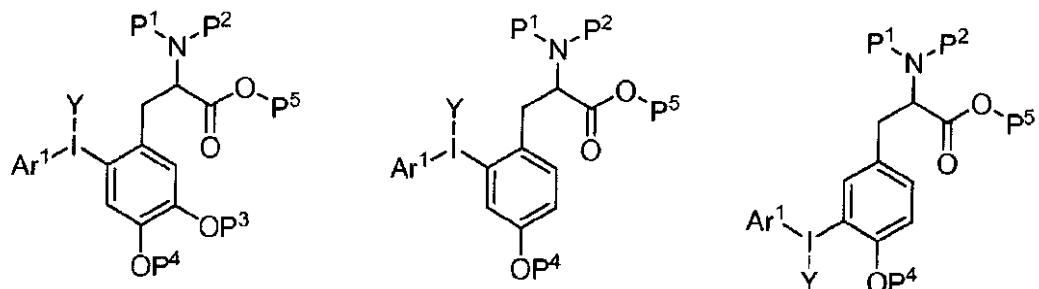
【0111】

30

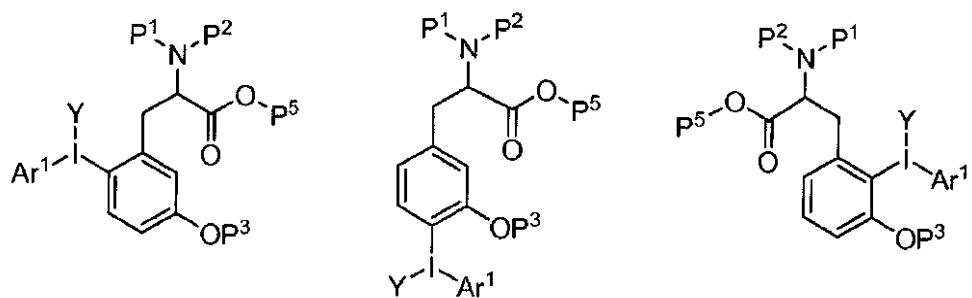
一部の実施形態では、本明細書で提供される式(2)の化合物は、

【0112】

【化41】



10

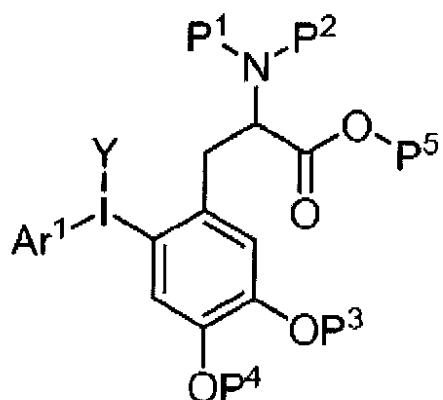


20

[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって単一の窒素保護基を形成し、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、酸素保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって単一の酸素保護基を形成し、P⁵は、カルボン酸保護基である。]から選択することができる。例えば、式(2)の化合物は、

【0113】

【化42】



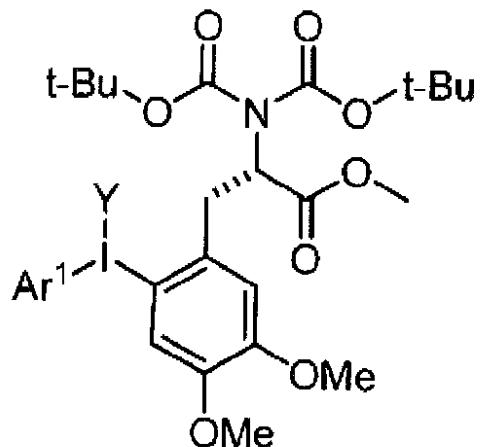
30

40

であってよい。一部の実施形態では、式(2)の化合物は、

【0114】

【化43】



であってよい。

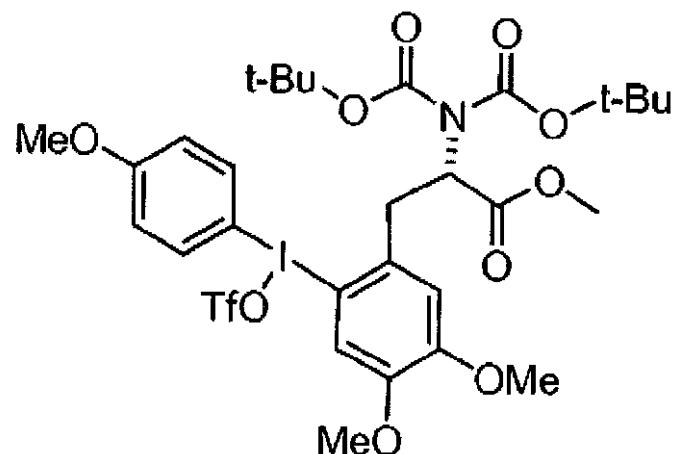
【0115】

一部の実施形態では、式(2)の化合物は、

【0116】

【化44】

20



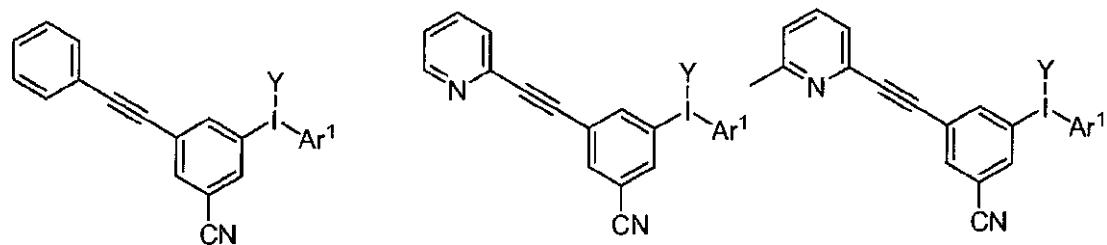
であってよい。

【0117】

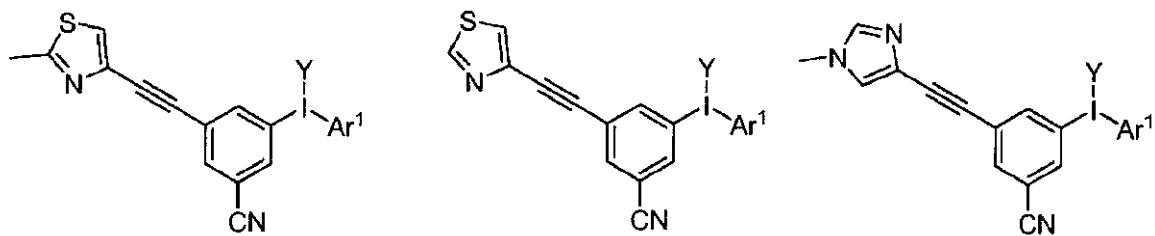
一部の実施形態では、式(2)の化合物は、

【0118】

【化45】



10

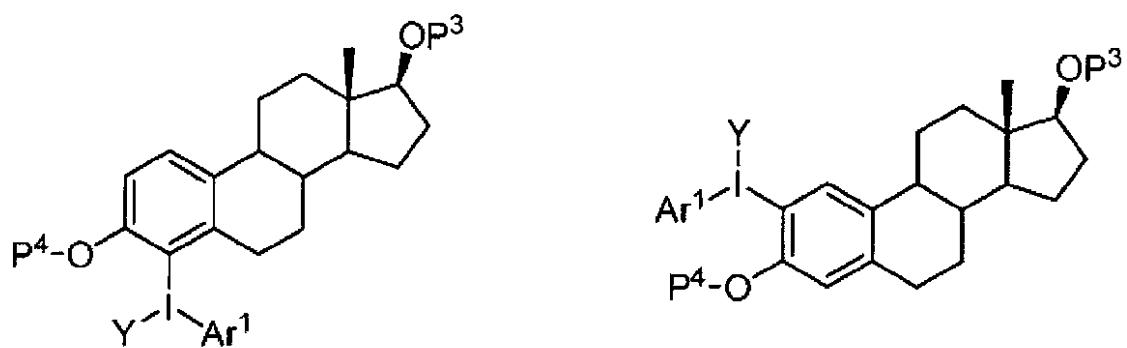


から選択される。他の実施形態では、式(2)の化合物は、

【0119】

20

【化46】



30

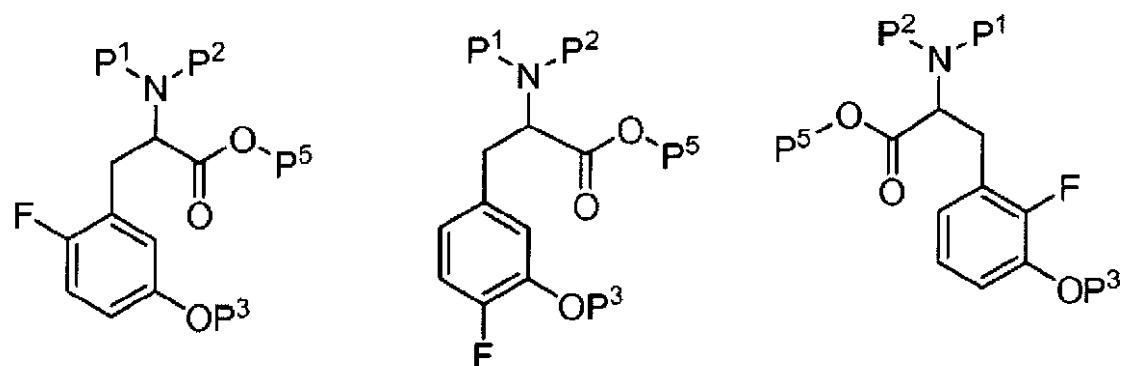
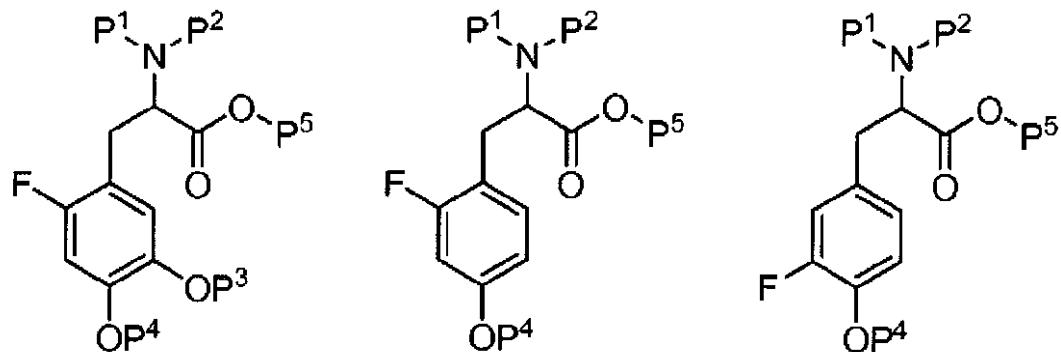
[式中、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基である。]から選択される。

【0120】

一部の実施形態では、式(1)または式(3)の化合物は、

【0121】

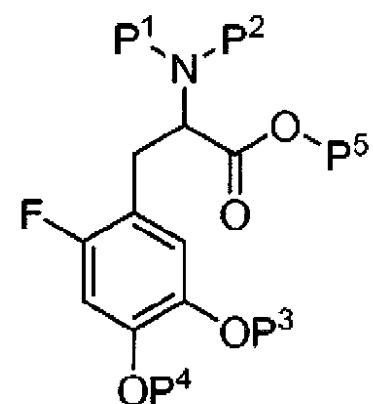
【化47】



[式中、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって単一の窒素保護基を形成し、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって単一の酸素保護基を形成し、P⁵は、カルボン酸保護基である。]から選択することができる。例えば、式(1)または式(3)の化合物は、

【0122】

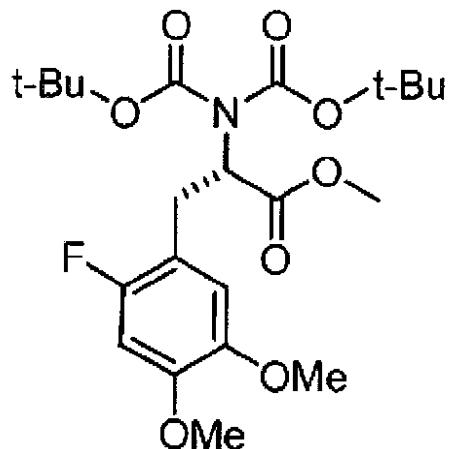
【化48】



であってよい。一部の実施形態では、式(1)または式(3)の化合物は、

【0123】

【化49】



10

であってよい。

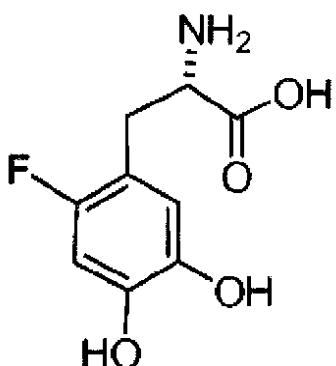
【0124】

一部の実施形態では、式(1)または式(3)の化合物は、

20

【0125】

【化50】



30

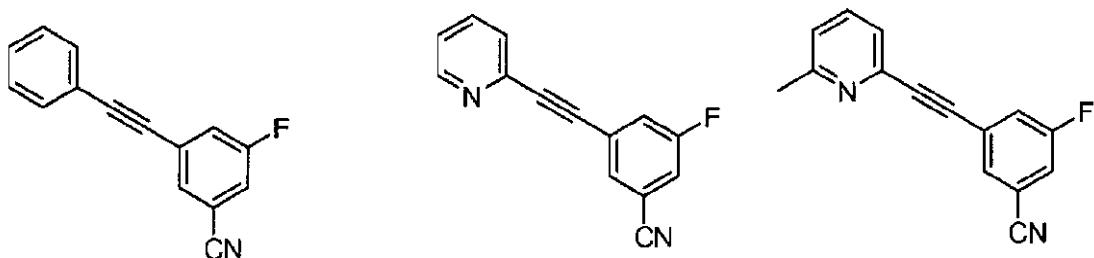
であってよい。

【0126】

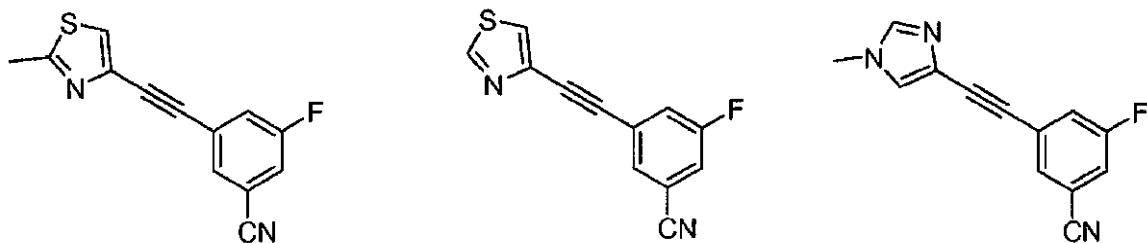
一部の実施形態では、式(1)または式(3)の化合物は、

【0127】

【化51】



10



20

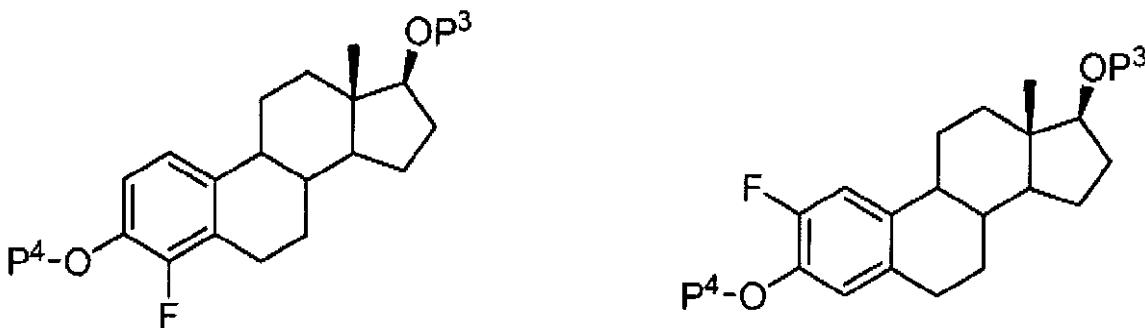
から選択することができる。

【0128】

一部の実施形態では、式(1)または式(3)の化合物は、

【0129】

【化52】



30

[式中、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基である。]から選択される。

【0130】

非極性溶媒は、誘電定数が約10未満である任意の溶媒であってよい。例えば、非極性溶媒は、ベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、エチルベンゼン、四塩化炭素、ヘキサン、シクロヘキサン、フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ニトロベンゼンおよびそれらの混合物から選択することができる。一部の実施形態では、非極性溶媒は、ベンゼンを含む。一部の実施形態では、非極性溶媒は、トルエンを含む。一部の実施形態では、非極性溶媒は、シクロヘキサンを含む。一部の実施形態では、非極性溶媒は、混合物、例えば、シクロヘキサンとトルエンの混合物である。

【0131】

極性溶媒は、誘電定数が約10を超える溶媒である。一部の実施形態では、極性溶媒は、アセトニトリル、アセトン、ジクロロメタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、1,2-ジフルオロベンゼン、ベンゾトリフルオリドおよびそれらの混合物など非プロトン性極性溶媒である。一部の実施形態では、非プロトン性極性溶媒は

40

50

、アセトニトリルである。

【0132】

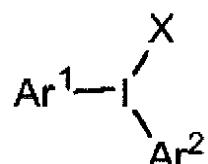
加熱は、従来の方法（例えば、加熱浴、オーブン、ヒートガン、ホットプレート、ブンゼンバーナー、加熱マントルなど）によって、マイクロウエーブの使用によってまたはフラッシュ熱分解によって実施することができる。通常、反応混合物は、約25～約250（例えば、約80～約200、100～約200、約120～約170、約120～約160、約120～約150および約130～約150）の範囲の温度で加熱される。一部の実施形態では、反応混合物は、約140まで加熱される。加熱は、反応を完結させるのに必要な任意の時間で行うことができる。例えば、加熱は、約1秒～約25分間（例えば、約2秒、約5秒、約10秒、約30秒、約1分、約90秒、約2分、約3分、約5分、約8分、約10分、約12分、約15分、約20分および約24分）行うことができる。一部の実施形態では、加熱は、約1秒～約15分間行うことができる。10

【0133】

さらに本明細書では、非極性溶媒および式(5)

【0134】

【化53】



5

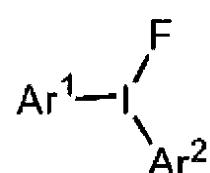
[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、Ar²およびXは、式(1)に対して定義した通りである。]の化合物を含む混合物を加熱するステップを含む、式(1)の化合物を作製する方法が提供される。一部の実施形態では、方法は、加熱前に混合物をろ過するステップを含むことができる。上に述べたろ過では、不溶性塩などの不溶解材料を除去することができる。一部の実施形態では、方法は、加熱前に混合物をろ過するステップ、非極性溶媒を除去するステップおよび続いて残留反応混合物と極性溶媒の溶液を加熱するステップを含むことができる。30

【0135】

上に述べたように、本明細書に記載の方法は、フッ素化（例えば、¹⁻⁸F）アリールおよびヘテロアリール環系を調製するのに使用することができる。したがって、本明細書ではさらに、非極性溶媒および式(4)

【0136】

【化54】



4

[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、Ar²は、式(3)に対して定義した通りである。]の化合物を含む混合物を加熱するステップを含む40

10

20

30

40

50

、式(3)の化合物を作製する方法が提供される。一部の実施形態では、方法は、加熱前に混合物をろ過するステップを含むことができる。上に述べたろ過では、不溶性塩などの不溶解材料を除去することができる。別の実施形態では、方法は、加熱前に混合物をろ過するステップ、非極性溶媒を除去するステップおよび続いて残留反応混合物と極性溶媒の溶液を加熱するステップを含むことができる。

【0137】

本明細書に記載の方法では、所望の温度が用いた溶媒の沸点を超える場合に、圧力管または他の補強され、閉じられたシステムを使用することができる。

【0138】

反応は、窒素やアルゴンなどの不活性ガスの存在下で実施することができる。一部の実施形態では、反応溶媒および出発材料から酸素および/または水を除去するためのステップが採用される。このステップは、水と反応するおよび/または水を分離する試薬の存在下で、および不活性ガス雰囲気下で溶媒を蒸留するステップ、ならびに不活性ガスで反応容器をパージするステップを含めての多数の方法によって実施することができる。

【0139】

本明細書に記載の方法は、MX(例えば、MF)が、約1ピコモル～約10ミリモル(例えば、約1ピコモル～約5ミリモル、約1ピコモル～約1ミリモル、約1ピコモル～約500マイクロモル、約1ピコモル～約100マイクロモル、約1ピコモル～約50マイクロモル、約1ピコモル～約5マイクロモル、約1ピコモル～約1マイクロモル、約1ピコモル～約500ナノモル、約1ピコモル～約100ナノモル、約1ピコモル～約5ナノモル、約1ピコモル～約1ナノモル、約100ピコモル～約10ミリモル、約500ピコモル～約10ミリモル、約1ナノモル～約10ミリモル、約50ナノモル～約10ミリモル、約100ナノモル～約10ミリモル、約500ナノモル～約10ミリモル、約1マイクロモル～約10ミリモル、約50マイクロモル～約10ミリモル、約100マイクロモル～約10ミリモルおよび約1ミリモル～約10ミリモル)の範囲の量で反応する場合、使用することができる。一部の実施形態では、MXは、約10ミリモル未満の量で試料中で反応する。多くの場合、試料中に存在するMXの量と比較すると、式(2)の化合物は、過剰に使用される。一部の実施形態では、MXを含む反応混合物は、追加の化合物をさらに含み、その化合物は、MXに対して過剰に存在する場合がある。例えば、追加の化合物は、MXに対してその100万倍を超える過剰率で存在する場合がある。

【0140】

化合物

ジアリールヨードニウム化合物、例えば、式(2)、(4)、(7)および(8)の化合物も本明細書でさらに提供される。例えば、式(8)の化合物

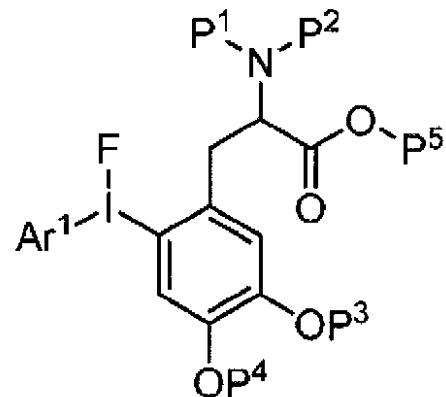
【0141】

10

20

30

【化 5 5】

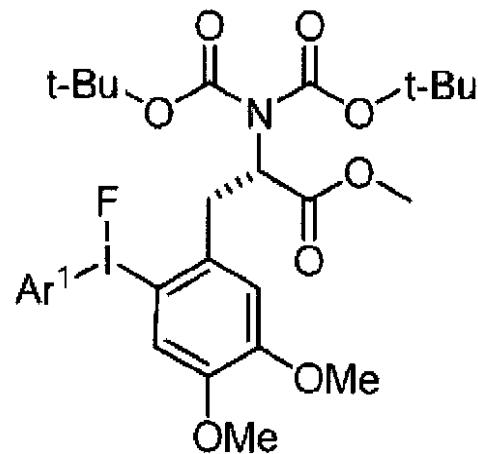
**8**

[式中、Ar¹は、電子に富むアリールまたはヘテロアリール環系であり、P¹およびP²のそれぞれは、独立に、窒素保護基であり、またはP¹およびP²は、一緒になって单一の窒素保護基を形成し、P³およびP⁴のそれぞれは、独立に、アルコール保護基であり、またはP³およびP⁴は、一緒になって单一の酸素保護基を形成し、P⁵は、カルボン酸保護基である。]が提供される。一部の実施形態では、式(8)の化合物は、

20

【0142】

【化56】

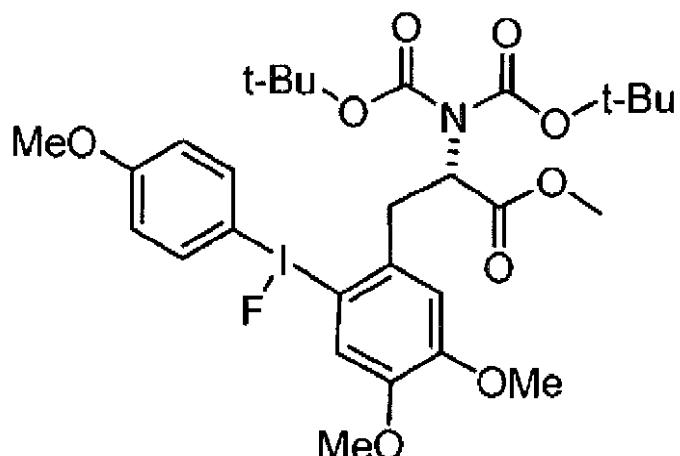


であってよい。一部の実施形態では、式(8)の化合物は、

【0143】

40

【化57】



10

であってよい。

【0144】

式(2)、(4)および(7)のジアリールヨードニウム化合物は、当業者に公知の多様な方法を使用することによって、市販の出発材料から調製することができる。こうした化合物を合成するために使用される方法は、 Ar^2 中に存在する電子性および官能基によって決まることになる。ジアリールヨードニウム化合物を合成する前に保護基を使用することによって Ar^2 中に存在する反応性があると思われる官能基をマスクすることができる。ジアリールヨードニウム化合物を調製するために用いられる特定の方法は、容易に、当業者には明かであろう。例えば、こうした化合物は、スキーム2に示される以下の一般的な反応を使用することによって作製することができる。

20

【0145】

【化58】

スキーム2

30



40



50

【0146】

受容基上に高感度の官能基を有する化合物では、より共有性（より安定な）のC-M結合を特徴とする有機金属試薬を使用することができる。例えば、スズ、ホウ素および亜鉛を含む有機金属化合物。官能基との不適合性が存在しない場合、より塩基性の有機金属試薬（有機リチウム、グリニヤールなど）が、ジアリールヨードニウム塩を調製するのに使用することができる。

【0147】

当業者であれば、それによって本明細書で規定された化合物の取得が可能になる上述の方法の変形形態および代替形態にも気付くであろう。

10

【0148】

上述の方法のある種の内部では、用いる合成ステップの順序は、変更可能であり、とりわけ、特定の基質に存在する他の官能基の性質、重要な中間体についての利用可能性および採用される保護基に関する戦術（もし存在すれば）などの因子に依存するであろうということも当業者には理解されよう。かかる因子はまた、前記合成ステップで使用するための試薬の選択にも影響することになることは明白である。

【0149】

当業者には、記載されたジアリールヨードニウム化合物は、本明細書で記載のもの以外の方法によって、本明細書で記載の方法の改作および／または当技術分野で公知の方法、例えば、米国特許出願公開第2007/0092441号の方法の改作によって、あるいは「Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations」、R C Larock、Wiley-VCH（1999またはその後の版）およびScience of Synthesis、31a巻、2007（Houben-Weyl, Thieme）などの標準的テキストブックを使用することによって作成することが可能であろうことが理解されよう。

20

【0150】

本明細書で述べた合成転換方法は例示のためのみであり、所望の化合物の合成が効率的にできるようにかかる方法は多様な順序で実施してもよいことも理解されよう。所与の目標化合物を合成するための反応順序を最も効率的にすることに関して、練達の化学者なら自己の判断および技術行使するであろう。

30

【0151】

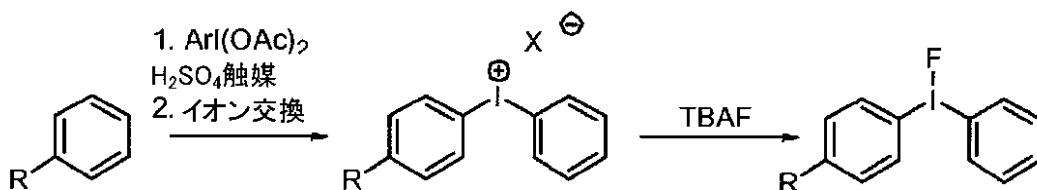
以下の実施例で例示されるように、ある種のフッ化ジアリールヨードニウムは、ArI₂（OAc）₂を用いて芳香族フッ素前駆体をH₂SO₄触媒下で親電子的芳香族置換し、続いてイオン交換することによって調製することができる。所望のフッ化ジアリールヨードニウムは、以下に示すスキーム3で例示するように、フッ化テトラブチルアンモニウムなどのフルオリド源と生成したジアリールヨードニウム塩を反応させることによって形成される。

40

【0152】

【化59】

スキーム3



【0153】

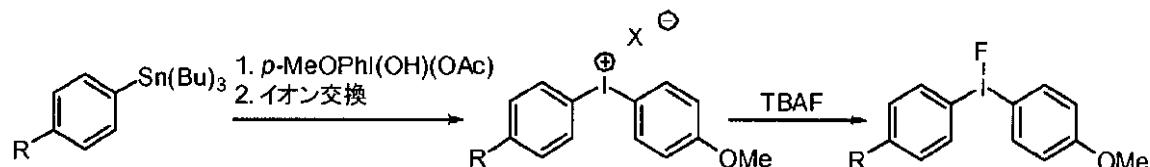
50

スキーム4で例示するように、フッ化ジアリールヨードニウムはまた、芳香族フッ素前駆体の対応するトリプチルスタンナニル誘導体をp-MeOPhI(OH)(OAc)と反応させ、続いてイオン交換し、さらに生成したジアリールヨードニウム塩をフッ化テトラブチルアンモニウムなどのフルオリド源と反応させることによって調製することもできる。

【0154】

【化60】

スキーム4



10

【0155】

フルオリド源の選択は、容易に当業者の知見の範囲内である。本明細書で提供されるフッ化ジアリールヨードニウムの調製では、限定されないが、NaF、KF、CsF、フッ化テトラブチルアンモニウムおよびフッ化テトラメチルアンモニウムを含めての多様なフルオリド源を使用することができる。ある種の場合、フルオリド源の選択は、芳香族フルオリド前駆体上に存在する官能基によって決まることになる。

20

【0156】

本明細書で記載の方法によって調製される式(1)および式(3)の化合物がさらに提供される。例えば、式(6)の化合物が提供され、その化合物は、上に記載したのと同様に調製される。

【0157】

【実施例】

一般的な方法

フッ化テトラメチルアンモニウム(TMAF、Aldrich)および硝酸ジフェニルヨードニウムをダイナミック真空下で乾燥ピストル(P₂O₅を装入)中、60~80で1週間乾燥した。塩化ヘキサブチルニスズおよび塩化トリプチルスズ(Aldrich)を乾燥窒素下で蒸留して火炎乾燥貯蔵管に入れた。アセトニトリルおよびアセトニトリル-d₃をP₂O₅を用いて終夜還流し、ベンゼンおよびベンゼン-d₆をCaH₂を用いて終夜還流し、それらを乾燥窒素下で蒸留して火炎乾燥貯蔵管に直接入れた。ガラス器具、シリングおよびNMR管をすべて、24時間を越えてオーブン乾燥(140)した後、グローブボックスに移し、使用に備えた。他の試薬をすべて、市販品より購入し、納入された状態で使用した。NMRの実験をすべて、Bruker Avance 400 MHz NMR分光器を使用することによって実施した。

30

【実施例1】

【0158】

p-メトキシフェニルヨードニウムジアセタートの調製

p-メトキシフェニルヨードニウムジアセタート:p-ヨードアニソール2.34g(10mmol)を冰酢酸90mLに溶解した。その溶液を攪拌し、40まで加熱し、過ホウ酸ナトリウム四水和物13.6g(110mmol)を1時間かけて徐々に添加した。反応混合物を40で8時間保持した後、室温まで冷却した。酢酸の半分(約45mL)を除去して、D.I.水100mLを添加した。ジクロロメタン3×40mLを使用して水溶液を抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を蒸発させてp-メトキシヨードニウムジアセタート2.25g(64%)を得、真空で乾燥し、さらなる精製を行わずに使用した。対応するヨードアレーンから類似の手順を使用することによ

40

50

つて、o - メトキシフェニルヨードニウムジアセタート (65%)、m - シアノヘニルヨードニウムジアセタート (70%)、m - トリフルオロメチルヨードニウムジアセタート (80%) および 2, 6 - デミトキシフェニルヨードニウムジアセタート (83%) を合成した。

【実施例 2】

【0159】

ビス (p - メトキシフェニル) ヨードニウムトリフルオロアセタートの調製

ビス (p - メトキシフェニル) ヨードニウムトリフルオロアセタート : N₂ 保護下で、p - メトキシフェニルヨードニウムジアセタート 1.41 g (4 mmol) を乾燥ジクロロメタン 30 mL に溶解し、その溶液を -30 ℃ まで冷却した。トリフルオロ酢酸 0.61 mL (8 mmol) を添加し、その溶液をゆっくりと室温までもどし、30 分間攪拌した。その溶液を再び、-30 ℃ まで冷却し、アニソール 0.44 mL (4 mmol) をゆっくりと添加し、その混合物を室温まで温めもどし、1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留固体をジエチルエーテル / ジクロロメタンから再結晶させて、ビス (p - メトキシフェニル) ヨードニウムトリフルオロアセタート (71%) 1.53 g を得た。10

【実施例 3】

【0160】

ビス (p - メトキシフェニル) ヨードニウムトシラートの調製

ビス (p - メトキシフェニル) ヨードニウムトシラート : N₂ 保護下で、p - メトキシフェニルヨードニウムジアセタート 352 mg (1 mmol) を乾燥アセトニトリル 1.5 mL に溶解した。その溶液を、トシリ酸一水和物 190 mg (1 mmol) を乾燥アセトニトリル 1.5 mL に溶かした溶液と合わせた。p - ヨードアニソール 0.11 mL (1 mmol) を添加した後、その混合物を室温で 2 時間反応させた。次いで、溶媒を除去し、残留固体をジエチルエーテル / ジクロロメタンから再結晶させて、ビス (p - メトキシフェニル) ヨードニウムトシラート (82%) 422 mg を得た。20

【実施例 4】

【0161】

ビス (p - メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスファートの調製

ビス (p - メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスファート : N₂ 保護下で、p - メトキシフェニルヨードニウムジアセタート 352 mg (1 mmol) を乾燥アセトニトリル 1.5 mL に溶解した。その溶液を、トシリ酸一水和物 190 mg (1 mmol) を乾燥アセトニトリル 1.5 mL に溶かした溶液と合わせた。p - ヨードアニソール 0.11 mL (1 mmol) を添加した後、その混合物を室温で 2 時間反応させた。水 10 mL を反応混合物に添加した後、ヘキサン 3 × 5 mL で抽出した。水層を NaPF₆ 502 mg (3 mmol) で処理した。白色沈殿を取り出し、ジクロロメタン中に投入し、ジエチルエーテル / ジクロロメタンによる再結晶でビス (p - メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスファート (80.5%) 391 mg を得た。30

【実施例 5】

【0162】

フェニル - 4 - メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファートの調製

フェニル - 4 - メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファートをビス (p - メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスファートの合成に対して記載した手順に従って、対応するアリールヨードニウムジアセタートおよびアニソールから合成した。(77.9%)40

【実施例 6】

【0163】

2 - メトキシフェニル - 4' - メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファートの調製

2 - メトキシフェニル - 4' - メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファートをビス (p - メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスファートの合成に50

対して記載した手順に従って、対応するアリールヨードニウムジアセタートおよびアニソールから合成した。(83.3%)

【実施例7】

【0164】

3-シアノフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファートの調製

3-シアノフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファートをビス(p-メトキシフェニル)ヨードニウムヘキサフルオロホスファートの合成に対して記載した手順に従って、対応するアリールヨードニウムジアセタートおよびアニソールから合成した。(73.7%)

10

【実施例8】

【0165】

3-(トリフルオロメチル)フェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファートの調製

3-(トリフルオロメチル)フェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファートをビス(p-メトキシフェニル)ヨードニウムヘキサフルオロホスファートの合成に対して記載した手順に従って、対応するアリールヨードニウムジアセタートおよびアニソールから合成した。(96.1%)

20

【実施例9】

【0166】

2,6-ジメトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファートの調製

2,6-ジメトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファートをビス(p-メトキシフェニル)ヨードニウムヘキサフルオロホスファートの合成に対して記載した手順に従って、対応するアリールヨードニウムジアセタートおよびアニソールから合成した。(86%)

30

【実施例10】

【0167】

2-ブロモ-4,5-ジメトキシルベンゼンエタンアミンの調製

2-ブロモ-4,5-ジメトキシルベンゼンエタンアミン：酢酸(10mL)中の臭素(1.1mL、22mmol)を、激しく攪拌した2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルアミン(3.4mL、20mmol)を酢酸50mLに溶かした溶液にゆっくりと添加した。2-ブロモ-4,5-ジメトキシルベンゼンエタンアミンが15分後に沈殿した。混合物をさらに2時間攪拌し、ろ過し、ジクロロメタン10mL×3および石油エーテル10mL×3で洗浄した。生成固体を取り出し、水中に投入し、pHをKOH水溶液で10まで上げた。ジクロロメタンによる抽出の後、溶媒を蒸発させて2-ブロモ-4,5-ジメトキシルベンゼンエタンアミン4.12g(78%)を得た。粗生成物をダイナミック真空中で終夜乾燥し、さらなる精製なしで使用した。

40

【実施例11】

【0168】

2-ブロモ-4,5-ジメトキシル-(2-フタルイミドエチル)ベンゼンの調製

2-ブロモ-4,5-ジメトキシル-(2-フタルイミドエチル)ベンゼン：2-ブロモ-4,5-ジメトキシルベンゼンエタンアミン(3.5g、13.2mmol)を乾燥アセトニトリル50mLに溶解し、攪拌した。二塩化フタロイル2.14mL(1.1当量)およびヒューニヒの塩基7mL(3当量)を添加した。混合物を終夜室温で攪拌した。次いで、アセトニトリルを除去し、残留生成物を取り出し、ジクロロメタン中に投入し、塩基性の水(pH=11)で洗浄した。水性洗浄水をジクロロメタン3×15mLで抽出した。有機画分を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を除去して粗生成物を得た。次いでこれをカラムクロマトグラフィーで精製した。計算上の収率：1.8g(34%)。

50

【実施例 12】

【0169】

3,4-ジメトキシフェニルトリブチルスズの調製

3,4-ジメトキシフェニルトリブチルスズ：N₂保護下で、4-ブロモベラトロール1.085g(5mmol)およびPd(0)(PPh₃)₄289mg(5mol%)を乾燥トルエン15mLに溶解し、その溶液をテフロン(登録商標)製ケムキャップシール(Teflon Chemcap Seal)を備えた貯蔵管に移し、ヘキサブチルニスズ3.19g(5mmol)を添加した。管を密封し、120まで加熱し、120で48時間保持した。反応混合物を室温まで放置冷却し、ヘキサン15mLで希釈した。KF飽和水溶液15mLを添加し、混合物を30分間攪拌した後、セライトでろ過した。有機層を分離し、溶媒を除去して黄色油として粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/ジクロロメタン98/2、塩基性アルミニウム)で精製して純3,4-ジメトキシフェニルトリブチルスズ1.69g(79.1%)を得た。

【実施例 13】

【0170】

3,4-ジメトキシ-2-メチルフェニルトリブチルスズの調製

3,4-ジメトキシ-2-メチルフェニルトリブチルスズを、3,4-ジメトキシフェニルトリブチルスズの合成手順で記載したのと類似の仕方で対応するブロモ前駆体から合成した。(76.2%)

【実施例 14】

【0171】

3,4-ジメトキシ-2-(2-フタルイミド)フェニルトリブチルスズの調製

3,4-ジメトキシ-2-(2-フタルイミド)フェニルトリブチルスズを、3,4-ジメトキシフェニルトリブチルスズの合成手順で記載したのと類似の仕方で対応するブロモ前駆体から合成した。(20%)

【実施例 15】

【0172】

3,4-ジメトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファート

3,4-ジメトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファート：N₂保護下で、p-メトキシフェニルヨードニウムジアセタート352mg(1mmol)を乾燥アセトニトリル1.5mLに溶解した。その溶液を、トシリ酸-水和物190mg(1mmol)を乾燥アセトニトリル1.5mLに溶かした溶液と合わせた。3,4-ジメトキシフェニルトリブチルスズ427mg(1mmol)を添加した後、その混合物を室温で2時間反応させた。水10mLを反応混合物に添加した後、ヘキサン3×5mLで抽出した。水層をNaPF₆502mg(3mmol)で処理した。白色沈殿を取り出し、ジクロロメタン中に投入し、ジエチルエーテル/ジクロロメタンによる再結晶で3,4-ジメトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファート370mg(71.7%)を得た。

【実施例 16】

【0173】

3,4-ジメトキシ-2-メチルフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファートの調製

3,4-ジメトキシ-2-メチルフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファートを、3,4-ジメトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファートと類似の仕方でp-メトキシフェニルヨードニウムジアセタートおよび対応するアリールスズ前駆体から合成した。(75%)

【実施例 17】

【0174】

3,4-ジメトキシ-2-(2-フタルイミドエチル)フェニル-4'-メトキシフェニ

10

20

30

40

50

ルヨードニウムヘキサフルオロホスファートの調製

3,4-ジメトキシ-2-(2-フタルイミドエチル)フェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファートヘキサフルオロホスファートを、3,4-ジメトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファートと類似の仕方でp-メトキシフェニルヨードニウムジアセタートおよび対応するアリールスズ前駆体から合成した。(55%)

【実施例18】

【0175】

フッ化2-メトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムの調製

フッ化2-メトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウム:N₂保護下で、2-メトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムヘキサフルオロホスファート97.2mg(0.2mmol)および無水フッ化テトラメチルアンモニウム(TMAF)17.7mg(0.95当量)を乾燥アセトニトリル1mLに溶解した。溶媒を真空で除去した後、乾燥ベンゼン5mLを添加した。不溶性TMAPF₆をろ過によって除去し、溶媒を真空で再び除去してフッ化2-メトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウム30.3mg(42%)を得た。

【実施例19】

【0176】

フッ化フェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムの調製

フッ化フェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムをフッ化2-メトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムについて記載した手順と類似の仕方で対応するヘキサフルオロホスファートから合成した。(96%)

【実施例20】

【0177】

フッ化3-シアノフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムの調製

フッ化3-シアノフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムを、フッ化2-メトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムについて記載した手順と類似の仕方で対応するヘキサフルオロホスファートから合成した。(25%)

【実施例21】

【0178】

フッ化3-(トリフルオロメチル)フェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムの調製

フッ化3-(トリフルオロメチル)フェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムを、フッ化2-メトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムについて記載した手順と類似の仕方で対応するヘキサフルオロホスファートから合成した。(56%)

【実施例22】

【0179】

フッ化2,6-ジメトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムの調製

フッ化2,6-ジメトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムを、フッ化2-メトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムについて記載した手順と類似の仕方で対応するヘキサフルオロホスファートから合成した。(15%)

【実施例23】

【0180】

フッ化3,4-ジメトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムの調製

フッ化3,4-ジメトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムを、フッ化2-メトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムについて記載した手順と類似の仕方で対応するヘキサフルオロホスファートから合成した。(90%)

【実施例24】

【0181】

フッ化3,4-ジメトキシ-2-メチルフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウム

10

20

30

40

50

の調製

フッ化3,4-ジメトキシ-2-メチルフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムを、フッ化2-メトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムについて記載した手順と類似の仕方で対応するヘキサフルオロホスファートから合成した。(80%)

【実施例25】

【0182】

フッ化3,4-ジメトキシ-2-(2-フタルイミドエチル)フェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムの調製

フッ化3,4-ジメトキシ-2-(2-フタルイミドエチル)フェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムを、フッ化2-メトキシフェニル-4'-メトキシフェニルヨードニウムについて記載した手順と類似の仕方で対応するヘキサフルオロホスファートから合成した。(45%)

10

【実施例26】

【0183】

フッ化ビス(p-メトキシフェニル)ヨードニウムの調製

フッ化ビス(p-メトキシフェニル)ヨードニウム：ビス(p-メトキシフェニル)ヨードニウムトリフルオロアセタート454mg(1mmol)と無水TBAF262mg(1mmol)の混合物に乾燥テトラヒドロフラン(THF)1mLを添加した。その溶液を1時間静置し、白色沈殿を集め、THF3×0.5mLで洗浄した。計算上の収率：288.7mg(80.2%)

20

【実施例27】

【0184】

フッ化ジアリールヨードニウムの分解

グローブボックスで、乾燥 d_6 -ベンゼン0.5mLをフッ化ジアリールヨードニウム0.02mmolに添加し、溶液/混合物をJ-Young NMR管に移した。管を140まで加熱し、140で5~15分間保持した。生成した溶液をNMRおよびGCによって分析し、生成物を決定した。

【0185】

上で調製したフッ化ジアリールヨードニウムの熱分解物の観測された収率を表1に記載する。

30

【0186】

【表1】

エントリー	フッ化ジアリールヨードニウム	全フルオロ芳香族類の収率	ArF の収率	条件
1		77% (94%)	57% (80%)	ベンゼン, 140°C, 15 分
		65% (77%)	40% (70%)	アセトニトリル 140°C, 15 分
2		99% (94%)	86%* (80%)	ベンゼン, 140°C, 18 分
		43% (38%)	43% (38%)	アセトニトリル 140°C, 18 分
3		82% (80%)	49% (48%)	ベンゼン, 140°C, 15 分
		60% (58%)	40% (38%)	アセトニトリル 140°C, 15 分
4		47% (44%)	19% (17%)	ベンゼン, 140°C, 15 分
		34% (32%)	7% (8%)	アセトニトリル 140°C, 15 分
5		91% (88%)	77% (74%)	ベンゼン, 140°C, 15 分
		38% (39%)	30% (28%)	アセトニトリル 140°C, 15 分
6		90% (92%)	78% (82%)	ベンゼン, 140°C, 11 分
		81% (78%)	49% (48%)	アセトニトリル 140°C, 11 分
7		89% (90%)	89% (90%)	ベンゼン, 140°C, 5 分
		78% (77%)	78% (77%)	アセトニトリル 140°C, 5 分
8		95% (92%)	85% (84%)	ベンゼン, 140°C, 10 分
		67% (76%)	68% (76%)	アセトニトリル 140°C, 10 分
9		80%	80% (フルオロアニソールは検出されず)	ベンゼン, 140°C, 15 分
10		60%	40%	ベンゼン, 140°C, 15 分

括弧内はGCによって測定

*ベンジンの化学的性質のために3-フルオロアニソールが形成された。

10

20

30

40

50

【実施例 28】

【0187】

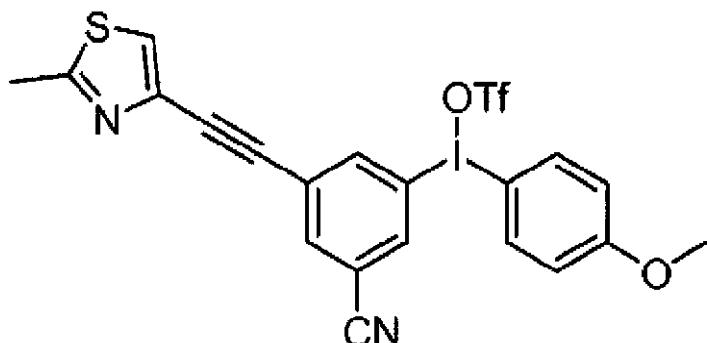
添加塩のF-MTEBに対する影響

(3-シアノ-5-((2-メチルチアゾール-4-イル)エチニル)フェニル)(4-メトキシフェニル)ヨードニウムトリフラート(Ar-MTEB-OTf)の分解中ににおける溶液中に存在する塩の影響を、ベンゼンおよびアセトニトリル中で90で調査した。各溶媒について、塩なしの場合、塩1当量が存在する場合、および塩2当量が存在する場合を試験した。それぞれの反応条件の調製を以下に要約した。3.3mg/mLで脱ガス乾燥アセトニトリルに溶かしたTMAF原液を調製してそれぞれの反応管に添加した。

10

【0188】

【化61】



20

Ar-MTEB-OTf

【0189】

アセトニトリルで塩なし

ヨードニウムトリフラート前駆体(0.004g、6.6μmol)を、窒素雰囲気下でTMAF原液18μL(6.6μmol)を含む脱ガス乾燥アセトニトリル0.38mLに溶解した。次いで、脱ガス乾燥ベンゼン0.4mLを残渣に添加し、0.22μmPTFEメンブランフィルターを2回通過させた。その溶液を再び真空にかけて溶媒を除去し、残留残渣を脱ガス乾燥d₃-アセトニトリル0.4mLに溶解した。反応混合物をシリコン油浴中に置き、90で観測した。

30

【0190】

アセトニトリル+TMAOTf 1当量

窒素雰囲気下で、ヨードニウムトリフラート前駆体(0.004g、6.6μmol)を脱ガス乾燥d₃-アセトニトリル0.38mLに溶解し、TMAF原液18μL(6.6μmol)と合わせた。反応混合物をシリコン油浴中に置き、90で観測した。

30

【0191】

アセトニトリル+TMAOTf 2当量

窒素雰囲気下で、ヨードニウムトリフラート前駆体(0.004g、6.6μmol)を脱ガス乾燥d₃-アセトニトリル0.38mLに溶解し、TMAF原液18μL(6.6μmol)と合わせ、次いで、反応混合物にテトラメチルアンモニウムトリフラート(0.0015g、6.6μmol)を添加した。次いで、その溶液をシリコン油浴中に置き、90で観測した。

40

【0192】

ベンゼンで塩なし

窒素雰囲気下で、ヨードニウムトリフラート前駆体(0.004g、6.6μmol)を脱ガス乾燥アセトニトリル0.38mLに溶解し、TMAF原液18μL(6.6μmol)と合わせた。このアセトニトリルを真空で除去し、残留残渣を脱ガス乾燥d₆-ベ

50

ンゼン 0 . 4 mL に再溶解した。溶液は、0 . 22 μm PTFE フィルターを 2 回通過させ、窒素下で密封し、シリコン油浴中で 90° で観測した。

【0193】

ベンゼン + TMAOTf 1 当量

窒素雰囲気下で、ヨードニウムトリフラート前駆体 (0 . 004 g, 6 . 6 μmol) を脱ガス乾燥アセトニトリル 0 . 38 mL に溶解し、TMAF 原液 18 μL (6 . 6 μmol) と合わせた。このアセトニトリルを真空で除去し、残留残渣を脱ガス乾燥 d₆-ベンゼン 0 . 4 mL に再溶解した。反応混合物を、窒素下で密封し、シリコン油浴中で 90° で観測した。

【0194】

ベンゼン + TMAOTf 2 当量

窒素雰囲気下で、ヨードニウムトリフラート前駆体 (0 . 004 g, 6 . 6 μmol) を脱ガス乾燥 d₃-アセトニトリル 0 . 38 mL に溶解し、TMAF 原液 18 μL (6 . 6 μmol) と合わせ、次いで、反応混合物にテトラメチルアンモニウムトリフラート (0 . 0015 g, 6 . 6 μmol) を添加した。このアセトニトリルを真空で除去し、残留残渣を d₆-ベンゼン 0 . 4 mL に再溶解した。次いで、溶液をシリコン油浴中に置き、90° で観測した。

【0195】

こうした実験の結果を図 1 および 2 に示す。添加塩は、アセトニトリル中の反応の收率に大きな負の影響を及ぼすが、非極性溶媒のベンゼン中で行われる分解反応に対する結果にはそれほど大きな影響を及ぼさないことは明白である。後者の結果は、TMAOTf が非常にわずかしかベンゼンに溶解しないという事実のためと思われる。

【実施例 29】

【0196】

通常の条件下における MTEB の放射フッ素化のフッ素化

それぞれの反応において、ヨードニウム前駆体 Ar-MTEB-OTf (2 mg) を 300 μL のアセトニトリル、DMF または DMSO に溶解した。

【0197】

Kryptofix 222 / K₂CO₃ - ¹⁸F 源の調製 : [¹⁸F] フルオリドを含む [¹⁸O] H₂O 50 ~ 100 μL + 1M K₂CO₃ (水溶液) 15 μL + CH₃CN 800 μL の混合物をマイクロウェーブセル中で 20 W で 3 分間加熱した。混合物を CH₃CN 800 μL で処理し、再び加熱した。過剰の溶媒を乾燥窒素流下で 80° で除去した。

【0198】

ラン 1 : Ar-MTEB-OTf (2 mg) を DMF 300 μL に溶かした溶液を乾燥 Kryptofix 222 / K₂CO₃ - ¹⁸F 源に添加し、マイクロウェーブ (50 W, 1 . 5 分) で加熱した。検出可能な放射標識 MTEB は放射 TLC によって観察されなかった。3 または 6 分間の追加のマイクロウェーブセル加熱でも ¹⁸F-MTEB はもたらされなかった。

【0199】

ラン 2 : Ar-MTEB-OTf (2 mg) を DMSO 300 μL に溶かした溶液を乾燥 Kryptofix 222 / K₂CO₃ - ¹⁸F 源に添加し、従来の油浴で 120° で 15 分間加熱した。検出可能な放射標識 MTEB は放射 TLC によって観察されなかった。15 または 30 分間の追加の加熱でも検出可能な ¹⁸F-MTEB の形成はもたらされなかった。

【0200】

ラン 3 および 4 では、[¹⁸F] フルオリドを含む [¹⁸O] H₂O 溶液に TBAOH を添加することによって、[¹⁸F] TBAF 溶液を調製した。乾燥を真空で実施した。生成固体を CH₃CN 800 μL で処理し、乾燥窒素流下で 80° まで加熱することによって乾燥した。

10

20

30

40

50

【0201】

ラン3: Ar-MTEB-OTf (2mg) をDMF 300μLに溶かした溶液を [¹⁸F]TBAFに添加し、150の油浴で15分、30分および1時間加熱した。検出可能な放射標識MTEBは放射TLCによって観察されなかった。

【0202】

ラン6: Ar-MTEB-OTf (2mg) をDMSO 300μLに溶かした溶液を [¹⁸F]TBAFに添加し、120の油浴で15分、30分および1時間加熱した。収率6.3%の放射標識MTEBが放射TLCによって観察された。

【実施例30】

【0203】10塩の除去による¹⁸F-MTEBの調製

減圧下 (-10mmHg) で、90度 [¹⁸F]TBAFをMeCNを用いて2回乾燥した。Ar-MTEB-OTf (2mg) をMeCN (300μL) に溶解し、乾燥 [¹⁸F]TBAFを含むバイアルに添加した。反応混合物を90度で攪拌し、減圧下 (-10mmHg) で、MeCNを蒸発させた。残留残渣を乾燥ベンゼン 2mLに再び溶解し、0.22mmシリングフィルターを通し、20分間100まで加熱した(放射HPLCおよび放射TLCで求められた放射化学収率 (RCY) = 約70%)。

【実施例31】

【0204】20塩の除去による¹⁸F-MTEBの調製

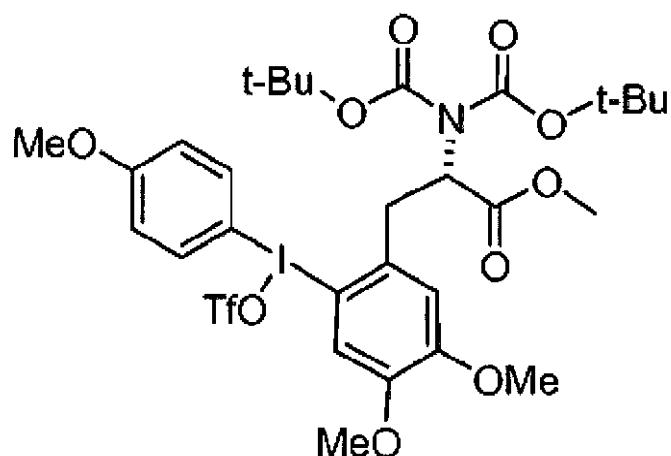
減圧下 (-10mmHg) で、90度 [¹⁸F]TBAFをMeCNを用いて2回乾燥した。Ar-MTEB-OTf (2mg) をMeCN (300μL) に溶解し、乾燥 [¹⁸F]TBAFを含むバイアルに添加した。反応混合物を90度で攪拌し、減圧下 (-10mmHg) で、MeCNを蒸発させた。残留残渣を乾燥ベンゼン 2mLに再び溶解し、0.22mmシリングフィルターを通し、20分間130まで加熱した(放射HPLCおよび放射TLCで求められた放射化学収率 (RCY) = 約90%)。

【実施例32】

【0205】

[¹⁸F]-6-フルオロ-L-DOPAの調製【0206】30

【化62】



40

Ar-LDOPA-OTf

50

【0207】

Ar-L DOPA-OTf (2 mg) を乾燥アセトニトリル300 μL に溶解し、乾燥 [¹⁸F]TBAF を含むバイアルに添加した。溶液を90まで温め、溶媒を減圧下で除去した。乾燥トルエン(500 μL)を残渣に添加し、溶液は0.22 μmPTEメンブランフィルターを通し、20分間130まで加熱した(密封容器で)。溶媒を減圧下で除去し、残渣を48%HBr(500 μL)で処理し、140で8分間加熱して保護基を除去した。[¹⁸F]-6-フルオロ-L-DOPAを逆相クロマトグラフィーで精製した。

【実施例33】

【0208】

フッ素化アリールアミノ酸およびその誘導体を調製するための一般的手順

適切な(4-メトキシフェニル)アリールヨードニウムトリフラート(2~3mg)を乾燥アセトニトリル300 μL に溶解し、乾燥 [¹⁸F]TBAF を含むバイアルに添加する。溶液を90まで温め、溶媒を減圧下で除去する。乾燥トルエンまたはベンゼン(500 μL)を残渣に添加し、溶液は0.22 μmPTEメンブランフィルターを通し、130まで20分間加熱する(密封容器で)。溶媒を減圧下で除去し、残渣を48%HBr(500 μL)で処理し、140で8分間加熱して保護基を除去する。[¹⁸F]-フッ素化アリールアミノ酸または誘導体を逆相クロマトグラフィーで精製する。

【実施例34】

【0209】

6-フルオロ-L-DOPAの調製

前駆体 Ar-L DOPA-OTf (20 mg) を乾燥 CD₃CN 0.7 mL に溶解し、TMAF 1当量で処理した。溶媒を除去し、残渣を d₆-ベンゼン 0.7 mL に溶解し、PTE バルブを備えた NMR 管内に置き、140まで20分間加熱した。¹H および ¹⁹F NMR スペクトル(図3および4)は、反応の収率が85%であり、4-フルオロアニソールの収率が約1%であることを示した。

【実施例35】

【0210】

6-フルオロ-L-DOPAの脱保護

粗 6-フルオロ-L-DOPA(実施例34)を含む反応混合物から溶媒を除去した。残渣を HBr 48% 水溶液 1 mL に溶解し、溶液を 140まで 10 分間加熱した。溶液を重炭酸ナトリウムで中和し、水を蒸発させた。¹H および ¹⁹F NMR スペクトル(D₂O)は、信頼のおける標準と同一であったが、これは、独立に得られた 6-フルオロ-L-DOPA を NMR 管に添加することによって確認された。

【0211】

本発明の多数の実施形態が説明された。しかし、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく多様な改変形態の作製が可能であることは理解されよう。したがって、他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内である。

【 図 1 】

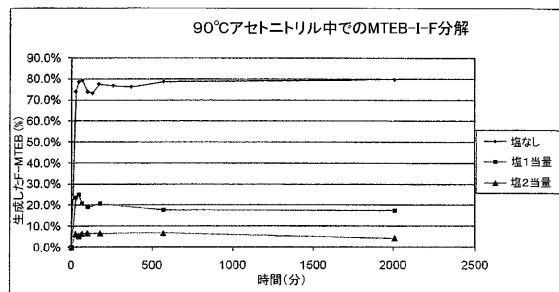


図 1

【図2】

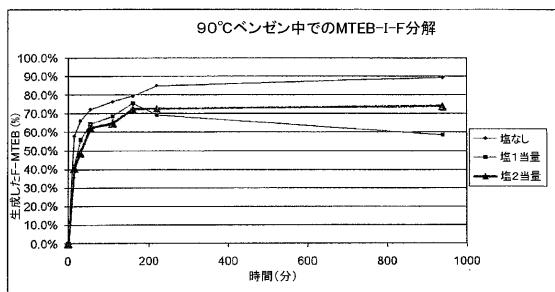
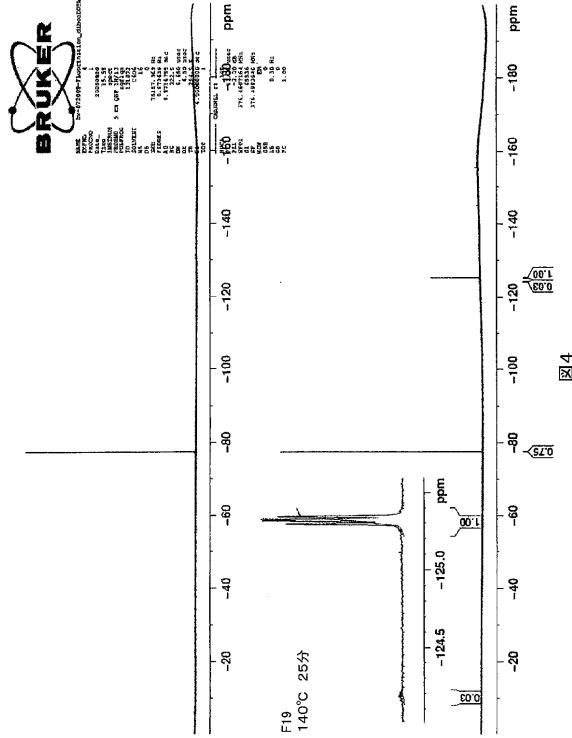
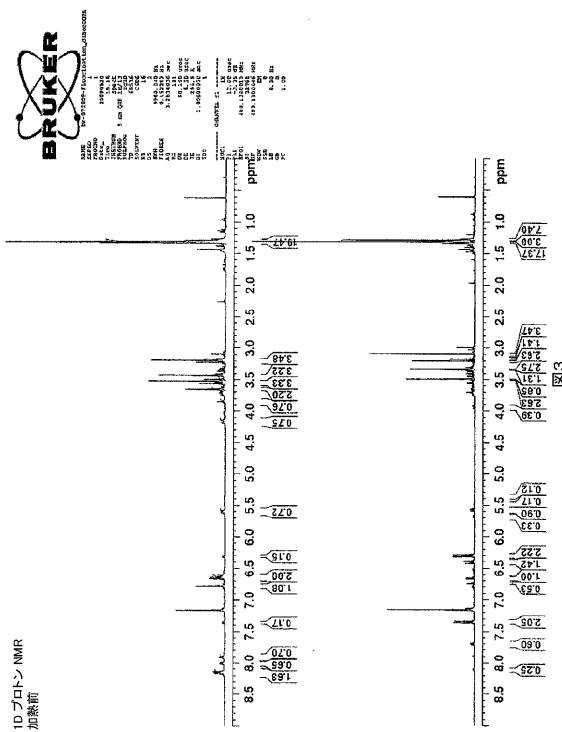


図2

【 図 4 】



【 四 3 】



30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2009/061308
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07C 213/08(2006.01)i, C07C 219/18(2006.01)i, C07D 213/06(2006.01)i, C07C 43/247(2006.01)i, C07D 233/06(2006.01)i, C07D 277/22(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C 213/08; A61K 51/00; C07B 59/00; C07D 233/32; C07D 239/553; C07D 401/02; C07H 5/02		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models (Chinese Patents and application for patent)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & GOOGLE SCHOLAR		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2010-008522 A2 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA et al.) 21 January 2010 See claim 25	96-98
A	US 2006-0120958 A1 (FRANK BRADY et al.) 08 June 2006 See abstract; formula (III)-(IIIb); examples; claims 1-12	1-103
A	WO 03-002157 A1 (AMERSHAN PLC et al.) 09 January 2003 See abstract; formula (IIe); examples 3 (iii) & (iv); claims 1-15	1-103
A	US 2007-0092441 A1 (HARRY WADSWORTH et al.) 26 April 2007 See abstract; formulae (I) & (II); examples; claims 1-28	1-103
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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 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		
Date of the actual completion of the international search 29 APRIL 2010 (29.04.2010)		Date of mailing of the international search report 30 APRIL 2010 (30.04.2010)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer KANG Young Jin Telephone No. 82-42-481-8391

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/US2009/061308

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010-008522 A2	21.01.2010	WO 2010008522 A3	18.03.2010
US 2006-0120958 A1	08.06.2006	AU 2003-290297 A1 AU 2003-290297 A1 EP 1572249 A1 EP 1572249 B1 GB 0229683 D0 JP 2006-510707 A JP 2006-510707 T JP 2006-510707 T US 2006-120958 A1 US 7504208 B2 WO 2004-056400 A1 WO 2004-056400 A1	14.07.2004 14.07.2004 14.09.2005 03.03.2010 29.01.2003 30.03.2006 30.03.2006 30.03.2006 08.06.2006 17.03.2009 08.07.2004 08.07.2004
WO 03-002157 A1	09.01.2003	AT 387221 T AU 2002-314298 B2 BG108497A BR 0210713 A CA 2450637-A1 CN 1520315 A CN 1520315 CO CZ20033464A3 DE 60225299 D1 DE 60225299 T2 EE200400008A EP 1418950 A1 EP 1418950 B1 ES 2301653 T3 GB 0115927 D0 HK1065945A1 HU0400253A2 HU0400253A3 IL159260D0 JP 04-370162 B2 JP 2005-512952 A JP 2005-512952 T KR 10-0893461 B1 MXPA03011743A N020035545D0 NZ530159A PL367772A1 RU2003137589A RU2315769C2 RU2315769C9 SK15772003A3 US 2004-0236085 A1 ZA200309558A	15.03.2008 07.07.2005 31.03.2005 20.07.2004 09.01.2003 11.08.2004 22.03.2006 15.12.2004 10.04.2008 12.03.2009 16.02.2004 19.05.2004 27.02.2008 01.07.2008 22.08.2001 04.07.2008 30.08.2004 28.11.2005 01.06.2004 04.09.2009 12.05.2005 12.05.2005 17.04.2009 01.07.2004 12.12.2003 26.08.2005 07.03.2005 20.05.2005 27.01.2008 27.05.2008 03.01.2005 25.11.2004 27.09.2004
US 2007-0092441 A1	26.04.2007	CN 1938244 A	28.03.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2009/061308

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
	CN 1938244 A		28.03.2007
	EP 1732865 A1		20.12.2006
	GB 0407952 D0		12.05.2004
	JP 2007-532524 A		15.11.2007
	JP 2007-532524 T		15.11.2007
	JP 2007-532524 T		15.11.2007
	US 2007-092441 A1		26.04.2007
	WO 2005-097713 A1		20.10.2005
	WO 2005-097713 A1		20.10.2005

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S,K,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BS,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ディマグノ,ステファン

アメリカ合衆国 ネブラスカ州 68502, リンカーン, ヴァン ドーン ストリート 230
0

F ターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AA03 AB20 AC30 AC84 BB11 BB21 RA06 RB34