

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-24668

(P2018-24668A)

(43) 公開日 平成30年2月15日 (2018.2.15)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07F 5/02 (2006.01)	C07F 5/02 C	4C085
C07D 295/28 (2006.01)	C07D 295/28	4H039
A61K 51/04 (2006.01)	A61K 51/04	4H048
C07B 61/00 (2006.01)	C07F 5/02 A	
	C07B 61/00 300	
審査請求 有 請求項の数 2 O L (全 37 頁)		

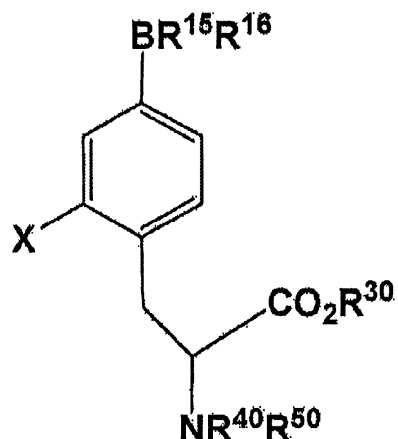
(21) 出願番号	特願2017-153811 (P2017-153811)	(71) 出願人	507288132
(22) 出願日	平成29年8月9日 (2017.8.9)		ステラファーマ株式会社
(62) 分割の表示	特願2015-553547 (P2015-553547) の分割		大阪府大阪市中央区高麗橋3丁目2番7号 ORIX高麗橋ビル8階
原出願日	平成26年12月16日 (2014.12.16)	(71) 出願人	505127721
(31) 優先権主張番号	特願2013-260451 (P2013-260451)		公立大学法人大阪府立大学
(32) 優先日	平成25年12月17日 (2013.12.17)		大阪府堺市中区学園町1番1号
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(74) 代理人	110000729
			特許業務法人 ユニアス国際特許事務所
		(72) 発明者	竹中 宏誌
			大阪府大阪市中央区高麗橋3丁目2番7号
			ステラファーマ株式会社内
		(72) 発明者	大田 洋一郎
			大阪府大阪市中央区高麗橋3丁目2番7号
			ステラファーマ株式会社内
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 2-フルオロ-4-ボロノ-ル-フェニルアラニンの製造方法および2-フルオロ-4-ボロノ-ル-フェニルアラニンの前駆体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 腫瘍等の画像評価に使用可能な、F置換ボロノフェニルアラニン誘導体の製造方法を提供する。

【解決手段】 下記式で表わされる化合物の製造方法。



(XはF又は¹⁸F; R³⁰~R⁵⁰はH又は保護基; R¹⁵及びR¹⁶がBと共に一緒になってBの保護基としての環を形成)

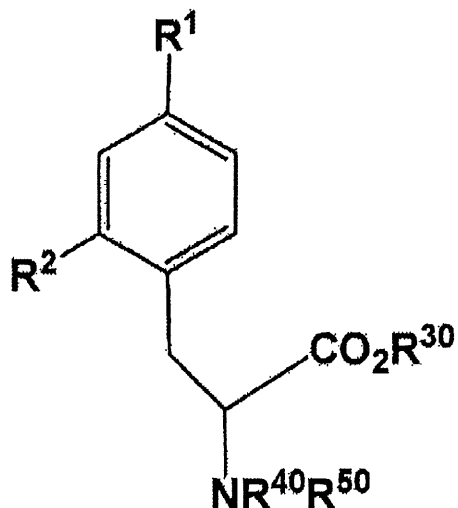
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式で表わされる化合物：

【化 1】



10

ここで、 R^1 は、ブロモ基、ヨード基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基を表わし、 R^2 は、ハロゲン基、ニトロ基、アミノ基、 $Sn(R^6)_3$ 、 $N=N-NR^7R^8$ 、 OSO_2R^9 、 $NR^{10}R^{11}$ 、置換または無置換のフェニルヨード、置換または無置換の複素環基ヨード、またはホウ酸 ($B(OH)_2$) もしくはホウ酸エステルのいずれかを表わす（ここで、 R^6 は、炭素数 1～7 のアルキル基またはベンジル基を表わし； R^7 および R^8 は、同一または異なって、水素、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、N とともに 3～7 個のメンバーを有する環構造を形成し； R^9 は、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、または任意に置換されたフェニル基を表わし； R^{10} および R^{11} は、同一または異なって、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、N とともに 3～7 個のメンバーを有する環構造を形成する）； R^{30} は、水素またはカルボキシル基の保護基 PG^1 を表わし、 R^{40} または R^{50} は、独立して、水素、または、アミノ基の保護基 PG^2 を表わすか、 $NR^{40}R^{50}$ が一緒になって、 C_6H_5

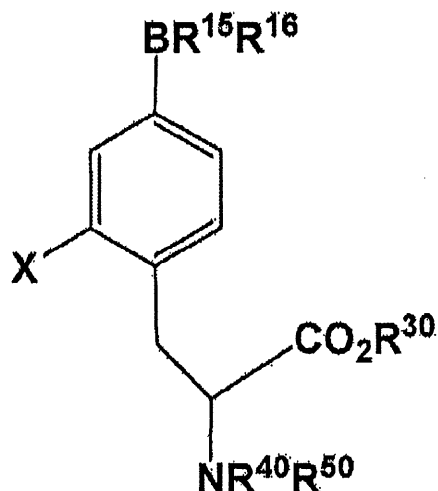
20

30

(C_6H_5) $C=N$ を表わす) を使用する工程を含む、

下記式で表わされる化合物：

【化 2】



40

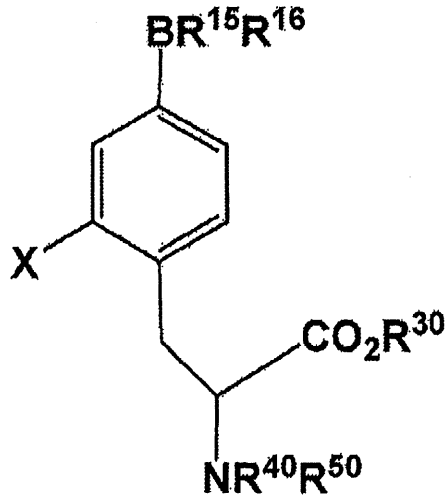
50

(ここで、XはFまたは ^{18}F を表わし、 R^{30} 、 R^{40} 、および R^{50} は、前記に同じであり、 R^{15} および R^{16} が、B(ホウ素原子)と共に、一緒になって、Bの保護基としての環を形成している)の製造方法。

【請求項2】

下記式で示される化合物

【化3】



(ここで、XはFまたは ^{18}F を表わし、 R^{30} 、 R^{40} 、および R^{50} は、前記に同じであり、 R^{15} および R^{16} が、B(ホウ素原子)と共に、一緒になって、Bの保護基としての環を形成している)を使用する工程を含む、 ^{18}F 標識化BPAの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2-フルオロ-4-ボロノ-L-フェニルアラニン(F化BPA)(BPA; 4-Boronophenylalanine)の製造方法およびその前駆体に関する。

【背景技術】

【0002】

現在、陽電子断層撮影法(Positron Emission Tomography: PET)は、その原理から、感度が高く定量性に優れ、画像化が容易な技術として、注目され、広く用いられている。診断に用いるPET診断薬(トレーサ)の半減期は短く、微量投与のため生体被曝が少なく、低侵襲性の検査法であることも、PETの大きな利点と考えられる。しかも、PETは、CT(コンピュータ断層撮影)やMRI(磁気共鳴画像撮影)では判定が難しい腫瘍に対しても、高感度で、癌組織の画像評価が可能になっている。

【0003】

BNCT(ホウ素中性子捕捉療法)のホウ素薬剤として用いられているホウ素化アミノ酸であるBPAに、 ^{18}F -フッ素原子が導入された ^{18}F 標識化BPAは、1991年、石渡によりPETの分子プローブとして開発された(非特許文献1)。以来、本プローブを用いて行う ^{18}F 標識化BPAによるPET検査は、BNCTを支える重要な技術の一つとなっている。すなわち、臨床や研究の現場で、対象に対して事前に測定された ^{18}F -BPA・PET画像により、BPAの体内集積分布、腫瘍組織/正常組織存在比(T/N比)等の情報を得ることができ、これらの情報を基にBNCTの治療効果を事前に想定し、研究または治療計画を策定することが可能となっている。

【0004】

石渡の合成方法では、BPAを直接フッ素化して ^{18}F 標識化BPAを得るもので、 ^{18}F プラスを求電子試薬とする。サイクロトロンで加速した重水素(D)とネオン(Ne)から、 ^{18}F ガ

スを調製し、酢酸ナトリウムを充填したカラムに通塔させることにより、 $\text{CH}_3\text{COO}^{-18}\text{F}^+$ に変換した後、これをBPAのトリフルオロ酢酸溶液に、バブリング導入して、目的とする ^{18}F 標識化BPA合成が達成される。

【0005】

^{18}F 標識化BPAの合成方法としては、さらに、このような従来法を一部改善したVahataloら(非特許文献2)も提案されている。この方法は、大量に得られる H^{18}F を用い、 $^{18}\text{F}_2$ の中間体として CH_3^{18}F を経由する手法であり、 H_2^{18}O にプロトン照射 $[^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}]$ した H^{18}F を CH_3I と反応させることにより、いったん CH_3^{18}F を合成し、得られた CH_3^{18}F を放電させることによりC-F結合を解離させ $^{18}\text{F}_2$ とし、これを用いて、石渡らの合成法と同じく、 ^{18}F 標識化BPAを合成する手法である。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Appl. Radiat. Isot., 42, 325, 1991.

【非特許文献2】J. Label. Compd. Radiopharm., 45, 697, 2002

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかしながら、従来の石渡らの合成方法により得られる ^{18}F 標識化BPAでは、その比放射能活性が低く、かつ収量が極端に少ない。改良法によっても、得られる ^{18}F 標識化BPAの比放射能活性は高くはなるものの、収量は少ない状態である。

20

【0008】

本発明は ^{18}F 標識化BPAの合成の為の中間体となり得る新たなBPA誘導体を提供することを目的とする。

【0009】

本発明はまた、このような新たなBPA誘導体を製造する方法、およびそれを用いた ^{18}F 標識化BPAを含む、F化BPAの製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

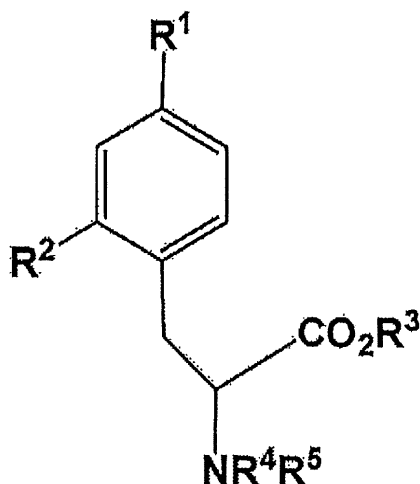
本発明者らは前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、F化BPAの新たな合成法を見出し、本発明を完成するに至った。

30

【0011】

すなわち、本発明は、下記式で表わされる化合物：

【化1】



40

ここで、 R^1 は、ブロモ基、ヨード基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基を表わし、 R^2 は、ハロゲン基、ニトロ基、アミノ基、 $\text{Sn}(\text{R}^6)_3$ 、 $\text{N}=\text{N}-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 OSO_2R^9 、 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$

50

置換または無置換のフェニルヨード、置換または無置換の複素環基ヨード、またはホウ酸 ($\text{B}(\text{OH})_2$) もしくはピナコール、2, 2-ジメチル-1,3-プロパンジオール、N-メチルジエタノールアミン、1,8-ジアミノナフタレン、N-メチルイミノ二酢酸、1,1,1-トリスヒドロキシメチルエタン、およびカテコールからなる群より選択されるホウ酸エステルのいずれかを表わす (ここで、 R^6 は、炭素数 1~7 のアルキル基またはベンジル基を表わし; R^7 および R^8 は、同一または異なって、水素、炭素数 1~7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1~7 のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、N とともに 3~7 個のメンバーを有する環構造を形成し; R^9 は、炭素数 1~7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1~7 のアルキル基、または任意に置換されたフェニル基を表わし; R^{10} および R^{11} は、同一または異なって、炭素数 1~7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1~7 のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、N とともに 3~7 個のメンバーを有する環構造を形成する); R^3 は、水素、エチル基、tert-ブチル基、またはベンジル基を表わし、 R^4 または R^5 は、独立して、水素、ベンジルオキシカルボニル基、または tert-ブトキシカルボニル基を表わすか、 NR^4R^5 が一緒になって、 C_6H_5 (C_6H_5) $\text{C}=\text{N}$ を表わす

10

(但し、以下の場合を除く: 1) R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素で、かつ R^2 がクロロ基である場合、2) R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素; R^2 がプロモ基; かつ R^1 がプロモ基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基のいずれかである場合、3) R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素; R^2 がヨード基; かつ R^1 がクロロ基またはニトロ基のいずれかである場合、

20

4) R^3 が水素; R^2 がクロロ基; かつ R^1 がクロロ基、プロモ基またはニトロ基のいずれかであり、 R^4 または R^5 のいずれかが水素である場合、

5) R^3 が水素; R^2 がプロモ基; かつ R^1 がクロロ基であり、 R^4 または R^5 のいずれかが水素である場合、

6) R^4 および R^5 が水素; R^2 がクロロ基; かつ R^1 がニトロ基である場合、

7) NR^4R^5 が一緒になって、 C_6H_5 (C_6H_5) $\text{C}=\text{N}$ を表わし、かつ R^2 がフルオロ基である場合

8) R^1 がクロロ基、 R^2 がフルオロ基、 R^4 および R^5 が水素で、かつ R^3 がエチル基である場合)、に関する。

【0012】

1つの態様では、上記化合物において、

30

R^1 は、プロモ基、ヨード基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基を表わし、 R^2 は、ハロゲン基、ニトロ基、アミノ基、 $\text{Sn}(\text{R}^6)_3$ 、 $\text{N}=\text{N}-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 OSO_2R^9 、 $\text{N}^{\text{R}^{10}}\text{R}^{11}$ 、置換または無置換のフェニルヨード、置換または無置換の複素環基ヨード、またはホウ酸 ($\text{B}(\text{OH})_2$) もしくはピナコール、2, 2-ジメチル-1,3-プロパンジオール、N-メチルジエタノールアミン、1,8-ジアミノナフタレン、N-メチルイミノ二酢酸、1,1,1-トリスヒドロキシメチルエタン、およびカテコールからなる群より選択されるホウ酸エステルのいずれかを表わす (ここで、 R^6 は、炭素数 1~7 のアルキル基またはベンジル基を表わし; R^7 および R^8 は、同一または異なって、水素、炭素数 1~7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1~7 のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、N とともに 3~7 個のメンバーを有する環構造を形成し; R^9 は、炭素数 1~7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1~7 のアルキル基、または任意に置換されたフェニル基を表わし; R^{10} および R^{11} は、同一または異なって、炭素数 1~7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1~7 のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、N とともに 3~7 個のメンバーを有する環構造を形成する) (但し、 R^1 と R^2 の少なくともいずれか一方は、必ずプロモ基、ヨード基、またはクロロ基であるものとする); R^3 は、水素、エチル基、tert-ブチル基、またはベンジル基を表わし、 R^4 または R^5 は、独立して、水素、ベンジルオキシカルボニル基、または tert-ブトキシカルボニル基を表わすか、 NR^4R^5 が一緒になって、 C_6H_5 (C_6H_5) $\text{C}=\text{N}$ を表わす

40

(但し、以下の場合を除く: 1) R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素で、かつ R^2 がクロロ基である場合、2) R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素; R^2 がプロモ基; かつ R^1 が

50

ブロモ基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基のいずれかである場合、3) R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素； R^2 がヨード基；かつ R^1 がクロロ基またはニトロ基のいずれかである場合、

4) R^3 が水素； R^2 がクロロ基；かつ R^1 がクロロ基、ブロモ基またはニトロ基のいずれかである場合、5) R^3 が水素； R^2 がブロモ基；かつ R^1 がクロロ基であり、 R^4 または R^5 のいずれかが水素である場合、

6) R^4 および R^5 が水素； R^2 がクロロ基；かつ R^1 がニトロ基である場合、

7) NR^4R^5 が一緒になって、 C_6H_5 (C_6H_5) $C=N$ を表わし、かつ R^2 がフルオロ基である場合

8) R^1 がクロロ基、 R^2 がフルオロ基、 R^4 および R^5 が水素で、かつ R^3 がエチル基である場合)

であることが好ましい。

【0013】

1つの態様では、上記化合物において、

R^1 は、ブロモ基、ヨード基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基を表わし、 R^2 は、ハロゲン基、ニトロ基、アミノ基、 $Sn(R^6)_3$ 、 $N=N-NR^7R^8$ 、 OSO_2R^9 、 $NR^{10}R^{11}$ 、置換または無置換のフェニルヨード、置換または無置換の複素環基ヨード、またはホウ酸($B(OH)_2$)もしくはピナコール、2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール、N-メチルジエタノールアミン、1,8-ジアミノナフタレン、N-メチルイミノ二酢酸、1,1,1-トリスヒドロキシメチルエタン、およびカテコールからなる群より選択されるホウ酸エステルのいずれかを表わす(ここで、 R^6 は、炭素数1~7のアルキル基またはベンジル基を表わし； R^7 および R^8 は、同一または異なって、水素、炭素数1~7のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数1~7のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、Nとともに3~7個のメンバーを有する環構造を形成し； R^9 は、炭素数1~7のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数1~7のアルキル基、または任意に置換されたフェニル基を表わし； R^{10} および R^{11} は、同一または異なって、炭素数1~7のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数1~7のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、Nとともに3~7個のメンバーを有する環構造を形成する)(但し、 R^1 と R^2 の少なくともいずれか一方は、必ずブロモ基、ヨード基、またはクロロ基であるものとする)； R^3 は、水素、エチル基、tert-ブチル基、またはベンジル基を表わし、 R^4 または R^5 は、独立して、水素、ベンジルオキシカルボニル基、またはtert-ブトキシカルボニル基を表わすか、 NR^4R^5 が一緒になって、 C_6H_5 (C_6H_5) $C=N$ を表わす

(但し、以下の場合を除く：1) R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素で、かつ R^2 がクロロ基である場合、2) R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素； R^2 がブロモ基；かつ R^1 がブロモ基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基のいずれかである場合、3) R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素； R^2 がヨード基；かつ R^1 がクロロ基またはニトロ基のいずれかである場合、

4) R^3 が水素； R^2 がクロロ基；かつ R^1 がクロロ基、ブロモ基またはニトロ基のいずれかである場合、

5) R^3 が水素； R^2 がブロモ基；かつ R^1 がクロロ基である場合、

6) R^4 および R^5 が水素； R^2 がクロロ基；かつ R^1 がニトロ基である場合、

7) NR^4R^5 が一緒になって、 C_6H_5 (C_6H_5) $C=N$ を表わし、かつ R^2 がフルオロ基である場合

8) R^1 がクロロ基、 R^2 がフルオロ基、 R^4 および R^5 が水素で、かつ R^3 がエチル基である場合)、であることが好ましい。

【0014】

本発明はまた、下記式で表わされる化合物：

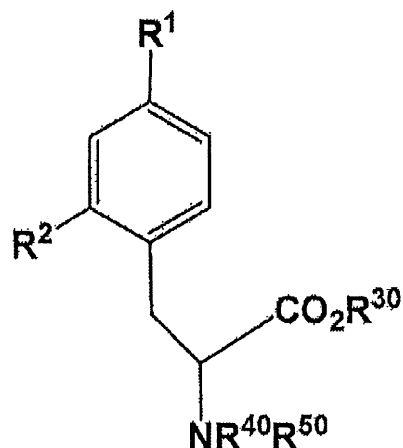
10

20

30

40

【化 2】



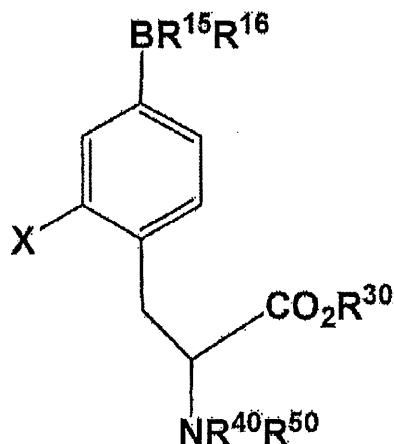
10

ここで、 R^1 は、ブロモ基、ヨード基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基を表わし、 R^2 は、ハロゲン基、ニトロ基、アミノ基、 $\text{Sn}(R^6)_3$ 、 $\text{N}=\text{N}-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 OSO_2R^9 、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、置換または無置換のフェニルヨード、置換または無置換の複素環基ヨード、またはホウ酸もしくはホウ酸エステル of the いくつかを表わす（ここで、 R^6 は、炭素数 1～7 のアルキル基またはベンジル基を表わし； R^7 および R^8 は、同一または異なって、水素、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、N とともに 3～7 個のメンバーを有する環構造を形成し； R^9 は、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、または任意に置換されたフェニル基を表わし； R^{10} および R^{11} は、同一または異なって、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、N とともに 3～7 個のメンバーを有する環構造を形成する）； R^{30} は、水素またはカルボキシル基の保護基 PG^1 を表わし、 R^{40} または R^{50} は、独立して、水素、または、アミノ基の保護基 PG^2 を表わすか、 $\text{NR}^{40}\text{R}^{50}$ が一緒になって、 C_6H_5 (C_6H_5) $\text{C}=\text{N}$ を表わす) を使用する工程を含む、

20

下記式で表わされる化合物：

【化 3】



30

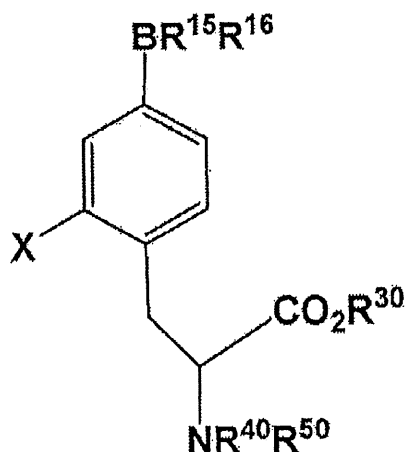
40

（ここで、X は F または ^{18}F を表わし、 R^{30} 、 R^{40} 、および R^{50} は、前記に同じであり、 R^{15} および R^{16} が、B（ホウ素原子）と共に、一緒になって、B の保護基としての環を形成している）の製造方法に関する。

【0015】

本発明ではまた、下記式で示される化合物

【化 4】



10

(ここで、XはFまたは ^{18}F を表わし、 R^{30} 、 R^{40} 、および R^{50} は、前記に同じであり、 R^{15} および R^{16} が、B(ホウ素原子)と共に、一緒になって、Bの保護基としての環を形成している)を使用する工程を含む、 ^{18}F 標識化BPAの製造方法、に関する。

【発明の効果】

【0016】

本発明の新規な化合物および製造方法は、特に、 ^{18}F 標識化BPAの製造において、好都合に使用することができる。

20

【発明を実施するための形態】

【0017】

^{18}F 標識化BPAを合成する既存の方法は、BPAを直接フッ素化する方法であり、特に ^{18}F を求電子試薬として求電子反応を行うことで達成される。発明者らは、そのような既存の合成経路において、 $^{18}\text{F}_2$ ガスのサイクロトロン内での調製工程や得られる $^{18}\text{F}_2$ ガスからFプラスとして利用する工程などにおいて、それぞれ問題があり、さらには混在する $^{19}\text{F}_2$ 分子による反応生成物の発生等から、最終的に得られる ^{18}F 標識化BPAの比放射能活性は低下していること、1回の合成でPET診断に使用できる ^{18}F 標識化BPAは数名分程度の量であることに着目した。本発明の新規な ^{18}F 標識化BPA合成方法は、従来の方法とは全く異なり、 ^{18}F アニオンを利用し得る合成方法であり、装置への負荷が少なく、これまでの合成方法による収量より多い量の ^{18}F 標識化BPAの合成が可能となる。

30

【0018】

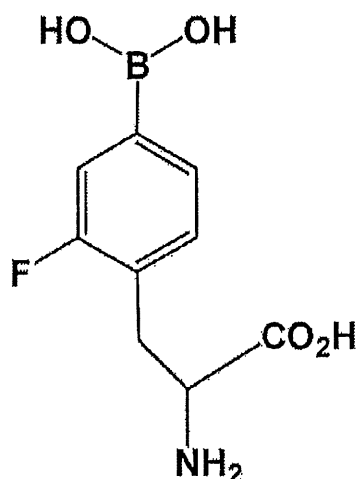
本発明では、まず、新規なF化BPAの製造方法、特に ^{18}F 標識化BPAの製造方法が見出される。さらに、そのような新規な ^{18}F 標識化BPAの製造方法において、いくつかの新規な中間体化合物が得られる。この新規な ^{18}F 標識化BPAの製造方法によって、簡便かつ高収量で ^{18}F 標識化BPAを得ることができる。

【0019】

本発明において、ここで、F化BPAとは、

40

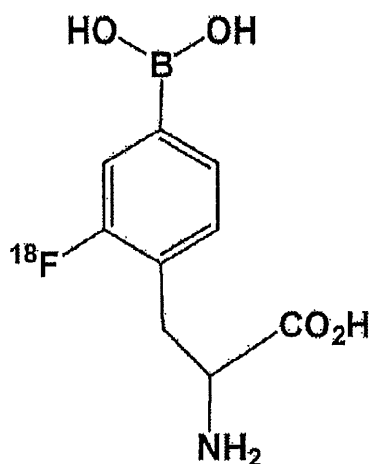
【化 5】



10

を指すか、下記の ^{18}F 標識化BPAを含めた用語として用いられる。ここで、 ^{18}F 標識化BPAとは、

【化 6】



20

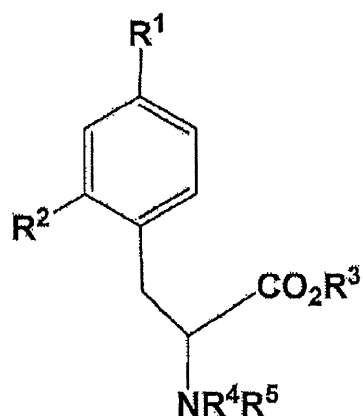
30

を指す。本発明において、最終的には、これらのF化BPA化合物合成へとつながる新規な中間体化合物が提供される。

【0020】

本発明において、新規な中間体化合物とは、下記式で表わされる化合物と同意義である。

【化 7】



40

ここで、 R^1 は、ブロモ基、ヨード基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基を表わし

50

、 R^2 は、ハロゲン基、ニトロ基、アミノ基、 $\text{Sn}(R^6)_3$ 、 $\text{N}=\text{N}-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 OSO_2R^9 、 $\text{N}R^{10}$ 、 R^{11} 、置換または無置換のフェニルヨード、置換または無置換の複素環基ヨード、またはホウ酸 ($\text{B}(\text{OH})_2$) もしくはピナコール、2, 2-ジメチル-1,3-プロパンジオール、N-メチルジエタノールアミン、1,8-ジアミノナフタレン、N-メチルイミノ二酢酸、1,1,1-トリスハイドロキシメチルエタン、およびカテコールからなる群より選択されるホウ酸エステルのいずれかを表わす（ここで、 R^6 は、炭素数 1～7 のアルキル基またはベンジル基を表わし； R^7 および R^8 は、同一または異なって、水素、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、N とともに 3～7 個のメンバーを有する環構造を形成し； R^9 は、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、または任意に置換されたフェニル基を表わし； R^{10} および R^{11} は、同一または異なって、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、N とともに 3～7 個のメンバーを有する環構造を形成する）； R^3 は、水素、エチル基、tert-ブチル基、またはベンジル基を表わし、 R^4 または R^5 は、独立して、水素、ベンジルオキシカルボニル基、または tert-ブトキシカルボニル基を表わすか、 NR^4R^5 が一緒になって、 $\text{C}_6\text{H}_5(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}=\text{N}$ を表わす

10

20

（但し、以下の場合を除く：1） R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素で、かつ R^2 がクロロ基である場合、2） R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素； R^2 がプロモ基；かつ R^1 がプロモ基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基のいずれかである場合、3） R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素； R^2 がヨード基；かつ R^1 がクロロ基またはニトロ基のいずれかである場合、

4） R^3 が水素； R^2 がクロロ基；かつ R^1 がクロロ基、プロモ基またはニトロ基のいずれかであり、 R^4 または R^5 のいずれかが水素である場合、

5） R^3 が水素； R^2 がプロモ基；かつ R^1 がクロロ基であり、 R^4 または R^5 のいずれかが水素である場合、

6） R^4 および R^5 が水素； R^2 がクロロ基；かつ R^1 がニトロ基である場合、

7） NR^4R^5 が一緒になって、 $\text{C}_6\text{H}_5(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}=\text{N}$ を表わし、かつ R^2 がフルオロ基である場合

8） R^1 がクロロ基、 R^2 がフルオロ基、 R^4 および R^5 が水素で、かつ R^3 がエチル基である場合）

30

【0021】

特に限定はされないが、さらに、

R^1 は、プロモ基、ヨード基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基を表わし、 R^2 は、ハロゲン基、ニトロ基、アミノ基、 $\text{Sn}(R^6)_3$ 、 $\text{N}=\text{N}-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 OSO_2R^9 、 $\text{N}R^{10}\text{R}^{11}$ 、置換または無置換のフェニルヨード、置換または無置換の複素環基ヨード、またはホウ酸 ($\text{B}(\text{OH})_2$) もしくはピナコール、2, 2-ジメチル-1,3-プロパンジオール、N-メチルジエタノールアミン、1,8-ジアミノナフタレン、N-メチルイミノ二酢酸、1,1,1-トリスハイドロキシメチルエタン、およびカテコールからなる群より選択されるホウ酸エステルのいずれかを表わす（ここで、 R^6 は、炭素数 1～7 のアルキル基またはベンジル基を表わし； R^7 および R^8 は、同一または異なって、水素、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、N とともに 3～7 個のメンバーを有する環構造を形成し； R^9 は、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、または任意に置換されたフェニル基を表わし； R^{10} および R^{11} は、同一または異なって、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、N とともに 3～7 個のメンバーを有する環構造を形成する）（但し、 R^1 と R^2 の少なくともいずれか一方は、必ずプロモ基、ヨード基、またはクロロ基であるものとする）； R^3 は、水素、エチル基、tert-ブチル基、またはベンジル基を表わし、 R^4 または R^5 は、独立して、水素、ベンジルオキシカルボニル基、または tert-ブトキシカルボニル基を表わすか、 NR^4R^5 が一緒になって、 $\text{C}_6\text{H}_5(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}=\text{N}$ を表わす

40

（但し、以下の場合を除く：1） R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素で、かつ R^2 がク

50

ロロ基である場合、2) R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素； R^2 がプロモ基；かつ R^1 がプロモ基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基のいずれかである場合、3) R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素； R^2 がヨード基；かつ R^1 がクロロ基またはニトロ基のいずれかである場合、

4) R^3 が水素； R^2 がクロロ基；かつ R^1 がクロロ基、プロモ基またはニトロ基のいずれかである場合、

5) R^3 が水素； R^2 がプロモ基；かつ R^1 がクロロ基であり、 R^4 または R^5 のいずれかが水素である場合、

6) R^4 および R^5 が水素； R^2 がクロロ基；かつ R^1 がニトロ基である場合、

7) NR^4R^5 が一緒になって、 $C_6H_5(C_6H_5)C=N$ を表わし、かつ R^2 がフルオロ基である場合

8) R^1 がクロロ基、 R^2 がフルオロ基、 R^4 および R^5 が水素で、かつ R^3 がエチル基である場合)、であることが好ましい。

10

【0022】

さらに、別の態様において、

R^1 は、プロモ基、ヨード基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基を表わし、 R^2 は、ハロゲン基、ニトロ基、アミノ基、 $Sn(R^6)_3$ 、 $N=N-NR^7R^8$ 、 OSO_2R^9 、 $NR^{10}R^{11}$ 、置換または無置換のフェニルヨード、置換または無置換の複素環基ヨード、またはホウ酸($B(OH)_2$)もしくはピナコール、2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール、N-メチルジエタノールアミン、1,8-ジアミノナフタレン、N-メチルイミノ二酢酸、1,1,1-トリス(ヒドロキシ)メチルエタン、およびカテコールからなる群より選択されるホウ酸エステルのいずれかを表わす(ここで、 R^6 は、炭素数1~7のアルキル基またはベンジル基を表わし； R^7 および R^8 は、同一または異なって、水素、炭素数1~7のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数1~7のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、Nとともに3~7個のメンバーを有する環構造を形成し； R^9 は、炭素数1~7のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数1~7のアルキル基、または任意に置換されたフェニル基を表わし； R^{10} および R^{11} は、同一または異なって、炭素数1~7のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数1~7のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、Nとともに3~7個のメンバーを有する環構造を形成する)(但し、 R^1 と R^2 の少なくともいずれか一方は、必ずプロモ基、ヨード基、またはクロロ基であるものとする)； R^3 は、水素、エチル基、tert-ブチル基、またはベンジル基を表わし、 R^4 または R^5 は、独立して、水素、ベンジルオキシカルボニル基、またはtert-ブトキシカルボニル基を表わすか、 NR^4R^5 が一緒になって、 $C_6H_5(C_6H_5)C=N$ を表わす

20

30

(但し、以下の場合を除く：1) R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素で、かつ R^2 がクロロ基である場合、2) R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素； R^2 がプロモ基；かつ R^1 がプロモ基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基のいずれかである場合、3) R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素； R^2 がヨード基；かつ R^1 がクロロ基またはニトロ基のいずれかである場合、

4) R^3 が水素； R^2 がクロロ基；かつ R^1 がクロロ基、プロモ基またはニトロ基のいずれかである場合、

5) R^3 が水素； R^2 がプロモ基；かつ R^1 がクロロ基である場合、

40

6) R^4 および R^5 が水素； R^2 がクロロ基；かつ R^1 がニトロ基である場合、

7) NR^4R^5 が一緒になって、 $C_6H_5(C_6H_5)C=N$ を表わし、かつ R^2 がフルオロ基である場合

8) R^1 がクロロ基、 R^2 がフルオロ基、 R^4 および R^5 が水素で、かつ R^3 がエチル基である場合)、であることが好ましい。

【0023】

さらに、別の態様において、

R^1 は、プロモ基、ヨード基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基を表わし、 R^2 は、ハロゲン基、ニトロ基、アミノ基、 $Sn(R^6)_3$ 、 $N=N-NR^7R^8$ 、 OSO_2R^9 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 I^+R^{13} 、 $(R^{14-})I^+R^{13}$ 、またはホウ酸もしくはピナコール、2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール、N-メチルジエタノールアミン、1,8-ジアミノナフタレン、N-メチルイミノ二酢酸

50

、1,1,1-トリスハイドロキシメチルエタン、およびカテコールからなる群より選択される
 ホウ酸エステル of the いくつかを表わす（ここで、 R^6 は、メチルまたはn-ブチルを表わし；
 R^7 および R^8 は、同一または異なって、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘプ
 チル、トリフルオロメチル、または任意に置換されたフェニル基を表わすか、Nとともに
 アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンを形成し； R^9 は、メチル、エチル、
 プロピル、ブチル、ヘプチル、トリフルオロメチル、または任意に置換されたフェニル基
 を表わし； R^{10} および R^{11} は、同一または異なって、メチル、エチル、プロピル、ブチル
 、ヘプチル、トリフルオロメチル、または任意に置換されたフェニル基を表わすか、Nと
 ともにアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンを形成する； R^{13} は、 C_{1-6} アルキ
 ル置換フェニル基、 C_{1-6} アルコキシ置換フェニル基、またはフェニル基を表わすか、N、
 S、またはOの1または2以上を含む、5～7員の複素環基を表わし、 R^{14} は、ハロゲン
 、テトラフルボレート基、ニトレート基、トリフレート基、スルホニルオキシ基、トルエ
 ンスルホニルオキシ基、または、パークロレート基を表わす）（但し、 R^1 と R^2 の少なく
 ともいずれか一方は、必ずプロモ基、ヨード基、またはクロロ基であるものとする）； R^3
 は、水素、エチル基、tert-ブチル基、またはベンジル基を表わし、 R^4 は、水素を表わ
 し、 R^5 は、水素、ベンジルオキシカルボニル基、またはtert-ブトキシカルボニル基を表
 わすか、 NR^4R^5 が一緒になって、 $C_6H_5(C_6H_5)C=N$ を表わす（但し、以下の1）～8）の
 場合を除く：1） R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素で、かつ R^2 がクロロ基である場合
 、2） R^3 、 R^4 、および R^5 のすべてが水素； R^2 がプロモ基；かつ R^1 がプロモ基、クロロ
 基、ニトロ基、またはアミノ基のいずれかである場合、3） R^3 、 R^4 、および R^5 のすべ
 てが水素； R^2 がヨード基；かつ R^1 がクロロ基またはニトロ基のいずれかである場合、
 4） R^3 が水素； R^2 がクロロ基；かつ R^1 がクロロ基、プロモ基またはニトロ基のいずれか
 である場合（ここで、 R^4 、 R^5 のいずれかは水素であり得るが、 R^4 、 R^5 のいずれもが水素で
 ない場合も含む）
 5） R^3 が水素； R^2 がプロモ基；かつ R^1 がクロロ基である場合（ここで、 R^4 、 R^5 のいずれ
 かは水素であり得るが、 R^4 、 R^5 のいずれもが水素でない場合も含む）
 6） R^4 および R^5 が水素； R^2 がクロロ基；かつ R^1 がニトロ基である場合、
 7） NR^4R^5 が一緒になって、 $C_6H_5(C_6H_5)C=N$ を表わし、かつ R^2 がフルオロ基である場合
 8） R^1 がクロロ基、 R^2 がフルオロ基、 R^4 および R^5 が水素で、かつ R^3 がエチル基である
 場合））、であることが好ましい。

10

20

30

【0024】

本発明の新規な中間体化合物においては、上記化合物であって、 R^1 は、プロモ基、ヨ
 ード基、またはクロロ基を表わし、 R^2 は、 $Sn(R^6)_3$ 、 $N=N-NR^7R^8$ 、 OSO_2R^9 、 $NR^{10}R^{11}$
 I^+R^{13} 、 $(R^{14-})I^+R^{13}$ 、またはホウ酸もしくはピナコール、2,2-ジメチル-1,3-ブ
 ロパンジオール、N-メチルジエタノールアミン、1,8-ジアミノナフタレン、N-メチルイミ
 ノ二酢酸、1,1,1-トリスハイドロキシメチルエタン、カテコール、のいずれかを表わす、
 化合物であることが特に好ましい。

【0025】

本発明の新規な中間体化合物においては、上記化合物であって、 R^2 が、ヨード基また
 はプロモ基である、ことが特に好ましい。

40

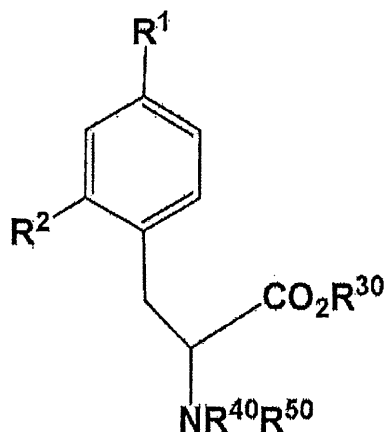
【0026】

本発明の新規な化合物は、限定はされないが、特に好ましくは、例えばPET診断薬調製
 用中間体化合物として提供される。

【0027】

本発明においては、下記式で表わされる化合物：

【化 8】

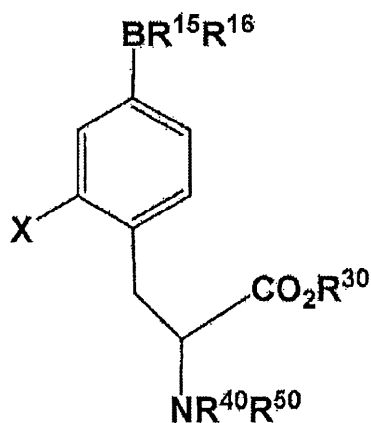


10

ここで、 R^1 は、ブロモ基、ヨード基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基を表わし、 R^2 は、ハロゲン基、ニトロ基、アミノ基、 $\text{Sn}(R^6)_3$ 、 $\text{N}=\text{N}-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 OSO_2R^9 、 NR^{10} 、 R^{11} 、置換または無置換のフェニルヨード、置換または無置換の複素環基ヨード、ホウ酸もしくはホウ酸エステルのいずれかを表わす（ここで、 R^6 は、炭素数 1～7 のアルキル基またはベンジル基を表わし； R^7 および R^8 は、同一または異なって、水素、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、N とともに 3～7 個のメンバーを有する環構造を形成し； R^9 は、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、または任意に置換されたフェニル基を表わし； R^{10} および R^{11} は、同一または異なって、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、N とともに 3～7 個のメンバーを有する環構造を形成する）（ R^1 と R^2 の少なくともいずれか一方は、必ずブロモ基、ヨード基、またはクロロ基であることが好ましい）； R^{30} は、水素またはカルボキシル基の保護基 PG^1 を表わし、 R^{40} または R^{50} は、独立して、水素、または、アミノ基の保護基 PG^2 を表わすか、 $\text{NR}^{40}\text{R}^{50}$ が一緒になって、 $\text{C}_6\text{H}_5(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}=\text{N}$ を表わす）を使用して、下記式で表わされる化合物：

20

【化 9】



30

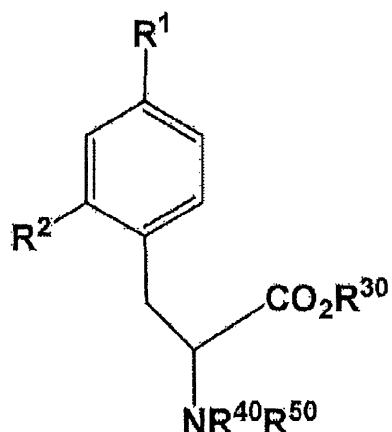
40

（ここで、X は F または ^{18}F を表わし、 R^{30} 、 R^{40} 、および R^{50} は、前記に同じであり、 R^{15} および R^{16} が、B（ホウ素原子）と共に、一緒になって、B の保護基としての環を形成している）を製造することができる。このようにして得られた化合物を用いてさらに最終的に F 化 BPA、特には、 ^{18}F 標識化 BPA を製造することができる。

【0028】

本発明においては、下記式で表わされる化合物：

【化 10】



10

ここで、 R^1 は、ブロモ基、ヨード基、クロロ基、ニトロ基、またはアミノ基を表わし、 R^2 は、ハロゲン基、ニトロ基、アミノ基、 $\text{Sn}(R^6)_3$ 、 $\text{N}=\text{N}-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 OSO_2R^9 、 NR^{10} 、 R^{11} 、置換または無置換のフェニルヨード、置換または無置換の複素環基ヨード、ホウ酸もしくはホウ酸エステル（特に好ましくは、ピナコール、2, 2-ジメチル-1, 3-プロパンジオール、N-メチルジエタノールアミン、1, 8-ジアミノナフタレン、N-メチルイミノ二酢酸、1, 1, 1-トリスヒドロキシメチルエタン、またはカテコール）のいずれかを表わす（ここで、 R^6 は、炭素数 1～7 のアルキル基またはベンジル基を表わし； R^7 および R^8 は、同一または異なって、水素、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、N とともに 3～7 個のメンバーを有する環構造を形成し； R^9 は、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、または任意に置換されたフェニル基を表わし； R^{10} および R^{11} は、同一または異なって、炭素数 1～7 のアルキル基、ハロゲンで置換された炭素数 1～7 のアルキル基、任意に置換されたフェニル基を表わすか、N とともに 3～7 個のメンバーを有する環構造を形成する）（但し、 R^1 と R^2 の少なくともいずれか一方は、必ずブロモ基、ヨード基、またはクロロ基であるものとする）； R^{30} は、水素またはカルボキシル基の保護基 PG^1 を表わし、 R^{40} または R^{50} は、独立して、水素、または、アミノ基の保護基 PG^2 を表わすか、 $\text{NR}^{40}\text{R}^{50}$ が一緒になって、 C_6H_5 (C_6H_5) $\text{C}=\text{N}$ を表わす）を使用して、 ^{18}F 標識化 BPA を製造することができる。

20

30

【0029】

本明細書において、「N とともに 3～7 個の原子を有する環構造を形成する」とは、飽和または不飽和の炭素および窒素を有する環を指す。限定はされないが、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、およびイミダゾールが例示される。

【0030】

本明細書において、複素環基とは、炭素と炭素以外の原子を有する飽和または不飽和の環構造を有する基で、特に、チエニル基、フラニル基、ピリジニル基、ピペリジニル基、またはピペラジニル基などが好ましい。

40

【0031】

R^{30} は、水素、またはカルボン酸の保護基 PG^1 を表し、ここで、 PG^1 は、特に限定されず、当業者に公知のすべてのカルボン酸の保護基を示す。例えば、グリーン・ワッツ著、「プロテクティブグループズ イン オーガニック シンセシス第3版(Protective groups in organic synthesis)」(米国、Wiley-Interscience社)に記載の保護基が挙げられる。代表的には、エステル縮合条件やアルキル化条件を用いて、エステル型にして保護することができる。 PG^1 には、例えば、炭素数 1～7 個のアルキル基、ベンジル基などの芳香族基が挙げられる。すなわち、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基などのアルキル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基などの芳香族基が挙げら

50

れる。特に好ましくは、脱保護の際、ラセミ化の影響を受けにくいtert-ブチル基もしくはベンジル基である。 R^{30} はまた、 R^3 と同じ意味であってもよい。

【0032】

R^{40} または R^{50} は、独立して、水素、またはアミノ基の保護基 PG^2 を表す。アミノ酸の保護基としては、当業者に公知のすべての保護基が含まれる。例えば、グリーン・ワッツ著、「プロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス第3版(Protective groups in organic synthesis)」(米国、Wiley-Interscience社)に記載の保護基が挙げられる。好ましくは、ベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、トリフルオロエチルカルボキシ基、tert-ブチルオキシカルボニル基、フルオレニルメチルオキシカルボニル基、トリクロロエトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジル基、プロパルギルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、フタロイル基、トルエンスルホン基、ニトロベンゼンスルホン基等が挙げられるがこれらに限定するものではない。中でも、短時間で脱保護が可能なベンジルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基が好適である。 R^{40} または R^{50} は、それぞれ、 R^4 および R^5 と同意義であってもよい。

10

【0033】

本明細書中で、 R^{15} および R^{16} は、共に、B(ホウ素原子)と一緒にあってBの保護基としての環を形成している場合、置換されていてもよい飽和または不飽和の3～10員環を形成する基が好ましい。ここでの環構造は、スピロ環や縮合環をも含む。環を形成し得る基としては、ピナコール、2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール、N-メチルジエタノールアミン、1,8-ジアミノナフタレン、N-メチルイミノ二酢酸、1,1,1-トリスヒドロキシメチルエタン、カテコール、等が挙げられるが限定はされない。特に、ピナコールが好適である。

20

【0034】

本明細書において、炭素数1～7のアルキル基とは、特に、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロキル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基が好ましい。ハロゲンで置換されたアルキル基とは、炭素数1～7のアルキル基で、任意の数の水素原子がハロゲンに置換されているアルキル基を指す。好ましくは、トリフルオロメチル基であるが、限定はされない。置換されているフェニル基とは、フェニル基、またはフェニル基の1～3個の位置で、それぞれ独立して、置換基を有するフェニル基を指す。置換されている3～10員環とは、3～10員環、または3～10員環の1～3個の位置で、それぞれ独立して、置換基を有する3～10員環を指す。置換されている複素環基とは、複素環、または複素環の1～3個の位置で、それぞれ独立して、置換基を有する複素環基を指す。このようなフェニル基、3～10員環、または複素環の置換基には、限定はされないが、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、またはニトロ基などが含まれる。

30

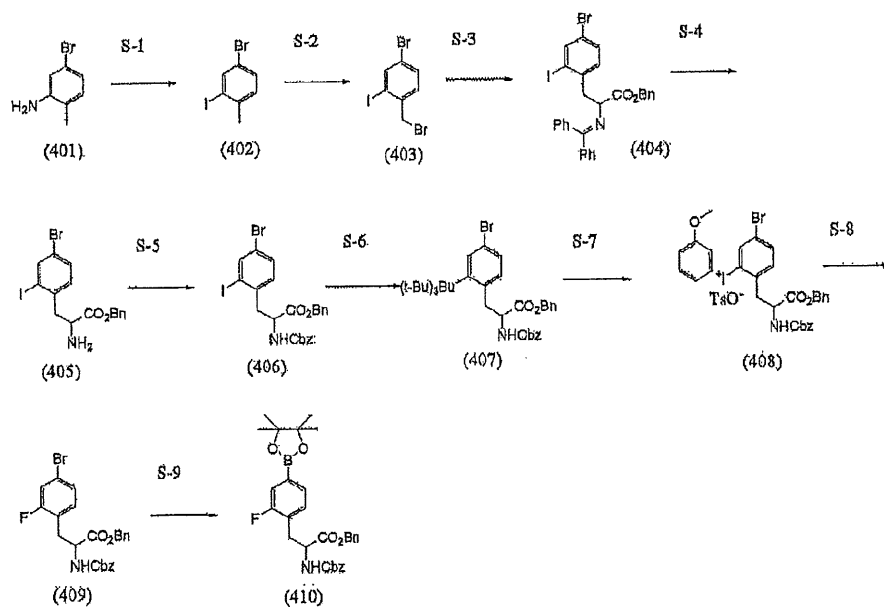
【0035】

本発明の新規な ^{18}F 標識化BPAの製造方法においては、例えば、以下のS工程、T工程、U工程、またはV工程が例示されるがこれに限定されない。ここで、下記反応式において用いられる保護基は、適宜変更することができ、この例に限定されるものではない。

40

工程 S

【化 1 1】



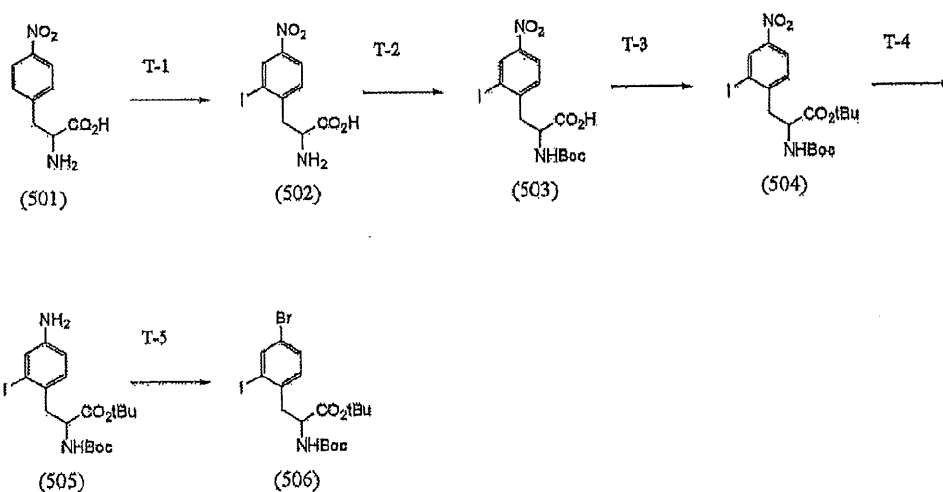
10

【0 0 3 6】

工程 T

20

【化 1 2】

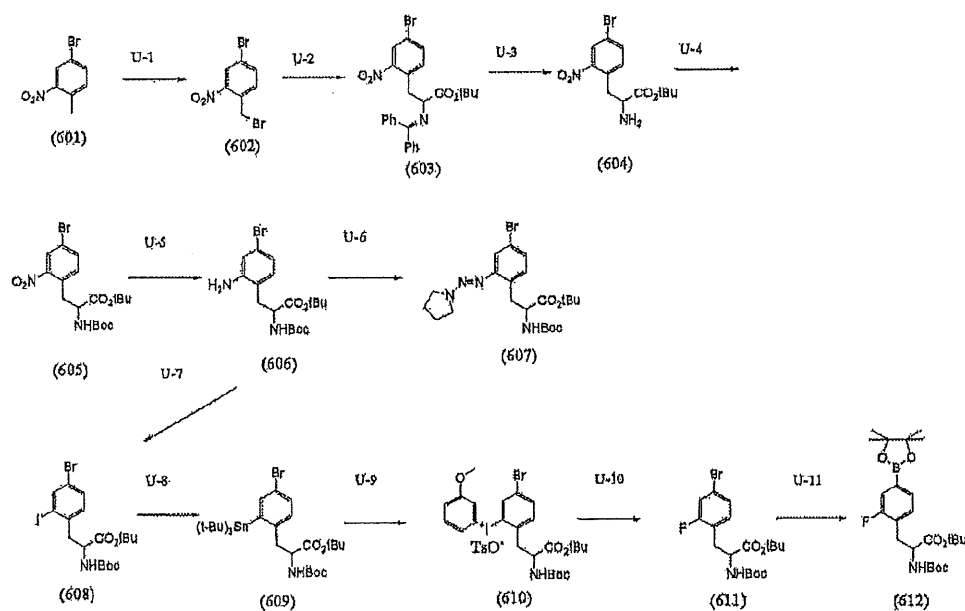


30

【0 0 3 7】

工程 U

【化 1 3】

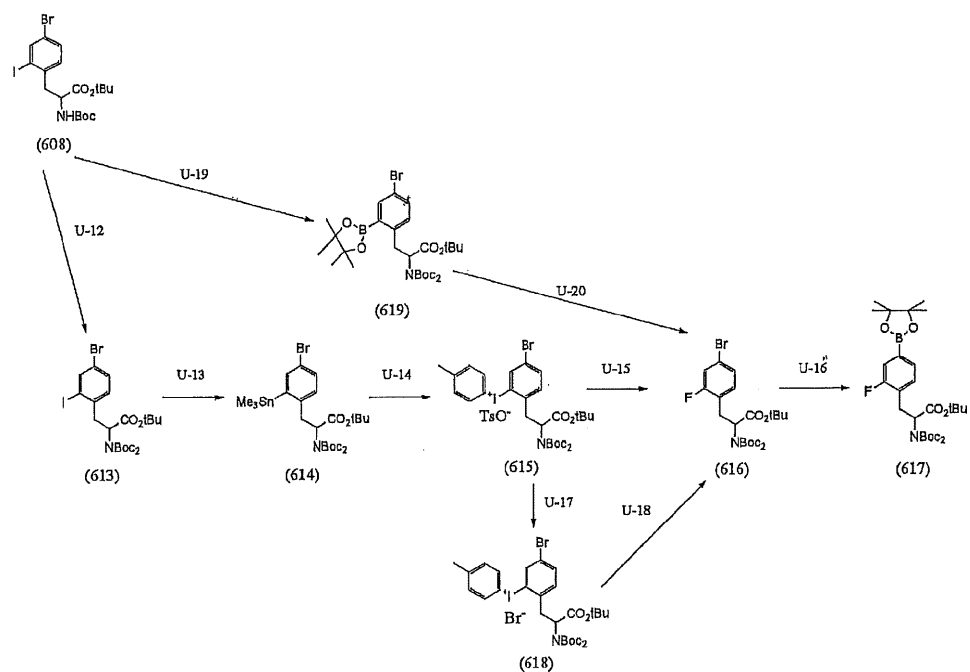


10

【0038】

20

【化 1 4】



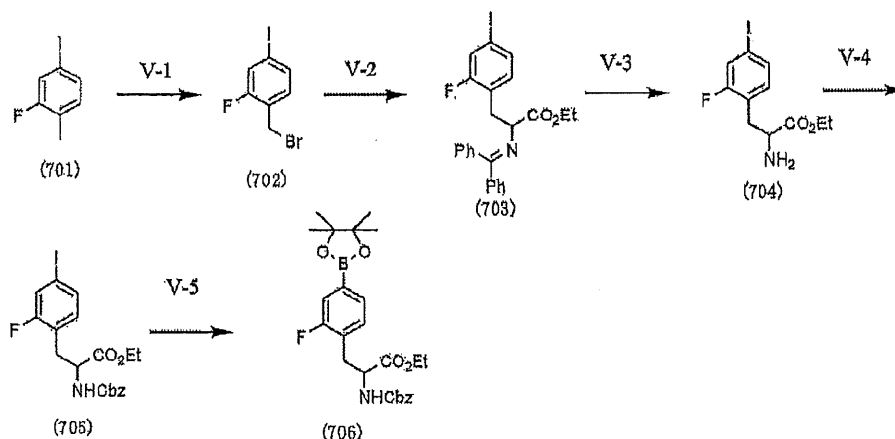
30

【0039】

工程 V

40

【化 15】



10

【0040】

工程 S から V の各工程の反応において、反応温度は、溶媒、出発原料、試薬等により異なり、適宜選択される。また、反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、反応温度等により異なり、適宜選択される。

【0041】

各工程の反応において、反応終了後、各工程の目的化合物は、常法にしたがって反応混合物から単離され得る。

20

【0042】

目的化合物は、例えば、(i) 必要に応じて触媒等の不溶物を濾去し、(ii) 反応混合物に水、および、水と混和しない溶媒（例えば、酢酸エチル、クロロホルム等）を加えて目的化合物を抽出し、(iii) 有機層を水洗して、必要に応じて無水硫酸マグネシウムのような乾燥剤を用いて乾燥させ、(iv) 溶媒を留去することによって得られる。得られた目的化合物は、必要に応じて、公知の方法（例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等）により、さらに精製することができる。また、各工程の目的化合物は精製することなく次の反応に提供することも可能である。

【0043】

(S 工程)

すなわち、S-1 工程は、化合物 (401) を酸性水溶液中で亜硝酸塩に作用させ、ジアゾニウム塩を生成させ、ハロゲン誘導体である化合物 (402) を製造する工程である。化合物 (401) は公知であり、市販されているが、市販の化合物から合成により得ることもできる。

30

【0044】

ジアゾニウム反応試薬としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム、さらには亜硝酸イソブチルなど亜硝酸アルキル等が用いられる。またヨウ素化試薬としては、公知のヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ素などがあげられる。

【0045】

使用される溶媒は、水、アセトン、アセトニトリル、THF、メタノール、エタノールなど、あるいはこれらのうち 2 種以上の混合溶媒が挙げられるが、なかでも、ジアゾ化反応に不活性なアセトンが好適である。

40

【0046】

反応温度は、好適には、 -20°C ～室温であり、より好適には、 -10°C 乃至 5°C である。反応時間は、好適には、30 分間～2 時間であり、より好適には、30 分～1 時間である。

【0047】

(S-2 工程)

S-2 工程は、化合物 (402) を触媒存在下にてハロゲン化試薬と反応させて、化合

50

物（４０３）を製造する工程である。

【００４８】

用いられるハロゲン化試薬は、N-ブロモコハク酸イミド、ジブロモイソシアヌル酸などである。ブロモ基以外のハロゲン化試薬を用いる場合には、1,3-ジヨード-5,5'-ジメチルヒダントイン、N-ヨードスクシンイミド等が例示として挙げられる。一方、使用される触媒は、過氧化物やAIBN等のラジカル重合剤である。

【００４９】

使用される溶媒は、特に限定されないが、ベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素が挙げられ、特に好適には、四塩化炭素が挙げられる。

【００５０】

反応温度は、好適には、室温～１２０℃であり、より好適には、７０～１００℃である。

【００５１】

反応時間は、好適には、１時間～２４時間であり、より好適には、６時間～１８時間である。

【００５２】

S-3は、化合物（４０３）を塩基の存在下にて、一般的に丸岡反応に用いられる相間移動触媒および修飾アミノ酸と反応させて、新たに化合物（４０４）を製造する工程である。

【００５３】

使用される丸岡反応における修飾アミノ酸としては、限定はされないが、好ましくは、N-ジフェニルメチレングリシンメチルエステル、N-ジフェニルメチレングリシンエチルエステル、N-ジフェニルメチレングリシンN-ジフェニルメチレングリシンt-ブチルエステル、4-クロロベンジリデングリシンt-ブチルエステル、N-ジフェニルメチレングリシンベンジルエステルがあげられる。中でも、N-ジフェニルメチレングリシンt-ブチルエステルが特に好ましい。

【００５４】

使用される塩基は、限定はされないが、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、さらにはトリエチルアミン等が好ましく用いられる。反応速度から、水酸化カリウムが特に好ましい。

【００５５】

使用される丸岡反応における修飾アミノ酸としては、好例には、O-アリル-N-(9-アントラセニルメチル)シンコニジニウムブロミド、(S)-(+)-4,4-ジブチル1-2,6-ビス(3,4,5-トリフルオロフェニル)-4,5-ジハ・BR>Cドロ-3H-ジナフト[7,6,1,2-CDE]アゼミピウムブロミドなどが、あげられる。

【００５６】

使用される溶媒は、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。特に好ましくは、環境面から、トルエンである。

【００５７】

反応温度は、好適には、－２０℃～１００℃であり、より好適には、－４℃～室温である。

【００５８】

反応時間は、好適には、３０分間～２４時間であり、より好適には、１～１８時間である。

【００５９】

得られた化合物は、精製してもよいが、精製せずに次の工程に進むこともできる。

【００６０】

(S-4工程)

S-4工程は、化合物（４０４）を酸性水溶液中にて、アミノ基保護体を脱離する工程である。使用される溶媒としては、クエン酸、もしくはシュウ酸水とアセトン、アセトニ

10

20

30

40

50

トリル、THF、DMF、DMSOとの混合溶媒があげられるが、より好ましい例は、溶媒留去の点から、クエン酸、もしくはシュウ酸水とアセトン、アセトニトリルもしくはTHFの混合溶媒である。

【0061】

ここで、反応温度は、好適には、室温～100℃であり、より好適には、室温～80℃である。反応時間は、好適には、30分間～24時間であり、より好適には、1～3時間である。

【0062】

(S-5工程)

S-5工程は、化合物(405)を塩基性条件下、保護化試薬を使用し、アミノ基を保護する工程である。例示されている化合物に限らず、使用される保護化試薬は、ベンジルクロロフォルメート、ジ-*t*-ブチルジカルボネートなどが挙げられる。

10

【0063】

使用される塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、さらにはトリエチルアミン等が好ましいが、限定はされない。特に、緩やかな炭酸ナトリウム、炭酸カリウムが好適である。

【0064】

使用される溶媒は、両親媒性溶媒が望ましい。特に、アセトン、アセトニトリル、THF、DMF、DMSOが挙げられるが、好ましくは、溶媒留去の点から、アセトン、アセトニトリル、THFである。

20

【0065】

反応温度は、好適には、-20℃～100℃であり、より好適には、-4℃～室温である。反応時間は、好適には、30分間～24時間であり、より好適には、3時間～18時間である。

【0066】

(S-6工程)

S-6工程は、化合物を鈴木-宮浦カップリング反応にて、トリアルキルスズ化合物を製造する工程である。反応試薬として、ベンジルスズが使用され、触媒としては、鈴木-宮浦カップリング反応で一般的に使用されるパラジウム触媒、例えば塩化パラジウムシナミル錯体、酢酸パラジウム、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム、テトラキストリフェニルフェニルホスフィノパラジウムなどが挙げられるがこれらに限定するものではない。なかでも、好ましくはテトラキストリフェニルフェニルホスフィノパラジウムである。

30

【0067】

使用される塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムさらにはトリエチルアミン等が用いられるが、より緩やかな酢酸ナトリウム、酢酸カリウムが好適である。

【0068】

使用される溶媒は、トルエン、ジオキサンなどが好適である。反応温度は、好適には、室温～150℃であり、より好適には、80℃～120℃である。反応時間は、好適には、1時間～48時間であり、より好適には、2時間～24時間である。

40

【0069】

(S-7工程)

さらに、化合物(407)を化合物(408)にするS-7工程は、限定はされないが以下のようなものが例示される。

【0070】

化合物(407)を溶媒に溶解し、Koser's reagent等のヨードニウムを窒素気流下、添加する。

【0071】

使用される溶媒は、水、ジクロロメタン、アセトン、アセトニトリル、THF、メタノー

50

ル、エタノール、トリフルオロエタノールなど、あるいはこれらの２種以上の混合溶媒が挙げられるが、なかでも、ジクロロメタンが好適である。

【００７２】

反応温度は、好適には、－２０℃～室温であり、より好適には、－１０℃～５℃である。反応時間は、好適には、３０分間～２時間である。

【００７３】

（Ｓ－８工程）

化合物（４０８）を化合物（４０９）にするＳ－８工程において使用される試薬としては、フッ化水素があげられる。

【００７４】

使用される溶媒は、水、ジクロロメタン、アセトン、アセトニトリル、THF、メタノール、エタノール、DMF、DMSOなど、あるいはこれらの２種以上の混合溶媒が挙げられるが、なかでも、ジクロロメタン単独、またはアセトニトリル、DMF、DMSOの組み合わせが好適である。

【００７５】

反応温度は、好適には、－２０℃～１８０℃であり、より好適には、８０℃～１６０℃である。反応時間は、好適には、５分間～２時間であり、より好適には、１０分～１時間である。

【００７６】

（Ｓ－９工程）

Ｓ－９工程は、化合物４０９をパラジウム触媒およびリガンド存在下、ピナコールホウ素化試薬を使用し、マイクロ波照射等を用いて、ピナコールホウ酸誘導体を製造する工程である。使用される触媒としては、鈴木-宮浦カップリング反応で一般的に使用されるパラジウム触媒、例えば塩化パラジウムシンナミル錯体、酢酸パラジウム、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウムなどが挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【００７７】

マイクロ波照射条件は、好適には、室温～２００℃であり、より好適には、８０℃～１８０℃である。反応時間は、好適には、１分間～６０分間であり、より好適には、５分間～３０分間である。

【００７８】

配位子としては、鈴木-宮浦カップリング反応で一般的に使用されるリン系配位子、例えばトリシクロヘキシルホスフィン、２-ジシクロヘキシルホスフィノ-２,４,６-トリiso-プロピルビフェニル、２-ジシクロヘキシルホスフィノ-２,-(N,N)-ジメチルアミノビフェニル、３,５-ジメトキシ-２-ジシクロヘキシルホスフィノ-２,４,６-トリisoプロピルビフェニル、３,５-ジメトキシ-２-ジtert-ブチルホスフィノ-２,４,６-トリisoプロピルビフェニルなどが挙げられるがこれらに限定するものではない。

【００７９】

使用される塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、さらにはトリエチルアミン等が用いられるが、限定されない。特に緩やかな炭酸ナトリウム、炭酸カリウムが好適である。

使用される溶媒は、トルエン、ジオキサン、DMDOなどが好適である。

【００８０】

（Ｔ－１工程）

Ｔ－１工程は、化合物５０１をヨウ素化することにより化合物５０２を製造する工程である。ヨウ素化反応には、過塩素酸ナトリウム、過塩素酸ナトリウムなどの過塩素酸金属と、ヨウ素もしくはヨウ化ナトリウムのようなヨウ化金属を反応させる方法、さらには、硫酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような強酸中、Ｎ-ヨードスクシンイミドのようなヨウ素化試薬を用いる方法が挙げられる。

【００８１】

（Ｔ－２工程）

10

20

30

40

50

T-2工程は、化合物(502)を塩基性条件下、保護化試薬を使用し、アミノ基を保護する工程である。例示されている化合物に限らず、使用される保護化試薬は、ベンジルクロロフォルメート、ジ-t-ブチルジカルボネートなどが挙げられる。

【0082】

使用される塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、さらにはトリエチルアミン等が好ましいが、限定はされない。特に、緩やかな炭酸ナトリウム、炭酸カリウムが好適である。

【0083】

使用される溶媒は、両親媒性溶媒が望ましい。特に、アセトン、アセトニトリル、THF、DMF、DMSOが挙げられるが、好ましくは、溶媒留去の点から、アセトン、アセトニトリル、THFである。

10

【0084】

反応温度は、好適には、-20℃～100℃であり、より好適には、-4℃～室温である。反応時間は、好適には、30分間～24時間であり、より好適には、3時間～18時間である。

【0085】

(T-3工程)

T-3工程は、化合物(503)を保護化試薬を使用して、カルボキシル基を保護する工程である。

【0086】

使用される溶媒は、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム、THF、ジオキサン、メタノール、エタノールなどが挙げられるが、好ましくは、還元反応に不活性なメタノール、エタノールが好適である。

20

【0087】

反応温度は、好適には、-20℃～100℃であり、より好適には、室温乃至50℃である。反応時間は、好適には、30分間～24時間であり、より好適には、3～18時間である。

【0088】

(T-4工程)

T-4工程は、化合物504のニトロ基をアミノ基へと還元し、化合物505を製造する工程である。還元剤としては、鉄、亜鉛、スズ存在下、塩化カルシウムのような無機塩、もしくは塩酸のような酸と反応させるもの、さらには、パラジウム、ルビジウム、ルテニウム、もしくはその錯体存在下、水素ガスにて還元するものが挙げられるが、これに限定するものではない。

30

【0089】

使用される溶媒は、アセトン、アセトニトリル、THF、メタノール、エタノールなどが挙げられるが、好ましくは、還元反応に不活性なメタノール、エタノールが好適である。

【0090】

反応温度は、好適には、-20℃～100℃であり、より好適には、室温乃至50℃である。反応時間は、好適には、30分間～24時間であり、より好適には、3～18時間である。

40

【0091】

(T-5工程)

T-5工程は、化合物(505)をジアゾニウムを経て、ハロゲン誘導体(506)を製造する工程である。ジアゾニウム反応試薬としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム、さらには亜硝酸イソブチルなど亜硝酸アルキル等が用いられる。またヨウ素化試薬としては、公知のヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ素などがあげられる。

【0092】

使用される溶媒は、水、アセトン、アセトニトリル、THF、メタノール、エタノールなど、あるいはこれらのうち2種以上の混合溶媒が挙げられるが、なかでも、ジアゾ化反応

50

に不活性なアセトンが好適である。

【0093】

反応温度は、好適には、 -20°C ～室温であり、より好適には、 -10°C 乃至 5°C である。反応時間は、好適には、30分間～2時間であり、より好適には、30分～1時間である。

【0094】

このようにして得られたハロゲン誘導体(506)は、S-6からS-9工程と同様にして、化合物410と同様の化合物合成に供される。

【0095】

(U-1工程からU-4工程)

さらに、工程U-1からU-4までは、工程S-2からS-5までと同様の工程で、化合物601、602、603、604、および605を調製する工程である。

【0096】

(U-5工程)

U-5工程は、化合物(605)を水素化還元することにより、アニリン誘導体を製造する工程である。使用される触媒としては、水酸化パラジウム、パラジウム炭素等が用いられるが、これに限定されるものではない。

【0097】

使用される溶媒は、アセトン、アセトニトリル、THF、メタノール、エタノールなどが挙げられるが、好ましくは、還元反応に不活性なメタノール、エタノールが好適である。

【0098】

反応温度は、好適には、 -20°C ～ 100°C であり、より好適には、室温乃至 50°C である。反応時間は、好適には、30分間～24時間であり、より好適には、3～18時間である。

【0099】

(U-6工程)

U-6工程は、化合物(606)をジアゾニウムを経て、トリアゼン誘導体(607)を製造する工程である。

【0100】

ジアゾニウム反応試薬としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム、さらには亜硝酸イソブチルなど亜硝酸アルキル等が用いられる。また反応試薬としては、公知のジメチルアミン、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミンなどがあげられる。

【0101】

使用される溶媒は、水、アセトン、アセトニトリル、THF、メタノール、エタノールなど、あるいはこれらの2種以上の混合溶媒が挙げられるが、なかでも、ジアゾ化反応に不活性なアセトンが好適である。

【0102】

反応温度は、好適には、 -20°C ～室温であり、より好適には、 -10°C ～ 5°C である。反応時間は、好適には、30分間～2時間であり、より好適には、30分～1時間である。化合物(607)から(611)を製造することも可能である。

【0103】

(U-7工程)

U-7工程は、化合物(606)をジアゾニウムを経て、ハロゲン誘導体(608)を製造する工程である。ジアゾニウム反応試薬としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム、さらには亜硝酸イソブチルなど亜硝酸アルキル等が用いられる。またヨウ素化試薬としては、公知のヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ素などがあげられる。

【0104】

使用される溶媒は、水、アセトン、アセトニトリル、THF、メタノール、エタノールなど、あるいはこれらのうち2種以上の混合溶媒が挙げられるが、なかでも、ジアゾ化反応に不活性なアセトンが好適である。

10

20

30

40

50

【0105】

反応温度は、好適には、 -20°C ～室温であり、より好適には、 -10°C 乃至 5°C である。反応時間は、好適には、30分間～2時間であり、より好適には、30分～1時間である。

【0106】

(U-8工程)

U-8工程は、化合物(608)を鈴木-宮浦カップリング反応にて、トリアルキルスズ化合物(609)を製造する工程である。反応試薬としては、トリブチルスズ、トリメチルスズなどがあげられる。また使用される触媒としては、鈴木-宮浦カップリング反応で一般的に使用されるパラジウム触媒、例えば塩化パラジウムシンナミル錯体、酢酸パラジウム、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム、テトラキストリフェニルフェニルホスフィノパラジウムなどが挙げられるがこれらに限定するものではない。なかでも、好ましくはテトラキストリフェニルフェニルホスフィノパラジウムである。

10

【0107】

使用される塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムさらにはトリエチルアミン等が用いられるが、より緩和な酢酸ナトリウム、酢酸カリウムが好適である。

【0108】

使用される溶媒は、トルエン、ジオキサンなどが好適である。反応温度は、好適には、室温～ 150°C であり、より好適には、 80°C ～ 120°C である。反応時間は、好適には、1時間～48時間であり、より好適には、2時間～24時間である。

20

【0109】

(U-9工程)

化合物(609)を化合物(610)にするU-9工程は、限定はされないが以下のようものが例示される。

【0110】

化合物(609)を溶媒に溶解し、Koser's reagent等のヨードニウムを窒素気流下、添加する。

【0111】

使用される溶媒は、水、ジクロロメタン、アセトン、アセトニトリル、THF、メタノール、エタノール、トリフルオロエタノールなど、あるいはこれらの2種以上の混合溶媒が挙げられるが、なかでも、ジクロロメタンが好適である。

30

【0112】

反応温度は、好適には、 -20°C ～室温であり、より好適には、 -10°C ～ 5°C である。反応時間は、好適には、30分間～2時間である。

【0113】

(U-10工程)

化合物(610)を化合物(611)にするU-10工程において使用される試薬としては、フッ化水素があげられる。

【0114】

使用される溶媒は、水、ジクロロメタン、アセトン、アセトニトリル、THF、メタノール、エタノール、DMF、DMSOなど、あるいはこれらの2種以上の混合溶媒が挙げられるが、なかでも、ジクロロメタン単独、またはアセトニトリル、DMF、DMSOの組み合わせが好適である。

40

【0115】

反応温度は、好適には、 -20°C ～ 180°C であり、より好適には、 80°C ～ 160°C である。反応時間は、好適には、5分間～2時間であり、より好適には、10分～1時間である。

【0116】

(U-11工程)

50

U-11工程は、S-9工程と同様の方法で、化合物611をパラジウム触媒およびリガンド存在下、ピナコールホウ素化試薬を使用し、マイクロ波照射を用いることにより、ピナコールホウ酸誘導体を製造する工程である。

【0117】

(U-12工程)

U-12工程は、化合物(608)をDMAP存在下、Boc化試薬を使用し、di-Boc酸誘導体を製造する工程である。

【0118】

使用される溶媒は、トルエン、ジオキサン、アセトン、DMF、DMSO、MeCNなどが用いられるが、限定されない。特にアセトン、MeCNが好適である。

10

【0119】

反応温度は、好適には、室温～100℃であり、より好適には、30℃～60℃である。

【0120】

反応時間は、好適には、8時間～48時間であり、より好適には、12時間～24時間である。

【0121】

(U-13工程)

U-13工程は、化合物(613)を鈴木-宮浦カップリング反応にて、トリアルキルスズ化合物(614)を製造する工程である。反応試薬としては、トリブチルスズ、トリメチルスズなどがあげられる。また使用される触媒としては、鈴木-宮浦カップリング反応で一般的に使用されるパラジウム触媒、例えば塩化パラジウムシンナミル錯体、酢酸パラジウム、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム、テトラキストリフェニルフェニルホスフィノパラジウムなどが挙げられるがこれらに限定するものではない。なかでも、好ましくはテトラキストリフェニルフェニルホスフィノパラジウムである。

20

【0122】

使用される塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムさらにはトリエチルアミン等が用いられるが、より緩和な酢酸ナトリウム、酢酸カリウムが好適である。

【0123】

使用される溶媒は、トルエン、ジオキサンなどが好適である。反応温度は、好適には、室温～150℃であり、より好適には、80℃～120℃である。反応時間は、好適には、1時間～48時間であり、より好適には、2時間～24時間である。

30

【0124】

(U-14工程)

U-14工程は、スズ化合物物(614)からジアリールヨードニウム塩(615)を得る工程である。本工程は特に限定はされないが以下のようなものが例示される。

【0125】

スズ化合物物(614)に、Koser's reagent等のヨードニウムを窒素気流下、添加して製造する。

40

【0126】

使用される溶媒は、水、ジクロロメタン、アセトン、アセトニトリル、THF、メタノール、エタノール、2, 2, 2-トリフルオロエタノール、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロパノールなど、あるいはこれらの2種以上の混合溶媒が挙げられるが、なかでも、ジクロロメタン、2, 2, 2-トリフルオロエタノール、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロイソプロパノールが好適である。

【0127】

反応温度は、好適には、-20℃～60℃であり、より好適には、-10℃～室温である。反応時間は、好適には、30分間～2時間である。

【0128】

50

(U-15工程)

U-15工程は、ジアリールヨードニウム塩(615)からフッ素化合物(616)を得る工程である。U-15工程において使用される試薬としては、フッ化水素、フッ化カリウム、フッ化セシウムがあげられる。

【0129】

使用される溶媒は、水、ジクロロメタン、アセトン、アセトニトリル、THF、メタノール、エタノール、DMF、DMSOなど、あるいはこれらの2種以上の混合溶媒が挙げられるが、なかでも、ジクロロメタン単独、アセトニトリル単独、DMF単独、DMSO単独、もしくはそれらの組み合わせが好適である。

【0130】

反応温度は、好適には、-20℃～180℃であり、より好適には、80℃～160℃である。反応時間は、好適には、5分間～2時間であり、より好適には、10分間～1時間である。

【0131】

(U-16工程)

U-16工程は、化合物(616)をパラジウム触媒およびリガンド存在下、ピナコールホウ素化試薬を使用し、マイクロ波照射を用いることにより、ピナコールホウ酸誘導体を製造する工程である。

【0132】

使用される触媒としては、鈴木-宮浦カップリング反応で一般的に使用されるパラジウム触媒、例えば塩化パラジウムシンナミル錯体、酢酸パラジウム、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウムなどが挙げられるがこれらに限定されるものではない。

【0133】

マイクロ波照射条件は、好適には、室温～200℃であり、より好適には、80℃～180℃である。反応時間は、好適には、1分間～60分間であり、より好適には、5分間～30分間である。

【0134】

配位子としては、鈴木-宮浦カップリング反応で一般的に使用されるリン系配位子、例えばトリシクロヘキシルホスフィン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,4,6-トリiso-プロピルピフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2, -(N,N)-ジメチルアミノピフェニル、3,5-ジメトキシ-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,4,6-トリisoプロピルピフェニル、3,5-ジメトキシ-2-ジtert-ブチルホスフィノ-2,4,6-トリisoプロピルピフェニルなどが挙げられるがこれらに限定するものではない。

【0135】

使用される塩基は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、さらにはトリエチルアミン等が用いられるが、限定されない。特に緩やかな炭酸ナトリウム、炭酸カリウムが好適である。

使用される溶媒は、トルエン、ジオキサン、DMDOなどが好適である。

【0136】

(U-17工程)

U-17工程は、化合物(615)を塩交換反応によりカウンターアニオンを置換し、化合物(618)を得る反応である。反応試薬として、塩化ナトリウム、臭化カリウムなどがあげられる。

【0137】

(U-18工程)

U-18工程において使用される試薬としては、フッ化水素、フッ化カリウム、フッ化セシウムがあげられる。

【0138】

使用される溶媒は、水、ジクロロメタン、アセトン、アセトニトリル、THF、メタノール、エタノール、DMF、DMSOなど、あるいはこれらの2種以上の混合溶媒が挙げら

10

20

30

40

50

れるが、なかでも、ジクロロメタン単独、アセトニトリル単独、DMF単独、DMSO単独、もしくはそれらの組み合わせが好適である。

【0139】

反応温度は、好適には、 -20°C ～ 180°C であり、より好適には、 80°C ～ 160°C である。反応時間は、好適には、5分間～2時間であり、より好適には、10分間～1時間である。

【0140】

(U-19工程)

U-19工程は、化合物(608)をパラジウム触媒およびリガンド存在下、ピナコールホウ素化試薬を使用し、ピナコールホウ酸誘導体を製造する工程である。使用される触媒としては、鈴木-宮浦カップリング反応で一般的に使用されるパラジウム触媒、例えば、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウムシンナミル錯体、酢酸パラジウム、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウムなどが挙げられるがこれらに限定するものではない。

10

【0141】

配位子としては、鈴木-宮浦カップリング反応で一般的に使用されるリン系配位子、例えばトリシクロヘキシルホスフィン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,4,6-トリiso-プロピルビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2, -(N,N)-ジメチルアミノビフェニル、3,5-ジメトキシ-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,4,6-トリisoプロピルビフェニル、3,5-ジメトキシ-2-ジtert-ブチルホスフィノ-2,4,6-トリisoプロピルビフェニルなどが挙げられるがこれらに限定するものではない。

20

【0142】

使用される塩基は、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、さらにはトリエチルアミン等が用いられるが、限定されない。特には緩和な酢酸ナトリウム、酢酸カリウムが好適である。

【0143】

使用される溶媒は、トルエン、ジオキサン、DMSOなどが好適である。反応温度は、好適には、室温～ 150°C であり、より好適には、 80°C ～ 120°C である。

【0144】

反応時間は、好適には、30分間～48時間であり、より好適には2時間～18時間である。

30

【0145】

(U-20工程)

U-20工程は、化合物(619)を銅触媒存在下、フッ素化試薬と反応させ化合物(616)を得る工程である。使用されるフッ素化試薬としては、フッ化水素、フッ化カリウムがあげられる。

【0146】

使用される溶媒は、トルエン、ジオキサン、DMF、DMSO、MeCNなどが挙げられるが、より好適には、DMF、MeCNである。

【0147】

反応温度は、室温～ 150°C であり、より好適には、 80°C ～ 120°C である。

40

【0148】

反応時間は、好適には、1分間～60分間であり、より好適には、5分間～30分間である。

【0149】

(V-1工程からV-4工程)

V-1からV-4工程は、工程S-2からS-5までと同様の工程で、化合物701、702、703、704、および705を調製する工程である。

【0150】

(V-5工程)

50

さらに、V-5工程は、U-11工程と同様である。

【0151】

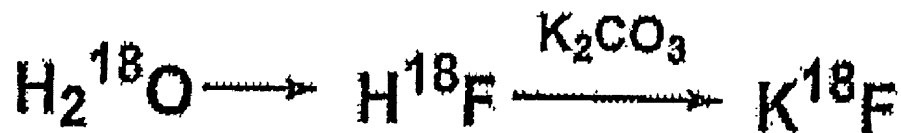
各誘導体において、化合物中にFが含まれる場合には、Fの代わりに、 ^{18}F で標識化を行うことが可能である。

【0152】

例えば、加速したプロトンを H_2^{18}O に照射して、 $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})$ 反応により H^{18}F -フッ化水素酸を合成し、これをイオン交換樹脂カラムに通塔して吸着させ、非吸着の原料である H_2^{18}O と分離する。このカラムを K_2CO_3 水溶液で溶出して $\text{K}^+ \text{ } ^{18}\text{F}^-$ を得、これを求核剤に用いることができる。

【化16】

10



【0153】

20

本発明における化合物のうち、F化前に $\text{N}=\text{N}-\text{NR}_7\text{R}_8$ が存在する場合は、公知の方法により ^{18}F 標識化が達せられる。すなわち、得られた ^{18}F アニオンを求核剤として、有機溶媒中、相間移動触媒とともに加温することにより、標識体を得られる。

【0154】

さらに、 $\text{Sn}(\text{R}_6)_3$ では、Ermerらの手法により得られる（非特許文献 J. Label. Compd. Radiopharm., 47, 429, 2004.）。つまり、Koser's 試薬などのhydroxyl(tosyloxy)Iodoareneと反応させ、いったんジアリルヨウドニウム塩を作成し、これに、求核剤 $^{18}\text{F}^-$ を反応させることにより、効率上好ましく標識体を得られる。

【0155】

さらに、各保護基は常法により、脱保護することができ、目的とするF化BPAを作製することができる。

30

【0156】

本発明の方法を用いることによって、このような ^{18}F 標識化合物は比較的収率良く、かつ比活性の良好な状態で得ることができる。

【実施例】

【0157】

以下の実施例により、本発明をさらに詳述するが、かかる発明はこれに限定されるものではない。

【0158】

なお、下記実施例において、化合物の分析および分離精製には以下の機種や試薬を用いて行った。

40

【0159】

・NMRスペクトル：日本電子社製、JNM-AL series AL400 400 MHz

【0160】

- ・マイクロ波照射：Biotage社製、Initiator+
- ・UPLC分析：日本ウォーターズ社製、ACQUITY UPLCシステム

【0161】

（実施例1）

4-プロモ-2-ヨードトルエンの製造

50

4-ブロモ-2-アミノトルエン (10.0 g, 53.7 mmol) を30%硫酸 (100 mL) にけん濁させ、ここに氷冷下、亜硝酸ナトリウム (3.89 g, 56.4 mmol) の水溶液 (15 mL) を滴下ロータからゆっくりと滴下した。0℃で45分間攪拌させ、その後ヨウ化ナトリウム (12.1 g, 80.6 mmol) を水 (50 mL) に溶解させ、この水溶液に、上記ジアゾニウム塩溶液を添加した。室温下でさらに1時間攪拌して酢酸エチルで3回抽出後、酢酸エチル層を飽和食塩水で1回洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。その後、シリカゲルカラム (n-hexane) により精製すると、目的物 (9.0 g, 45 %) が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃); 2.37 (s, 3H, CH₃), 7.08 (d, J=8.0, 1H, Ar), 7.35 (dd, J =1.6, 8.0, 1H, Ar), 7.93 (d, J =2.0, 1H, Ar).

【0162】

10

4-ブロモ-2-ヨードベンジルブロマイドの製造

前工程で得られた4-ブロモ-2-ヨードトルエン (9.00 g, 23.9 mmol)、N-bromosuccinimide (5.95 g, 33.5 mmol) および2,2-azobis(2-methylpropionitrile) (39 mg, 2.4 mmol) を四塩化炭素 (100mL) に加え、還流下18時間反応をさせた。その後、反応液を濾過し、母液を減圧濃縮させた。そして、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-hexane) により精製すると、目的物7.0 g (78 %) が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃); 4.53 (s, 2H, CH₂), 7.32 (d, J=8.0, 1H, Ar), 7.46 (dd, J =2.0, 8.4, 1H, Ar), 7.93 (d, J =2.0, 1H, Ar).

【0163】

20

ベンジル 3-(4-ブロモ-2-ヨードフェニル)-2-(ジフェニルメチレンアミノ) プロパノエートの製造

トルエン (100 mL) に、水酸化セシウム (7.54 g, 50.3 mmol)、benzyl N-(diphenylmethylethylene)glycinate (5.50 g, 16.7 mmol)、およびO-allyl-N-9-anthracenylmethylcinchonidium bromide (1.10 g, 1.67 mmol, 0.1 equiv) を添加した。0℃に冷却後、このトルエン混合溶液を激しく攪拌しながら、前工程で得られた化合物 (6.30 g, 16.7 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液を一度に添加した。滴下終了後、そのまま18時間攪拌させた。その後、反応溶液をエーテル (50 mL) にて2回抽出し、さらにこのエーテル層を飽和食塩水にて洗浄した後、硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧濃縮すると、粗目的物 (8.7 g) を得た。なお、精製せず次の工程に進んだ。

【0164】

30

ベンジル 2-アミノ-3-(4-ブロモ-2-ヨードフェニル) プロパノエートの製造

前工程で得られた化合物ベンジル 3-(4-ブロモ-2-ヨードフェニル)-2-(ジフェニルメチレンアミノ) プロパノエート (8.6 g) をTHF (86 mL) に溶解し、さらにそこに、30 % クエン酸水溶液 (50 mL) を加えた。この混合溶液を1時間還流反応させた。反応終了後、エーテル (80 mL) にて洗浄後、炭酸カリウムにて中和した。その後、EtOAc (80mL) にて、2回抽出し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮させた。さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / n-hexane=1 / 1) により精製すると、目的物 (2.40 g, 収率31 %) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 2.90 (dd, J=8.4, 13.6, 1H, CH₂-α), 3.18 (dd, J=6.4, 13.6, 1H, CH₂-β), 3.83 (dd, J=6.4, 8.2, 1H, CH), 5.14 (m, 2H, CH₂Ar), 7.01 (d, J=8.4, 1H, Ar), 7.26-7.39 (m, J=6.0, 8.4, 1H, Ar), 7.96 (d, J=2.4, 1H, Ar).

40

【0165】

ベンジル 3-(2-ブロモ-4-ヨードフェニル)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパノエートの製造

上記化合物ベンジル 2-アミノ-3-(4-ブロモ-2-ヨードフェニル) プロパノエート (2.32g, 5.44mmol) をTHF (50mL) に溶解し、そこへH₂O (50mL) とK₂CO₃ (903mg, 6.53mmol) を加え、氷冷下で攪拌した。そこへ、benzyl chloroformate (1.11g, 6.53mmol) をアセトニトリル (10 mL) に加えた溶液をゆっくり加え、室温で12時間攪拌した。反応溶液をAcOEt (50mL) で3回抽出し、有機層を10%クエン酸水溶液 (50mL) で3回、さらに飽和食塩水 (50mL) で2回洗浄し、MgSO₄で乾燥する。有機層を濃縮後、フラッシュカラムクロマ

50

トグラフィー (hexane:AcOEt=6:1) で精製することで、無色油状物として目的物を得た (2.68g, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 3.10 (dd, $J=8.0, 14.8$, 1H, $\text{CH}_2-\alpha$), 3.26 (dd, $J=6.4, 14.8$, 1H, $\text{CH}_2-\beta$), 4.73 (m, 1H, CH), 5.06 (m, 2H, CH_2Ar), 5.15 (s, 2H, CH_2Ar), 5.30 (m, $J=8.0$, 1H, NH), 7.24-7.36 (m, 11H, Ar), 7.91 (d, $J=1.7$, 1H, Ar).

【0166】

ベンジル 2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -3- (4-ブロモ-2- (トリ n -ブチルスタニル) フェニル) プロパノエートの製造

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (40mg, 0.049mmol)、 $\text{Bis}(\text{pinacolato})\text{diboran}$ (274mg, 1.08mmol) および酢酸カリウムを Ar 雰囲気下でDMSO (5mL) に溶解し、室温で攪拌しておいた。そこへ上記化合物ベンジル 3- (2-ブロモ-4-ヨードフェニル) -2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパノエート (515mg, 0.979mmol) のDMSO溶液(2mL)を加えた後、24時間、80℃で攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (70mL) で希釈し、セライトろ過を行った後に、水および食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で有機層を乾燥した。有機層をろ過し、有機溶媒を濃縮後、カラムクロマトグラフィー (hexane:酢酸エチル=9:1) により精製することで、無色油状物として目的物を得た。(381mg, 74%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 0.85 (t, $J=7.6$, 9H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 3$), 1.05 (m, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 3$), 1.27-1.45 (m, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 3$), 3.01 (dd, $J=9.2, 14.4$, 1H, $\text{CH}_2-\alpha$), 3.48 (dd, $J=4.4, 14.4$, 1H, $\text{CH}_2-\beta$), 4.53 (m, 1H, CH), 5.04 (s, 2H, CH_2Ar), 5.20 (m, 2H, CH_2Ar), 6.95 (d, $J=7.6$, 1H, Ar), 7.10-7.44 (m, 12H, Ar).

【0167】

(2- (3ベンジルオキシ-2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -3-オキソプロピル) -5-ブロモフェニル) (3-メトキシフェニル) ヨードニウム トシレートの製造

上記化合物ベンジル 2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -3- (4-ブロモ-2- (トリ n -ブチルスタニル) フェニル) プロパノエート (154 mg, 0.228 mmol) にトリフルオロエタノール(2 mL)を加え、窒素気流下、氷水浴中で1時間攪拌。氷冷下、ヨードニウム塩 (96.10 mg, 0.228 mmol) を加え、氷水浴中で15分間攪拌した。反応混合液を室温にて溶媒留去し、得られた混合物にヘキサン (10 mL) を加えて洗浄、デカンテーションにて溶液部を除いた。同様の操作を2回行い、得られた混合物の残留溶媒を減圧にて完全留去し、目的物 (159 mg, 80 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$); 2.29 (s, 3H, $\text{TsOH}-\text{CH}_3$), 3.23 (dd, $J=10.8, 14.8$, 1H, $\text{CH}_2-\alpha$), 3.39 (m, 1H, $\text{CH}_2-\beta$, overlapped with water), 3.75 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.51 (m, 1H, CH), 5.00 (m, 2H, BnCH_2), 5.17 (s, 2H, BnCH_2), 7.12 (d, $J=8.0$, 2H, $\text{TsOH}-\text{Ar}$), 7.19-8.06 (m, 19H, Ar).

【0168】

ベンジル 2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -3- (4-ブロモ-2-フロオロフェニル) プロパノエートの製造

上記化合物 (2- (3ベンジルオキシ-2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -3-オキソプロピル) -5-ブロモフェニル) (3-メトキシフェニル) ヨードニウム トシレート (100 mg, 0.115 mmol) をkryptofix 2. 2. 2 (43.1 mg, 0.115 mmol) とフッ化カリウム (6.7 mg, 0.115 mmol) をDMF (10 mL) 中、15分間、100℃にて攪拌させた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=7:1) にて精製すると、目的化合物 (34.0 mg, 61 %) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 3.05 (dd, $J=6.4, 14.0$, 1H, $\text{CH}_2-\alpha$), 3.16 (dd, $J=5.6, 14.0$, 1H, $\text{CH}_2-\beta$), 4.67 (m, 1H, CH), 5.08 (m, 2H, BnCH_2), 5.13 (s, 2H, BnCH_2), 5.31 (d, $J=8.0$, 1H, NH), 6.86 (m, 1H, Ar), 7.09-7.15 (m, 2H, Ar), 7.26-7.37 (m, 10H, Ar).

【0169】

ベンジル 2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) -3- (2-フルオロ-4- (4,4,5,5-テトラメチル1,3,2ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) -プロパノエートの製造

窒素気流下、 $\text{PdCl}_2(\text{dba})$ (27.5 mg, 0.03 eq.) およびtricyclophosphine (16.8 mg, 0

.06 eq.) をジオキサン (5 ml) にけん濁させ、30 分間攪拌後、bis(pinacolate)diborane (305 mg, 1.20 mmol) および KOAc (294 mg, 3.00 mmol) を添加し、さらに、上記化合物ベンジル 2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-(4-ブロモ-2-フロオロフェニル)プロパノエート (486 mg, 1.00 mmol) を添加した。

その後、150 °C、15 分間マイクロ波照射させることにより、目的物 (421 mg, 79 %) が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃); 3.14 (dd, J=8.8, 13.6, 1H, CH₂-α), 3.20 (dd, J=5.2, 13.6, 1H, CH₂-β), 4.69 (m, 1H, CH), 5.08 (m, 1H, BnCH₂), 5.14 (s, 1H, BnCH₂), 5.30 (d, J=8.0, NH), 7.05 (t, J=7.3, 1H, Ar), 7.26-7.50 (m, 12H, Ar).

【0170】

10

(実施例 2)

tert-ブチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-ヨード-4-ニトロフェニル)プロパノエートの製造

4-ニトロフェニルアラニン (1.00 g, 4.76 mmol) をトリフルオロメタンスルホン酸 (5 mL) に溶解させ、ここに、N-iodosuccinimide (963 mg, 0.9 eq.) を 15 分間、3 度に分けて添加していった。そしてさらに、室温にて 18 時間反応させた。

【0171】

その後、氷水に上記反応液を添加し、さらに炭酸カリウムにて pH を 12 以上にした。そしてさらに、Boc₂O (1.25 g, 5.71 mmol) のアセトニトリル溶液 (約 10 mL) を加え、室温にて、18 時間攪拌させた。反応終了後、クエン酸にて pH を 4 以下にし、酢酸エチル (50 mL) にて 3 回抽出し、さらにこの有機層を水 (100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮することにより、中間粗生成物を得た。さらにこの粗生成物 503 を tert-BuOH (20 mL) にて溶解させ、Boc₂O (1.25 g, 5.71 mmol) を添加した後、DMAP (116 mg, 0.951 mmol) を添加した。その後、室温にて 18 時間攪拌させる。反応終了後、溶媒を減圧留去させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物 tert-ブチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-ヨード-4-ニトロフェニル)プロパノエート (1.26 g, 54 %) を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃); 1.35 (s, 12H, pinacol-CH₃ × 4), 1.42 (s, 9H, t-Bu), 3.10 (dd, J=8.4, 13.6, 1H, CH₂-α), 3.18 (dd, J=6.4, 13.6, 1H, CH₂-β), 3.83 (dd, J=6.4, 8.2, 1H, CH), 5.14 (m, 2H, CH₂Ar), 7.41 (d, J=8.4, 1H, Ar), 8.13 (dd, J=2.0, 8.4, 1H, Ar), 8.68 (d, J=2.0, 1H, Ar).

30

【0172】

tert-ブチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-アミノ-2-ヨードフェニル)プロパノエートの製造 上記化合物 tert-ブチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-ヨード-4-ニトロフェニル)プロパノエート (2.32g, 4.71 mmol) をエタノール (23 mL) に溶解させ、さらに鉄粉 (0.657 g, 2.5 eq.) を添加後、80 °C まで昇温させた。その後、塩化アンモニウム (0.252 g, 1.0 eq.) を水 (2 mL) に溶解させた水溶液をいっきに加えた。さらに、80 °C にて 1 時間反応させた。反応終了後、鉄粉等をろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。濃縮物を酢酸エチル (50 mL) にて溶解させ、水 (50 mL) および飽和食塩水 (50 mL) にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過させた後、ろ液を減圧濃縮させた。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / n-hexane=1 / 2) にて精製することにより、目的化合物 (1.00 g, 46 %) が得られた。

40

¹H-NMR (CDCl₃); 1.39 (s, 12H, pinacol-CH₃ × 4), 1.42 (s, 9H, t-Bu), 2.92 (dd, J=7.2, 14.0, 1H, CH₂-α), 3.11 (dd, J=5.6, 14.0, 1H, CH₂-β), 4.45 (m, 1H, CH), 4.99 (m, J=8.4, 1H, NH), 6.59 (dd, J=2.4, 8.4, 1H, Ar), 6.95 (d, J=8.4, 1H, Ar), 7.18 (d, J=2.4, 1H, Ar).

【0173】

tert-ブチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-ブロモ-2-ヨードフェニル)プロパノエートの製造

上記化合物 tert-ブチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-アミノ-2-ヨードフ

50

ェニル)プロパノエート (2.5 g, 5.41mmol) を、従来のSandmeyer反応に供することにより、目的の臭素化化合物tert-ブチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-ブromo-2-ヨードフェニル)プロパノエート (1.56 g, 55%) が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.37 (s, 12H, pinacol-CH₃×4), 1.43 (s, 9H, t-Bu), 2.98 (dd, J=8.4, 13.6, 1H, CH₂-α), 3.20 (dd, J=5.6, 14.0, 1H, CH₂-β), 4.51 (m, 1H, CH), 5.04 (d, J=9.2, 1H, NH), 7.10 (d, J=8.0, 1H, NH), 7.39 (dd, J=1.6, 8.0, 1H, Ar), 7.97 (d, J=1.6, 1H, Ar).

【0174】

さらに、化合物tert-ブチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(4-ブromo-2-ヨードフェニル)プロパノエートを使用して、実施例1と同様にして、ピナコールホウ素化化合物を作製することができる。

10

【0175】

(実施例3)

4-ブromo-2-ニトロベンジルブロマイドの製造

上記実施例1のブromo化と同様の方法により、目的化合物4-ブromo-2-ニトロベンジルブロマイドを得た。

¹H-NMR (CDCl₃); 4.78 (s, 2H, CH₂), 7.46 (d, J=8.0, 1H, Ar), 7.74 (m, J=2.0, 8.1, 1H, Ar), 8.18 (d, J=1.7, 1H, Ar).

【0176】

tert-ブチル 2-アミノ-3-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)プロパノエートの製造

20

実施例1のベンジル 3-(4-ブromo-2-ヨードフェニル)-2-(ジフェニルメチレンアミノ)プロパノエート、およびベンジル 2-アミノ-3-(4-ブromo-2-ヨードフェニル)プロパノエートの製造と同様の方法により、目的化合物が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.45 (s, 9H, t-Bu), 3.08 (dd, J=8.8, 13.6, 1H, CH₂-α), 3.29 (dd, J=5.6, 13.6, 1H, CH₂-β), 3.62 (dd, J=5.6, 8.5, 1H, CH), 7.31 (d, J=8.4, 1H, Ar), 7.66 (dd, J=2.0, 8.4, 1H, Ar), 8.10 (d, J=2.0, 1H, Ar).

【0177】

tert-ブチル 3-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエートの製造

tert-butyl N-(diphenylmethylene)glycinateと前工程で得られた化合物を出発物質として、実施例1と同様のアミノ基保護反応により、目的化合物が得られた。

30

¹H-NMR (CDCl₃); 1.75(s, 12H), 1.44 (s, 9H, t-Bu), 3.08 (dd, J=8.0, 13.2, 1H, CH₂-α), 3.29 (dd, J=5.2, 13.5, 1H, CH₂-β), 4.54 (m, 1H, CH), 5.15 (d, J=8.0, 1H, NH), 7.29 (d, J=8.4, 1H, Ar), 7.65 (dd, J=1.7, 8.0, 1H, Ar), 8.11 (d, J=1.7, 1H, Ar).

【0178】

tert-ブチル 3-(2-アミノ-4-ブromoフェニル)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエートの製造

前工程で得られた化合物 (1.0g, 2.25 mmol)をエタノール (10 mL)に溶解させ、さらに鉄粉 (0.314 g, 2.5 eq.)を添加後、80℃まで昇温させた。その後、塩化アンモニウム (0.120 g, 1.0 eq.)を水 (2 mL)に溶解させた水溶液をいっきに加えた。さらに、80℃にて1時間反応させた。反応終了後、鉄粉等をろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。濃縮物を酢酸エチル (50 mL)にて溶解させ、水 (50 mL)および飽和食塩水 (50 mL)にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過させた後、ろ液を減圧濃縮させた。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / n-hexane=1 / 2)にて精製することにより、目的化合物606 (0.457 g, 49%)が得られた。

40

¹H-NMR (CDCl₃); 1.34 (s, 12H, pinacol-CH₃×4), 1.44 (s, 9H, t-Bu), 2.77 (dd, J=8.8, 14.0, 1H, CH₂-α), 3.14 (dd, J=3.6, 13.6, 1H, CH₂-β), 4.59 (m, 1H, CH), 5.41 (d, J=8.0, 1H, NH), 6.56 (d, J=1.7, 1H, Ar), 6.86 (d, J=8.0, 1H, Ar), 7.03 (dd, J=1.6, 8.0, 1H, Ar).

50

【0179】

tert-ブチル 3-(4-ブromo-2-(ピロリジン-1-イルチアゼニル)フェニル)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエートの製造

前工程で得られた化合物 (60.0 mg, 0.144 mmol) を MeCN (2 mL) で溶解させ、さらに水 (5 mL) を加える。その後、0 °C まで冷却し、さらに 12N HCl (1.2 mL) を添加する。0 °C を維持したまま、水 (1 mL) に溶解させた亜硝酸ナトリウム (10.5 mg, 0.152 mmol) を滴下していく。滴下終了後、0 °C でさらに 30 分間攪拌させる。

別途、予め、ピロリジン (12.8 mg, 0.181 mmol) および炭酸カリウム (100 mg, 0.722 mmol) を MeCN (5 mL)、水 (10 mL) にて溶解させた混合溶液に、0 °C を維持したまま、上記ジアゾニウム塩酸塩を滴下していく。さらに、0 °C にて 30 分間攪拌後、クロロホルム (20 mL) にて 2 回抽出し、クロロホルム層を水 (15 mL) 飽和食塩水 (15 mL) にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥させる。ろ過した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すると、目的化合物 (32.3 mg, 45 %) が得られる。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.37 (s, 12H, pinacol-CH₃ × 4), 1.39 (s, 9H, t-Bu), 2.05 (brs, 4H, pyrrolidines-CH₂CH₂-), 3.06 (dd, J=9.2, 13.2, 1H, CH₂-α), 3.16 (dd, J=4.0, 13.2, 1H, CH₂-β), 3.76 (brs, 2H, pyrrolidines-NCH₂-), 3.97 (brs, 2H, pyrrolidines-NCH₂-), 4.31 (m, 1H, CH), 6.47 (d, J=6.4, 1H, NH), 7.04 (d, J=8.0, 1H, Ar), 7.16 (dd, J=2.0, 8.0, 1H, Ar), 7.56 (d, J=2.0, 1H, Ar).

【0180】

tert-ブチル 3-(4-ブromo-2-ヨードフェニル)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエートの製造

実施例 1 の N-iodosuccinimide を使用する反応と同様の工程により、tert-ブチル 3-(2-アミノ-4-ブromoフェニル)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエートから、目的化合物が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.37 (s, 12H, pinacol-CH₃ × 4), 1.43 (s, 9H, t-Bu), 2.98 (dd, J=8.4, 13.6, 1H, CH₂-α), 3.20 (dd, J=5.6, 14.0, 1H, CH₂-β), 4.51 (m, 1H, CH), 5.04 (d, J=9.2, 1H, NH), 7.10 (d, J=8.0, 1H, NH), 7.39 (dd, J=1.6, 8.0, 1H, Ar), 7.97 (d, J=1.6, 1H, Ar).

【0181】

tert-ブチル 3-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエートの製造

S-6 から S-8 工程と同様の方法により、目的化合物が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.41 (s, 21H, pinacol-CH₃ × 4, t-Bu), 2.98 (dd, J=6.8, 14.0, 1H, CH₂-α), 3.10 (dd, J=6.4, 14.0, 1H, CH₂-β), 4.43 (m, 1H, CH), 5.08 (d, J=7.6, 1H, NH), 7.09 (t, J=8.0, 1H, Ar), 7.20 (d, J=8.4, 1H, Ar), 7.21 (d, J=8.4, 1H, Ar).

【0182】

tert-ブチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル1,3,2ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-プロパノエートの製造

窒素気流下、PdCl₂(dba) (27.5 mg, 0.03 eq.) および tricyclophosphine (16.8 mg, 0.06 eq.) をジオキササン (5 mL) にけん濁させ、30 分間攪拌後、bis(pinacolate)diborane (305 mg, 1.20 mmol) および KOAc (294 mg, 3.00 mmol) を添加し、さらに、上記化合物 611 (418 mg, 1.00 mmol) を添加した。その後、150 °C、15 分間マイクロ波照射させることにより、目的物 (372 mg, 80 %) が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃); 1.33 (s, 9H, -Boc), 1.40 (s, 21H, t-Bu, pinacol(CH₃)₄), 3.06 (dd, J=8.8, 13.6, 1H, CH₂-α), 3.16 (dd, J=5.2, 13.6, 1H, CH₂-β), 4.45 (m, 1H, CH), 5.04 (d, J=8.0, 1H, NH), 7.20 (m, J=6.7, 7.6, 1H, Ar), 7.42-7.50 (m, 2H, Ar).

【0183】

(実施例4) tert-ブチル 2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-ブromo-2-ヨードフェニル)プロパノエートの製造

化合物tert-ブチル3-(4-ブromo-2-ヨードフェニル)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート(1.50g, 2.6 mmol)をMeCN(15 mL)に溶解させ、そこに、Boc₂O(1.16g, 5.33mmol)さらにDMAP(488mg, 4.00mmol)を加える。50℃に加温させ、この温度で24時間反応させる。その後、溶媒を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane:酢酸エチル=9:1)により精製することで、無色油状物として目的物を得た。(1.50g, 90%)

¹H-NMR(CDCl₃); 1.34-1.41(m, 27H, t-Bu), 3.35(dd, J=11.2, 13.6, 1H, CH₂-α), 3.46(dd, J=4.4, 14.0, 1H, CH₂-β), 5.08(dd, J=4.0, 11.2, 1H, CH), 7.00(d, J=8.0, 1H, Ar), 7.36(dd, J=2.0, 8.0, 1H, Ar), 7.94(d, J=2.0, 1H, Ar).

【0184】

tert-ブチル 2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-ブromo-2-(トリメチルスタニル)フェニル)プロパノエートの製造

前工程で得られた化合物(876.8mg, 1.40 mmol)をトルエン(4 mL)に溶解させ、そこに、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(80.88mg, 0.07mmol)さらにビス(トリメチルすず)(481.6mg, 1.47mmol)を加える。120℃に加温させ、この温度で3時間反応させる。その後、溶媒を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane:酢酸エチル=100:0~95:5)により精製することで、無色油状物として目的物を得た。(803.3mg, 86.5%)

¹H-NMR(CDCl₃); 0.36(s, 9H, SnCH₃×3), 1.39(s, 18H, -Boc), 1.48(s, 9H, t-Bu), 3.28(d, J=7.6, 2H, CH₂), 4.84(t, J=7.6, 1H, CH), 6.95(d, J=8.4, 1H, Ar), 7.33(dd, J=2.0, 8.4, 1H, Ar), 7.48(d, J=2.0, 1H, Ar).

【0185】

(2-(3-tert-ブトキシ-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-ブromoフェニル)(4-メチルフェニル)ヨードニウム トシレートの製造

前工程で得られた化合物(663mg, 1.00 mmol)を2,2,2-トリフルオロエタノール(40 mL)に溶解させ、そこに、4-(ヒドロキシ(トシルオキシ)ヨード)トルエン(406mg, 1.00mmol)を加え、室温にて15時間反応させる。ジエチルエーテルにて抽出し、ジエチルエーテル層を硫酸マグネシウムにて乾燥させる。ろ過した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane:酢酸エチル=100:1~10:1)にて精製すると、目的化合物(180mg, 20%)が得られる。

¹H-NMR(CDCl₃); 1.35-1.47(m, 27H, t-Bu), 2.32(s, 3H, TsO-CH₃), 2.37(s, 3H, Ar-CH₃), 3.38(dd, J=8.0, 14.4, 1H, CH₂-α), 3.59(dd, J=7.2, 14.4, 1H, CH₂-β), 5.05(t, J=7.6, 1H, CH), 7.06(d, J=8.0, 2H, TsO-Ar), 7.18(d, J=8.4, 2H, Ar), 7.28(d, J=8.4, 1H, Ar), 7.53(dd, J=1.6, 8.4, 1H, Ar), 7.61(d, J=8.0, 2H, TsO-Ar), 7.87(d, J=1.6, 1H, Ar), 7.91(d, J=8.4, 2H, Ar).

【0186】

tert-ブチル 2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-フルオロ-4-ブromoフェニル)プロパノエートの製造

4,7,13,16,21,24-ヘキサオキサ-1,10-ジアザビシクロ[8.8.8]ヘキサコサン(14.24mg, 0.04 mmol)をMeCN(4 mL)に溶解させ、フッ化カリウム(2.2mg, 0.04 mmol)を加えて60℃にて減圧濃縮する。同様の操作を3回繰り返した後、真空ポンプにて12時間減圧乾燥させる。得られた混合物に2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル(1mg)を加え、さらに化合物615(28.0mg, 0.03 mmol)のDMF溶液(1mL)を加える。140℃に加温させ、この温度で15時間反応させる。酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥させる。ろ過した後、減圧濃縮すると、目的化合物を含む混合物が得られる。

¹H-NMR(CDCl₃); 1.37(s, 12H, pinacol-CH₃×4), 1.43(s, 9H, t-Bu), 2.98(dd, J=8.4, 13.6, 1H, CH₂-α), 3.20(dd, J=5.6, 14.0, 1H, CH₂-β), 4.51(m, 1H, CH), 5.0

4 (d, J=9.2, 1H, NH), 7.10 (d, J=8.0, 1H, NH), 7.39 (dd, J=1.6, 8.0, 1H, Ar), 7.97 (d, J=1.6, 1H, Ar).

UPLC分析条件; カラム: BEH C18 column (130A 1.7 μ m 2.1 mm X 150 mm), 流速: 0.4mL/min, 検出: 254nm, 展開溶媒: 0.1% 酢酸水: アセトニトリル = 30:70, 検出時間: 3.8min.

【0187】

(2-(3-tert-ブトキシ-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-ブロモフェニル)(4-メチルフェニル)ヨードニウム ブロミドの製造

化合物(2-(3-tert-ブトキシ-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-オキソプロピル)-5-ブロモフェニル)(4-メチルフェニル)ヨードニウム トシレート (58.9mg, 0.07 mmol) を酢酸エチル-水混液 (1:1, 2 mL) に溶解させ、そこに、臭化カリウム (39.4mg, 0.33mmol) を加え、室温にて5時間反応させる。酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムにて乾燥させる。ろ過した後、減圧濃縮すると、目的化合物 (52.3mg, 99 %) が得られる。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.38-1.54 (m, 27H, t-Bu), 2.37 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.40 (dd, J=8.4, 14.4, 1H, CH₂- α), 3.61 (dd, J=7.2, 14.4, 1H, CH₂- β), 5.06 (t, J=7.6, 1H, CH), 7.19 (d, J=8.0, 2H, Ar), 7.26 (d, J=8.0, 1H, Ar), 7.52 (dd, J=1.6, 8.0, 1H, Ar), 7.85 (d, J=1.6, 1H, Ar), 7.95 (d, J=8.4, 2H, Ar).

【0188】

tert-ブチル 2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-ブロモ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパノエートの製造 PdCl₂(dppf) (98mg, 0.120mmol)、Bis(pinacolato)diboron (638mg, 2.51mmol)および酢酸カリウムをAr雰囲気下でDMSO (7.5mL)に溶解し、室温で攪拌しておいた。そこへ化合物tert-ブチル3-(4-ブロモ-2-ヨードフェニル)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート (1.50g, 2.40mmol) のDMSO溶液(4.5mL)を加えた後、24時間、80℃で攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (70mL) で希釈し、セライトろ過を行った後に、水および食塩水で洗浄し、MgSO₄で有機層を乾燥した。有機層をろ過し、有機溶媒を濃縮後、カラムクロマトグラフィー (hexane:酢酸エチル=9:1) により精製することで、無色油状物として目的物を得た。(705mg, 47%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.35-1.48 (m, 39H, pinacol-CH₃×4, t-Bu), 3.08 (dd, J=11.2, 13.6, 1H, CH₂- α), 3.89 (dd, J=4.4, 14.0, 1H, CH₂- β), 5.17 (dd, J=4.0, 11.2, 1H, CH), 6.91 (d, J=8.0, 1H, Ar), 7.41 (dd, J=2.0, 8.0, 1H, Ar), 7.89 (d, J=2.0, 1H, Ar).

【0189】

tert-ブチル 2-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-フルオロ-4-ブロモフェニル)プロパノエートの製造

前工程で得られた化合物 (37.6 mg, 0.060 mmol) にTetrakis(pyridine) copper triflate (3.6 mg, 0.0053 mmol) を添加し、さらにフッ化カリウム (3.8mg, 0.066 mmol) および4,7,13,16,21,24-ヘキサオキサ-1,10-ジアザビシクロ[8.8.8]ヘキサコサン (24.8 mg, 0.066 mmol) のDMF溶液 (4 mL) を加え、130℃にて20分間反応させた。その後、ろ過した後、減圧濃縮すると、目的化合物を含む混合物が得られる。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 1.37 (s, 12H, pinacol-CH₃×4), 1.43 (s, 9H, t-Bu), 2.98 (dd, J=8.4, 13.6, 1H, CH₂- α), 3.20 (dd, J=5.6, 14.0, 1H, CH₂- β), 4.51 (m, 1H, CH), 5.04 (d, J=9.2, 1H, NH), 7.10 (d, J=8.0, 1H, NH), 7.39 (dd, J=1.6, 8.0, 1H, Ar), 7.97 (d, J=1.6, 1H, Ar).

【0190】

(実施例5) 2-フルオロ-4-ヨードベンジルブロマイドの製造

S-2工程と同じ方法を用いることにより、目的化合物2-フルオロ-4-ヨードベンジルブロマイドが得られる。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 4.45 (s, 2H, CH₂), 7.12 (t, J=8.0, 1H, Ar), 7.45 (d, J=8.4, 1H, Ar), 7.48 (d, J=8.4, 1H, Ar).

【0191】

10

20

30

40

50

エチル3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-(ジフェニルメチレンアミノ)プロパノエートの製造

S-3工程と同じ方法を用いることにより、前工程で得られた化合物と、benzyl N-(diphenylmethylene)glycinateの代わりに、ethyl N-(diphenylmethylene)glycinateを反応させることにより、目的化合物703が得られる。なお、精製せず次の工程に進む。

【0192】

エチル2-アミノ-3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)プロパノエートの製造

S-4工程と同じ方法を用いることにより、目的化合物704が得られた。¹H-NMR (CDCl₃); 1.24 (t, J=7.2, 3H, CH₂CH₃), 2.86 (dd, J=8.0, 13.6, 1H, CH₂-α), 3.04 (dd, J=5.9, 14.0, 1H, CH₂-β), 3.71 (dd, J=6.0, 7.6, 1H, CH), 4.16 (q, J=7.2, 2H, CH₂CH₃), 6.95 (t, J=8.0, 1H, Ar), 7.40 (d, J=7.6, 1H, Ar), 7.42 (d, J=7.6, 1H, Ar).

10

【0193】

エチル3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロパノエートの製造 S-5工程と同じ方法を用いることにより、目的化合物705が得られた。¹H-NMR (CDCl₃); 1.24 (t, J=7.3, 3H, CH₂CH₃), 3.06 (dd, J=6.8, 13.6, 1H, CH₂-α), 3.16 (dd, J=4.8, 14.0, 1H, CH₂-β), 4.17 (q, J=7.2, 2H, CH₂CH₃), 4.61 (m, 1H, CH), 5.08 (m, 2H, CH₂Ar), 5.29 (d, J=8.0, 1H, NH), 6.84 (t, J=7.6, 1H, Ar), 7.31-7.38 (m, 7H, Ar).

20

【0194】

さらに、前工程で得られた化合物を使用して、実施例1または3と同様にして、ピナコールホウ素化化合物を作製することができる。

【0195】

参考例 1 フッ素標識化したピナコールホウ素化化合物の脱保護

実施例1～4で得られたピナコールホウ素化化合物を、それぞれ、脱保護し、目的のF化BPAを調製することができる。具体的には、まず、Bocおよびt-Buを4N HCl AcOEtにより、脱保護する。

【0196】

次に、0.1%酢酸-アセトニトリル系溶媒を用い逆層系カラムにて溶出させると、ピナコールも除去され、目的のF化BPAが得られる。

30

フロントページの続き

- (72)発明者 田口 祐輔
大阪府大阪市中央区高麗橋3丁目2番7号ステラファーマ株式会社内
- (72)発明者 上田 沙悠里
大阪府大阪市中央区高麗橋3丁目2番7号ステラファーマ株式会社内
- (72)発明者 石野 祐子
大阪府大阪市中央区高麗橋3丁目2番7号ステラファーマ株式会社内
- (72)発明者 吉川 智裕
大阪府大阪市中央区高麗橋3丁目2番7号ステラファーマ株式会社内
- (72)発明者 中畠 秀紀
大阪府大阪市中央区高麗橋3丁目2番7号ステラファーマ株式会社内
- (72)発明者 上原 幸樹
大阪府大阪市中央区高麗橋3丁目2番7号ステラファーマ株式会社内
- (72)発明者 切畑 光統
大阪府堺市中区学園町1番1号 公立大学法人 大阪府立大学内

Fターム(参考) 4C085 HH03 KA29 KB39 KB45 LL18
4H039 CA91 CG20
4H048 AA02 AC84 BA25 BA39 BA53 BA92 BB25 VA11 VA14 VA22
VA77