



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0095898  
(43) 공개일자 2011년08월25일

(51) Int. Cl.

C07C 17/093 (2006.01) C07C 25/00 (2006.01)  
C07B 39/00 (2006.01) A61K 31/566 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7013998

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년11월20일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년06월17일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/065339

(87) 국제공개번호 WO 2010/059943

국제공개일자 2010년05월27일

(30) 우선권주장

61/116,345 2008년11월20일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

프레지던트 앤드 펠로우즈 오브 하바드 칼리지

미합중국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 퀸시스트리트17

(72) 발명자

리터, 토비아스

미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 넘버212 플레전트 스트리트 165

후루야, 다께루

미국 02138 메사추세츠주 캠브리지 룸 603 피보디 테라스 24

탕, 평평

미국 02138 메사추세츠주 캠브리지 아파트먼트2 마운트 어번 스트리트 115

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 104 항

(54) 유기 화합물의 플루오르화

(57) 요약

유기 화합물을 플루오르화시키는 방법이 본 명세서에서 기술된다.

(30) 우선권주장

61/143,441	2009년01월09일	미국(US)
61/167,018	2009년04월06일	미국(US)
61/177,907	2009년05월13일	미국(US)

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

유기 화합물을 플루오르화시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 유기 화합물을 플루오르화시키고, 따라서 플루오르화된 유기 화합물을 제공할 만큼 충분한 조건 하에, 오르가노스탄난 (organostannane), 붕소 치환기 또는 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물, 은-포함 화합물, 그리고 플루오르화제를 제공하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 2

청구항 1에 있어서, 유기 화합물은 위치특이적으로 플루오르화되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 3

청구항 1에 있어서, 유기 화합물은 아릴 기를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 4

청구항 3에 있어서, 아릴 기는 전자-부족 아릴 기, 전자-풍부 아릴 기, 전자-중성 아릴 기 또는 오르토, 오르토-이중치환된 아릴 기인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 5

청구항 3에 있어서, 아릴 기는 헤테로아릴 기 (가령, 융합된 이중환상 기)인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 6

청구항 5에 있어서, 헤테로아릴 기는 인돌 또는 퀴놀린인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 7

청구항 1에 있어서, 유기 화합물은 비닐 기 (가령, 치환된 또는 치환되지 않은 비닐 기)를 포함하고, 여기서 오르가노스탄난, 붕소 치환기 또는 실란 치환기가 상기 비닐 기에 부착되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 8

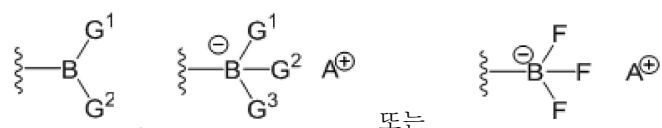
청구항 1에 있어서, 유기 화합물은 오르가노스탄난을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 9

청구항 8에 있어서, 오르가노스탄난은 트리알킬틴 모이어티 (가령, 트리부틸틴 또는 트리메틸틴 모이어티)를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 10

청구항 1에 있어서, 유기 화합물은 붕소 치환기, 예를 들면, 하기 화학식의 기를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:



여기서  $\text{G}^1$ ,  $\text{G}^2$ 와  $\text{G}^3$ 은 독립적으로,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}$ , 또는  $-\text{R}$ 이고;

각각의  $\text{R}$ 은, 독립적으로, 선택적으로 치환된 지방족, 선택적으로 치환된 헤테로지방족, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고,

또는  $\text{G}^1$ 과  $\text{G}^2$ 는 결합되어 B에 직접적으로 부착된 적어도 하나의 O 원자를 보유하는 선택적으로 치환된 5- 내지 8-원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 탄소 원자 및 선택적으로, N, S, 그리고 O로 구성된 군에서 독립적

으로 선택되는 하나 이상의 추가 헤테로원자로 구성되고; 그리고

여기서  $A^E$  는 금속 양이온 또는 암모늄이다.

#### 청구항 11

청구항 10에 있어서,  $G^1$ 과  $G^2$ 는 둘 모두 -OH인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 12

청구항 10에 있어서,  $G^1$ ,  $G^2$ 와  $G^3$ 은 모두 -OH인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 13

청구항 1에 있어서, 유기 화합물은 실란 치환기를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 14

청구항 13에 있어서, 실란 치환기는 트리알콕시실란 (가령, 트리메톡시실란 또는 트리에톡시실란)인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 15

청구항 13에 있어서, 실란 치환기는 트리히드록시실란인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 16

청구항 1에 있어서, 유기 화합물은 하나 이상의 기능기 (가령, 알코올, 알데히드, 에스테르, 케톤, 알콕시 기, 시아노 기, 아민, 아마이드, 또는 N-산화물)를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 17

청구항 16에 있어서, 기능기는 보호되지 않는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 18

청구항 1에 있어서, 유기 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 19

청구항 1에 있어서, 유기 화합물은 3-디옥시-3-(트리부틸스탄닐)에스트론, 6-디옥시-6-(트리부틸스탄닐)- $\delta$ -토코페롤, 10-(트리부틸스탄닐)캄프토테신, 6-디메톡시-6-(트리부틸스탄닐)퀴닌, 4'-(트리부틸스탄닐)플라바논, 4-(트리부틸스탄닐)마쿨로신, 3-(트리부틸스탄닐)- $\beta$ -에스트라디올- $\beta$ -헵타-벤조일-락토오스, N-Boc-4-(트리부틸스탄닐)-L-페닐알라닐-L-페닐알라닌 메틸 에스테르, (트리부틸스탄닐)에제티미브, (트리부틸스탄닐)DOPA, 그리고 트리부틸스탄닐 리파마이신 S 유도체인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 20

청구항 1에 있어서, 플루오르화된 유기 화합물은 3-디옥시-3-플루오르에스트론, 6-디옥시-6-플루오르- $\delta$ -토코페롤, 10-플루오르캄프토테신, 6-디메톡시-6-플루오르퀴닌, 4'-(플루오르)플라바논, 4-(플루오르)마쿨로신, 3-(플루오르)- $\beta$ -에스트라디올- $\beta$ -헵타-벤조일-락토오스, N-Boc-4-(플루오르)-L-페닐알라닐-L-페닐알라닌 메틸 에스테르, (14-플루오르)에제티미브, (5-플루오르)DOPA, 그리고 플루오르화된 리파마이신 S 유도체인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 21

청구항 8에 있어서, 오르가노스탄난의 선구물질을 주석-포함 시약과 반응시켜 오르가노스탄난을 제공하는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 22

청구항 21에 있어서, 오르가노스탄난의 선구물질은 할로젠 치환기 (가령, 브롬 또는 요오드), Grignard 치환기, 트리플레이트 치환기, 노나플레이트 치환기 또는 디아조늄 치환기를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 23

청구항 10에 있어서, 유기 화합물의 선구물질을 붕소-포함 시약과 반응시켜 붕소 치환기를 포함하는 유기 화합물을 제공하는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 24

청구항 23에 있어서, 선구물질은 할로젠 치환기를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 25

청구항 23에 있어서, 선구물질은 비활성화된 C-H 결합, 예를 들면, 방향족, 알케닐 또는 알키닐 C-H 결합에서 보릴화(borylation)되는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 26

청구항 13에 있어서, 유기 화합물의 선구물질을 실리콘-포함 시약과 반응시켜 실란 치환기를 포함하는 화합물을 제공하는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 27

청구항 26에 있어서, 선구물질은 Grignard 치환기 ( $-Mg-X$ , 여기서 X는 할로젠)를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 28

청구항 26에 있어서, 선구물질은 할로젠 치환기를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 29

청구항 26에 있어서, 선구물질은 트리플릴 치환기를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 30

청구항 1에 있어서, 유기 화합물은 제약학적으로 허용되는 화합물에 선구물질인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 31

청구항 1에 있어서, 은-포함 화합물은 은 복합체인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 32

청구항 1에 있어서, 은-포함 화합물은 은 염, 예를 들면, 은(I) 염인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 33

청구항 32에 있어서, 은(I) 염은 은(I) 플루오르화물, 은(I) 아세테이트, 은(I) 테트라플루오르붕산염, 은(I) 과염소산염, 은(I) 질산염, 은(I) 탄산염, 은(I) 시안화물, 은(I) 벤조산염, 은(I) 트리플레이트, 은(I) 헥사플루오르인산염, 은(I) 헥사플루오르안티몬산염, 은(I) 산화물, 은(I) 아질산염, 그리고 은(I) 인산염으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 34

청구항 33에 있어서, 은(I) 염은 은(I) 트리플레이트인 것을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 35

청구항 33에 있어서, 은(I) 염은 은(I) 산화물인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 36

청구항 1에 있어서, 반응물은 유기 화합물에 비하여 대략 5 내지 대략 0.01 몰 당량의 은-포함 화합물 (가령, 대략 3 당량의 은-포함 화합물, 대략 2 당량의 은-포함 화합물 또는 대략 1 당량의 은-포함 화합물)을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 37

청구항 1에 있어서, 반응물은 유기 화합물에 비하여 촉매량의 은-포함 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 38

청구항 1에 있어서, 반응물은 대략 1 당량 미만의 은-포함 화합물, 예를 들면, 대략 90%, 대략 80%, 대략 70%, 대략 60%, 대략 50 mol%, 대략 40 mol%, 대략 30 mol%, 대략 20 mol% 또는 대략 10 mol%의 은-포함 화합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 39

청구항 1에 있어서, 반응물은 대략 10 mol% 미만의 은-포함 화합물 (가령, 대략 9%, 대략 8%, 대략 7%, 대략 6%, 대략 5%, 대략 4%, 대략 3%, 대략 2%, 대략 1%, 또는 그 미만)을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 40

청구항 1에 있어서, 플루오르화제는  $^{18}\text{F}$  또는  $^{19}\text{F}$ 를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 41

청구항 1에 있어서, 플루오르화제는 친전자성 플루오르화제인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 42

청구항 1에 있어서, 플루오르화제는 *N*-플루오르피리디늄 트리플레이트, *N*-플루오르-2,4,6-트리메틸피리디늄 트리플레이트, *N*-플루오르-2,4,6-트리메틸피리디늄 테트라플루오르붕산염, *N*-플루오르-2,6-디클로로피리디늄 테트라플루오르붕산염, *N*-플루오르-2,6-디클로로피리디늄 트리플레이트, *N*-플루오르피리디늄 피리딘 헵타플루오르이붕산염, *N*-플루오르피리디늄 테트라플루오르붕산염, *N*-플루오르피리디늄 트리플레이트, *N*-플루오르아릴설폰이미드, *N*-클로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌이암모늄 비스(테트라플루오르붕산염) (Selectfluor®), *N*-클로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌이암모늄 비스(헥사플루오르인산염), 그리고  $\text{XeF}_2$ 로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 43

청구항 42에 있어서, 플루오르화제는 *N*-클로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌이암모늄 비스(테트라플루오르붕산염) (Selectfluor®)인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 44

청구항 42에 있어서, 플루오르화제는 *N*-클로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌이암모늄 비스(헥사플루오르인산염)인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 45

청구항 1에 있어서, 반응물은 용매를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 46

청구항 45에 있어서, 용매는 극성 비양자성 용매인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 47

청구항 46에 있어서, 용매는 아세톤인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 48

청구항 45에 있어서, 용매는 극성 양자성 용매인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 49

청구항 48에 있어서, 용매는 메탄올인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 50

청구항 1에 있어서, 반응물은 시약을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 51

청구항 50에 있어서, 시약은 산인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 52

청구항 50에 있어서, 시약은 염기인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 53

청구항 52에 있어서, 염기는 무기 염기 (가령, NaOH, KOH, BaO, MgO, NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 또는 Ba(OH)<sub>2</sub>)인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 54

청구항 53에 있어서, 무기 염기는 NaHCO<sub>3</sub>인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 55

청구항 52에 있어서, 시약은 유기 염기 (가령, 2,6-루티딘)인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 56

청구항 52에 있어서, 반응물은 유기 화합물에 비하여 대략 5 내지 대략 0.01 몰 당량 (가령, 대략 2.0 당량, 대략 1.5 당량, 대략 1.2 당량, 대략 1.0 당량, 또는 대략 0.5 당량)의 염기를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 57

청구항 1에 있어서, 반응물은 두 번째 시약을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 58

청구항 57에 있어서, 두 번째 시약은 염인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 59

청구항 58에 있어서, 염은 나트륨 트리플레이트인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 60

청구항 59에 있어서, 두 번째 시약은 은-Ar 화합물과 대략 1:1 몰 비율의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 61

청구항 59에 있어서, 두 번째 시약은 은-Ar 화합물과 대략 1:2 몰 비율의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는

방법.

#### 청구항 62

청구항 1에 있어서, 반응은 1 단계에서 진행되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 63

청구항 1에 있어서, 반응은 2 단계에서 진행되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 64

청구항 1에 있어서, 반응은 중간물질을 통해 진행되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 65

청구항 64에 있어서, 중간물질은 분리되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 66

청구항 1에 있어서, 반응은 불활성 공기를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 67

청구항 1에 있어서, 반응은 무수성 조건 하에 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 68

청구항 1에 있어서, 반응은 주위 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 69

청구항 1에 있어서, 반응은 가열되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 70

청구항 1에 있어서, 반응은 냉각되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 71

청구항 1에 있어서, 유기 화합물은 고형 지지체 상에 고정되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 72

청구항 1에 있어서, 플루오르화는 플루오르화된 유기 화합물의 합성에서 후기 단계에서 일어나는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 73

청구항 1에 있어서, 플루오르화는 플루오르화된 유기 화합물의 합성에서 최종 단계인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 74

청구항 73에 있어서, 유기 화합물은 다단계 합성을 이용하여 만들어지는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 75

청구항 1에 있어서, 반응 혼합물로부터 플루오르화된 유기 화합물의 정제를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 76

청구항 75에 있어서, 정제는 실리카 겔에서 칼럼 크로마토그래피 또는 예비 박층 크로마토그래피에 의해 달성되는 것을 특징으로 하는 방법.



#### 청구항 77

청구항 1에 있어서, 은-포함 화합물 및 플루오르화제가 오르가노스탄난, 붕소 치환기 또는 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물에 첨가되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 78

청구항 1에 있어서, 은-포함 화합물 및 추가 시약 (가령, 염기)이 오르가노스탄난, 붕소 치환기 또는 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물에 첨가되고, 중간 산물이 생산되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 79

청구항 78에 있어서, 중간물질은 분리되고, 그리고 여기에 플루오르화제 및 은-포함 화합물이 첨가되어 플루오르화된 유기 화합물이 형성되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 80

청구항 1에 있어서, 반응은 촉매성 (가령, 이러한 반응은 유기 화합물에 비하여 촉매량의 은-포함 화합물을 포함한다)인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 81

청구항 1에 있어서, 유기 화합물로부터 플루오르화된 유기 화합물의 수율은 적어도 대략 60% (가령, 적어도 대략 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 82

청구항 1에 있어서, 플루오르화된 유기 화합물은  $^{19}\text{F}$ 를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 83

청구항 1에 있어서, 플루오르화된 유기 화합물은  $^{18}\text{F}$ 를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 84

청구항 1에 있어서, 플루오르화된 유기 화합물은 조영제인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 85

청구항 84에 있어서, 플루오르화된 유기 화합물은 PET 조영제인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 86

청구항 1에 있어서, 플루오르화된 유기 화합물은 제약학적으로 허용되는 화합물인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 87

청구항 1에 있어서, 플루오르화된 유기 화합물은 3-디옥시-3-플루오르에스트론, 6-디옥시-6-플루오르- $\delta$ -토코페롤, 10-플루오르캄프토테신, 6-디메톡시-6-플루오르퀴닌, 4'-(플루오르)플라바논, 4-(플루오르)마쿨로신, 3-(플루오르)- $\beta$ -에스트라디올- $\beta$ -헵타-벤조일-락토오스, (14-플루오르)에제티미브, (5-플루오르)DOPA, 또는 플루오르화된 리파마이신 S 유도체인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 88

유기 화합물을 플루오르화시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 아릴스탄난을 플루오르화시키는데 충분한 조건 하에, 은(I) 트리플레이트, 아릴스탄난, 염기, 추가 시약, 그리고 *N*-클로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌아민모늄 비스(헥사플루오르인산염)을 결합시켜 플루오르화된 유기 화합물을 제공하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 89

유기 화합물을 플루오르화시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 유기 화합물을 플루오르화시키는데 충분한 조건 하에, 은(I) 트리플레이트, 붕소 치환기를 포함하는 유기 화합물, 염기, 추가 시약, 그리고 *N*-클로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌아민모늄 비스(테트라플루오르보산염)을 결합시켜 플루오르화된 유기 화합물을 제공하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 90

유기 화합물을 플루오르화시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 유기 화합물을 플루오르화시키는데 충분한 조건 하에, 은(I) 산화물, 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물, 염기 및 *N*-클로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌아민모늄 비스(테트라플루오르보산염)을 결합시켜 플루오르화된 유기 화합물을 제공하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 91

은-포함 화합물, 오르가노스탄난, 붕소 치환기 또는 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물, 그리고 플루오르화제를 포함하는 반응 혼합물.

#### 청구항 92

3-디옥시-3-(트리부틸스탄닐)에스트론, 6-디옥시-6-(트리부틸스탄닐)- $\delta$ -토코페롤, 10-(트리부틸스탄닐)캄프토테신, 6-디메톡시-6-(트리부틸스탄닐)퀴닌, 4'-(트리부틸스탄닐)플라바논, 4-(트리부틸스탄닐)마쿨로신, 3-(트리부틸스탄닐)- $\beta$ -에스트라디올- $\beta$ -헵타-벤조일-락토오스, (트리부틸스탄닐)에제티미브, (트리부틸스탄닐)DOPA, 그리고 트리부틸스탄닐 리파마이신 S 유도체로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

#### 청구항 93

3-디옥시-3-플루오르에스트론, 6-디옥시-6-플루오르- $\delta$ -토코페롤, 10-플루오르캄프토테신, 6-디메톡시-6-플루오르퀴닌, 4'-(플루오르)플라바논, 4-(플루오르)마쿨로신, 3-(플루오르)- $\beta$ -에스트라디올- $\beta$ -헵타-벤조일-락토오스, (14-플루오르)에제티미브, (5-플루오르)DOPA, 그리고 플루오르화된 리파마이신 S 유도체로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

#### 청구항 94

3-디옥시-3-플루오르에스트론 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물.

#### 청구항 95

6-디옥시-6-플루오르- $\delta$ -토코페롤 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물.

#### 청구항 96

10-플루오르캄프토테신 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물.

#### 청구항 97

6-디메톡시-6-플루오르퀴닌 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물.

#### 청구항 98

4'-(플루오르)플라바논 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물.

#### 청구항 99

4-(플루오르)마쿨로신 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물.

#### 청구항 100

3-(플루오르)- $\beta$ -에스트라디올- $\beta$ -헵타-벤조일-락토오스 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물.

#### 청구항 101

(14-플루오르)에제티미브 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물.

#### 청구항 102

(5-플루오르)DOPA 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물.

#### 청구항 103

플루오르화된 리파마이신 S 유도체 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물.

#### 청구항 104

은-포함 화합물, 오르가노스탄난, 붕소 치환기 또는 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물, 그리고 플루오르화제를 포함하는 키트.

### 명세서

#### 기술분야

- [0001] 관련된 출원
- [0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에, U.S. 가출원: 2008년 11월 20일 제출된 USSN 61/116,345; 2009년 1월 9일 제출된 USSN 61/143,441; 2009년 4월 6일 제출된 USSN 61/167,018; 그리고 2009년 5월 13일 제출된 USSN 61/177,907에 우선권을 주장하고, 이들 각각은 본 발명에 참조로서 편입된다.
- [0003] 본 발명의 기술분야
- [0004] 본 발명은 은-포함 화합물 및 플루오르화제를 이용하여 유기 화합물을 플루오르화시키는 방법에 관계한다.

#### 배경기술

- [0005] 본 발명의 배경기술
- [0006] 기능화된 아릴 플루오르화물은 부분적으로, 그들의 긍정적인 약리학적 특성, 예를 들면, 증가된 물질대사 안정성 (metabolic stability)으로 인하여 약제와 농약으로서 이용된다 (참조: Muller *et al.*, *Science* **2007**, *317*, 1881-1886; Kirk *et al.*, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *41*, 443-470; 그리고 Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 570-589). 아릴 플루오르화물은 또한, [<sup>18</sup>F] 동위원소를 이용한 양전자 방출 단층촬영기 (positron emission tomography)에서 추적자로서 이용된다 (Lasne, *et al.* In *Contrast Agents II*, 2002; Vol. 222, pp 201-258). 플루오르는 모든 원소 중에서 최대 전기음성도 (electronegativity), 최대 산화 전위 (oxidation potential), 그리고 최소 음이온 반지름 (anionic radius)을 갖고, 이들 각각은 다른 탄소-헥테로원자 결합 형성과 비교할 때, 탄소-플루오르 결합 형성을 어렵게 한다 (참조: Chambers, R.D., *Fluorine Organic chemistry*. Oxford: New York, 2004; 그리고 Furuya *et al.* *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2008**, *11*, 803-819).

#### 발명의 내용

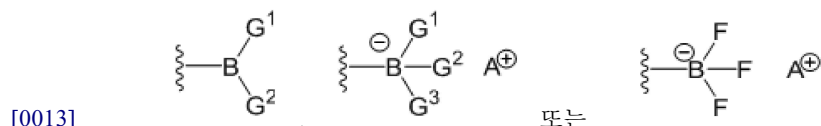
##### 해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 요약
- [0008] 본 명세서에서는 유기 화합물을 플루오르화시키는 신규한 방법이 기술된다.
- [0009] 한 측면에서, 본 발명은 유기 화합물을 플루오르화시키는 방법에 관계하고, 상기 방법은 유기 화합물을 플루오르화시키고, 따라서 플루오르화된 유기 화합물을 제공할 만큼 충분한 조건 하에, 오르가노스탄난 (organostannane), 붕소 치환기 또는 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물, 은-포함 화합물, 그리고 플루오르화제를 제공하는 단계를 포함한다.
- [0010] 일부 구체예에서, 유기 화합물은 위치특이적으로 플루오르화된다. 일부 구체예에서, 유기 화합물은 아릴 기를

포함한다. 일부 구체예에서, 아릴 기는 전자-부족 아릴 기, 전자-풍부 아릴 기, 전자-중성 아릴 기 또는 오르토, 오르토-이중치환된 아릴 기일 수 있다. 일부 구체예에서, 아릴 기는 헤테로아릴 기 (가령, 융합된 이중 환상 기)이다. 일부 구체예에서, 헤테로아릴 기는 인돌 또는 퀴놀린이다. 일부 구체예에서, 유기 화합물은 비닐 기 (가령, 치환된 또는 치환되지 않은 비닐 기)를 포함하고, 여기서 오르가노스탄난, 붕소 치환기 또는 실란 치환기가 상기 비닐 기에 부착된다.

[0011] 일부 구체예에서, 유기 화합물은 오르가노스탄난을 포함한다. 일부 구체예에서, 오르가노스탄난은 트리알킬틴 모이어티 (가령, 트리부틸틴 또는 트리메틸틴 모이어티)를 포함한다.

[0012] 일부 구체예에서, 유기 화합물은 붕소 치환기, 예를 들면, 하기 화학식의 기를 포함한다:



[0014] 여기서  $G^1$ ,  $G^2$ 와  $G^3$ 은 독립적으로, -OH, -OR, 또는 -R이고;

[0015] 각각의 R은, 독립적으로, 선택적으로 치환된 지방족, 선택적으로 치환된 헤테로지방족, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고,

[0016] 또는  $G^1$ 과  $G^2$ 는 결합되어 B에 직접적으로 부착된 적어도 하나의 O 원자를 보유하는 선택적으로 치환된 5- 내지 8-원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 탄소 원자 및 선택적으로, N, S, 그리고 O로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 추가 헤테로원자로 구성되고; 그리고

[0017] 여기서  $A^{\oplus}$ 는 금속 양이온 또는 암모늄이다.

[0018] 일부 구체예에서,  $G^1$ 과  $G^2$ 는 둘 모두 -OH이다.

[0019] 일부 구체예에서,  $G^1$ ,  $G^2$ 와  $G^3$ 은 모두 -OH이다.

[0020] 일부 구체예에서, 유기 화합물은 실란 치환기를 포함한다. 일부 구체예에서, 실란 치환기는 트리알콕시실란 (가령, 트리메톡시실란 또는 트리에톡시실란)이다. 일부 구체예에서, 실란 치환기는 트리히드록시실란이다.

[0021] 일부 구체예에서, 유기 화합물은 하나 이상의 기능기 (가령, 알코올, 알데히드, 에스테르, 케톤, 알콕시 기, 시아노 기, 아민, 아마이드, 또는 N-산화물)를 포함한다. 일부 구체예에서, 기능기는 보호되지 않는다. 일부 구체예에서, 유기 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 포함한다.

[0022] 일부 구체예에서, 유기 화합물은 3-디옥시-3-(트리부틸스탄닐)에스트론, 6-디옥시-6-(트리부틸스탄닐)- $\delta$ -토코페롤, 10-(트리부틸스탄닐)캄프토테신, 6-디메톡시-6-(트리부틸스탄닐)퀴닌, 4'-(트리부틸스탄닐)플라바논, 4-(트리부틸스탄닐)마쿨로신, 3-(트리부틸스탄닐)- $\beta$ -에스트라디올- $\beta$ -헵타-벤조일-락토오스, N-Boc-4-(트리부틸스탄닐)-L-페닐알라닌-L-페닐알라닌 메틸 에스테르, (트리부틸스탄닐)에제티미브, (트리부틸스탄닐)DOPA 또는 트리부틸스탄닐 리파마이신 S 유도체이다.

[0023] 일부 구체예에서, 플루오르화된 유기 화합물은 3-디옥시-3-플루오르에스트론, 6-디옥시-6-플루오르- $\delta$ -토코페롤, 10-플루오르캄프토테신, 6-디메톡시-6-플루오르퀴닌, 4'-(플루오르)플라바논, 4-(플루오르)마쿨로신, 3-(플루오르)- $\beta$ -에스트라디올- $\beta$ -헵타-벤조일-락토오스, N-Boc-4-(플루오르)-L-페닐알라닌-L-페닐알라닌 메틸 에스테르, 4-(플루오르)-류-엔케팔린, (14-플루오르)에제티미브, (5-플루오르)DOPA, 그리고 플루오르화된 리파마이신 S 유도체이다.

[0024] 예로써, 유기 화합물이 오르가노스탄난인 일부 구체예에서, 상기 방법은 오르가노스탄난의 선구물질을 주석-포함 시약과 반응시켜 오르가노스탄난을 제공하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 오르가노스탄난의 선구물질은 할로겐 치환기 (가령, 브롬 또는 요오드), Grignard 치환기, 트리플레이트 치환기, 노나플레이트 치환기 또는 디아조늄 치환기를 포함한다.

[0025] 예로써, 유기 화합물이 붕소 치환기를 포함하는 일부 구체예에서, 상기 방법은 유기 화합물의 선구물질을 붕소-포함 시약과 반응시켜 붕소 치환기를 포함하는 유기 화합물을 제공하는 단계를 더욱 포함한다. 일부

구체예에서, 상기 선구물질은 할로젠 치환기를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 선구물질은 비활성화된 C-H 결합, 예를 들면, 방향족, 알케닐 또는 알킬 C-H 결합에서 보릴화(borylation)된다.

[0026] 예로써, 유기 화합물이 실란 치환기를 포함하는 일부 구체예에서, 상기 방법은 유기 화합물의 선구물질을 실리 콘-포함 시약과 반응시켜 실란 치환기를 포함하는 화합물을 제공하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 선구물질은 Grignard 치환기 ( $-Mg-X$ , 여기서  $X$ 는 할로젠)를 포함한다. 일부 구체예에서, 선구물질은 할로젠 치환기를 포함한다. 일부 구체예에서, 선구물질은 트리플릴 치환기를 포함한다.

[0027] 일부 구체예에서, 유기 화합물은 제약학적으로 허용되는 화합물에 선구물질이다.

[0028] 일부 구체예에서, 은-포함 화합물은 은 복합체이다. 일부 구체예에서, 은-포함 화합물은 은 염, 예를 들면, 은(I) 염이다. 일부 구체예에서, 은(I) 염은 은(I) 플루오르화물, 은(I) 아세테이트, 은(I) 테트라플루오르붕산염, 은(I) 과염소산염, 은(I) 질산염, 은(I) 탄산염, 은(I) 시안화물, 은(I) 벤조산염, 은(I) 트리플레이트, 은(I) 헥사플루오르인산염, 은(I) 헥사플루오르안티몬산염, 은(I) 산화물, 은(I) 아질산염, 그리고 은(I) 인산염으로 구성된 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 은(I) 염은 은(I) 트리플레이트이다. 일부 구체예에서, 은(I) 염은 은(I) 산화물이다.

[0029] 일부 구체예에서, 반응물은 유기 화합물에 비하여 대략 5 내지 대략 0.01 몰 당량의 은-포함 화합물 (가령, 대략 3 당량의 은-포함 화합물, 대략 2 당량의 은-포함 화합물 또는 대략 1 당량의 은-포함 화합물)을 포함한다. 일부 구체예에서, 반응물은 유기 화합물에 비하여 촉매량의 은-포함 화합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 반응물은 대략 1 당량 미만의 은-포함 화합물, 예를 들면, 대략 90%, 대략 80%, 대략 70%, 대략 60%, 대략 50 mol%, 대략 40 mol%, 대략 30 mol%, 대략 20 mol% 또는 대략 10 mol%의 은-포함 화합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 반응물은 대략 10 mol% 미만의 은-포함 화합물 (가령, 대략 9%, 대략 8%, 대략 7%, 대략 6%, 대략 5%, 대략 4%, 대략 3%, 대략 2%, 대략 1%, 또는 그 미만)을 포함한다.

[0030] 일부 구체예에서, 플루오르화제는  $^{18}F$  또는  $^{19}F$ 를 포함한다. 일부 구체예에서, 플루오르화제는 친전자성 플루오르 화제이다. 일부 구체예에서, 플루오르화제는 *N*-플루오르피리디늄 트리플레이트, *N*-플루오르-2,4,6-트리메틸피리 디늄 트리플레이트, *N*-플루오르-2,4,6-트리메틸피리디늄 테트라플루오르붕산염, *N*-플루오르-2,6-디클로로피리디 늄 테트라플루오르붕산염, *N*-플루오르-2,6-디클로로피리디늄 트리플레이트, *N*-플루오르피리디늄 피리딘 헵타플 루오르이붕산염, *N*-플루오르피리디늄 테트라플루오르붕산염, *N*-플루오르피리디늄 트리플레이트, *N*-플루오르아릴 설펜이미드, *N*-클로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌이암모늄 비스(테트라플루오르붕산염) (Selectfluor<sup>®</sup>), *N*-클 로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌이암모늄 비스(헥사플루오르인산염), 그리고  $XeF_2$ 로 구성된 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 플루오르화제는 *N*-클로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌이암모늄 비스(테트라플루오르붕산염) (Selectfluor<sup>®</sup>)이다. 일부 구체예에서, 플루오르화제는 *N*-클로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌이암모늄 비스(헥 사플루오르인산염)이다.

[0031] 일부 구체예에서, 반응물은 용매를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 용매는 극성 비양자성 용매 (가령, 아세톤)이다. 일부 구체예에서, 용매는 극성 양자성 용매 (가령, 메탄올)이다. 일부 구체예에서, 반응물은 시약을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 시약은 산이다. 일부 구체예에서, 시약은 염기이다. 일부 구체예에서, 시 약은 무기 염기 (가령, NaOH, KOH, BaO, MgO,  $NaHCO_3$ ,  $KHCO_3$ ,  $Na_2CO_3$  또는  $Ba(OH)_2$ )이다. 일부 구체예에서, 무기 염기는  $NaHCO_3$ 이다. 일부 구체예에서, 시약은 유기 염기 (가령, 2,6-루티딘)이다. 일부 구체예에서, 반응물은 유기 화합물에 비하여 대략 5 내지 대략 0.01 몰 당량 (가령, 대략 2.0 당량, 대략 1.5 당량, 대략 1.2 당량, 대략 1.0 당량, 또는 대략 0.5 당량)의 염기를 포함한다. 일부 구체예에서, 반응물은 두 번째 시약을 포함한다. 일부 구체예에서, 두 번째 시약은 염 (가령, 나트륨 트리플레이트)이다. 일부 구체예에서, 두 번째 시약은 은-Ar 화합물과 대략 1:1 몰 비율의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 두 번째 시약은 은-Ar 화합물과 대략 1:2 몰 비율의 양으로 존재한다.

[0032] 일부 구체예에서, 반응은 1 단계에서 진행된다. 일부 구체예에서, 반응은 2 단계에서 진행된다. 일부 구체예에 서, 반응은 중간물질을 통해 진행된다. 일부 구체예에서, 중간물질은 분리된다.

[0033] 일부 구체예에서, 반응은 불활성 공기를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 반응은 무수성 조건 하에 수행된다. 일부 구체예에서, 반응은 주위 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 반응은 가열된다. 일부 구체예에서, 반응 은 냉각된다. 일부 구체예에서, 유기 화합물은 고형 지지체 상에 고정된다. 일부 구체예에서, 플루오르화는 플 루오르화된 유기 화합물의 합성에서 후기 단계에서 일어난다. 일부 구체예에서, 플루오르화는 플루오르화된 유

기 화합물의 합성에서 최종 단계이다 (가령, 여기서 유기 화합물은 다단계 합성을 이용하여 만들어짐).

- [0034] 일부 구체예에서, 상기 방법은 예로써, 실리카 겔에서 칼럼 크로마토그래피 또는 예비 박층 크로마토그래피에 의해, 반응 혼합물로부터 플루오르화된 유기 화합물의 정제 (가령, 플루오르화된 유기 화합물, 예를 들면, 주석 포함 산물, 붕소 포함 산물 또는 실리콘 포함 산물로부터 하나 이상의 불순물을 제거)를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 은-포함 화합물 및 플루오르화제가 오르가노스탄난, 붕소 치환기 또는 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물에 첨가된다.
- [0035] 일부 구체예에서, 은-포함 화합물 및 추가 시약 (가령, 염기)이 오르가노스탄난, 붕소 치환기 또는 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물에 첨가되고, 중간 산물이 생산된다. 일부 구체예에서, 중간물질은 분리되고, 그리고 여기에 플루오르화제 및 은-포함 화합물이 첨가되어 플루오르화된 유기 화합물이 형성된다.
- [0036] 일부 구체예에서, 반응은 촉매성이다, 예를 들면, 반응은 유기 화합물에 비하여 촉매량의 은-포함 화합물을 포함한다.
- [0037] 일부 구체예에서, 유기 화합물로부터 플루오르화된 유기 화합물의 수율은 적어도 대략 60% (가령, 적어도 대략 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)이다. 일부 구체예에서, 플루오르화된 유기 화합물은 <sup>19</sup>F를 포함한다. 일부 구체예에서, 플루오르화된 유기 화합물은 <sup>18</sup>F를 포함한다. 일부 구체예에서, 플루오르화된 유기 화합물은 조영제, 예를 들면, PET 조영제이다. 일부 구체예에서, 플루오르화된 유기 화합물은 제약학적으로 허용되는 화합물이다. 일부 구체예에서, 플루오르화된 유기 화합물은 3-디옥시-3-플루오르에스트론, 6-디옥시-6-플루오르- $\delta$ -토코페롤, 10-플루오르캄프토테신 또는 6-디메톡시-6-플루오르퀴닌이다.
- [0038] 한 측면에서, 본 발명은 유기 화합물을 플루오르화시키는 방법에 관계하고, 상기 방법은 아틸스탄난을 플루오르화시키는데 충분한 조건 하에, 은(I) 트리플레이트, 아틸스탄난 및 *N*-클로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌아모늄 비스(헥사플루오르인산염)을 결합시켜 플루오르화된 유기 화합물을 제공하는 단계를 포함한다.
- [0039] 한 측면에서, 본 발명은 유기 화합물을 플루오르화시키는 방법에 관계하고, 상기 방법은 유기 화합물을 플루오르화시키는데 충분한 조건 하에, 은(I) 트리플레이트, 붕소 치환기를 포함하는 유기 화합물, 염기 및 *N*-클로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌아모늄 비스(테트라플루오르붕산염)을 결합시켜 플루오르화된 유기 화합물을 제공하는 단계를 포함한다.
- [0040] 한 측면에서, 본 발명은 유기 화합물을 플루오르화시키는 방법에 관계하고, 상기 방법은 유기 화합물을 플루오르화시키는데 충분한 조건 하에, 은(I) 산화물, 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물, 염기 및 *N*-클로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌아모늄 비스(테트라플루오르붕산염)을 결합시켜 플루오르화된 유기 화합물을 제공하는 단계를 포함한다.
- [0041] 한 측면에서, 본 발명은 은-포함 화합물, 오르가노스탄난, 붕소 치환기 또는 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물, 그리고 플루오르화제를 포함하는 반응 혼합물에 관계한다.
- [0042] 한 측면에서, 본 발명은 3-디옥시-3-(트리부틸스탄닐)에스트론, 6-디옥시-6-(트리부틸스탄닐)- $\delta$ -토코페롤, 10-(트리부틸스탄닐)캄프토테신, 6-디메톡시-6-(트리부틸스탄닐)퀴닌, 4'-(트리부틸스탄닐)플라바논, 4-(트리부틸스탄닐)마쿨로신, 3-(트리부틸스탄닐)- $\beta$ -에스트라디올- $\beta$ -헵타-벤조일-락토오스, N-Boc-4-(트리부틸스탄닐)-L-페닐알라닐-L-페닐알라닌 메틸 에스테르, (트리부틸스탄닐)에체티미브, (트리부틸스탄닐)DOPA, 그리고 트리부틸스탄닐 리파마이신 S 유도체로 구성된 군에서 선택되는 화합물에 관계한다.
- [0043] 한 측면에서, 본 발명은 3-디옥시-3-플루오르에스트론, 6-디옥시-6-플루오르- $\delta$ -토코페롤, 10-플루오르캄프토테신, 6-디메톡시-6-플루오르퀴닌, 4'-(플루오르)플라바논, 4-(플루오르)마쿨로신, 3-(플루오르)- $\beta$ -에스트라디올- $\beta$ -헵타-벤조일-락토오스, N-Boc-4-(플루오르)-L-페닐알라닐-L-페닐알라닌 메틸 에스테르, 4-(플루오르)-류-엔케팔린, (14-플루오르)에체티미브, (5-플루오르)DOPA, 그리고 플루오르화된 리파마이신 S 유도체로 구성된 군에서 선택되는 화합물에 관계한다.
- [0044] 한 측면에서, 본 발명은 3-디옥시-3-플루오르에스트론 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물에 관계한다.
- [0045] 한 측면에서, 본 발명은 6-디옥시-6-플루오르- $\delta$ -토코페롤 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물에 관계한다.
- [0046] 한 측면에서, 본 발명은 10-플루오르캄프토테신 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물에



관계한다.

- [0047] 한 측면에서, 본 발명은 6-디메톡시-6-플루오르퀴닌 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물에 관계한다.
- [0048] 한 측면에서, 본 발명은 4'-(플루오르)플라바논 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물에 관계한다.
- [0049] 한 측면에서, 본 발명은 4-(플루오르)마쿨로신 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물에 관계한다.
- [0050] 한 측면에서, 본 발명은 3-(플루오르)- $\beta$ -에스트라디올- $\beta$ -헵타-벤조일-락토오스 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물에 관계한다.
- [0051] 한 측면에서, 본 발명은 4-(플루오르)-류-엔케팔린 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물에 관계한다.
- [0052] 한 측면에서, 본 발명은 (14-플루오르)에제티미브 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물에 관계한다.
- [0053] 한 측면에서, 본 발명은 (5-플루오르)DOPA 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물에 관계한다.
- [0054] 한 측면에서, 본 발명은 플루오르화된 리파마이신 S 유도체 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약학적 조성물에 관계한다.
- [0055] 한 측면에서, 본 발명은 은-포함 화합물, 오르가노스탄난, 붕소 치환기 또는 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물, 그리고 플루오르화제를 포함하는 키트에 관계한다.
- [0056] 용어 “할로” 또는 “할로젠”은 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드의 임의의 라디칼을 지칭한다.
- [0057] 용어 “알킬”은 지정된 숫자의 탄소 원자를 보유하는, 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소 사슬을 지칭한다. 가령, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬은 이러한 기가 그 내부에 1 내지 12 (포괄적)개의 탄소 원자를 보유한다는 것을 지시한다. 용어 “할로알킬”은 하나 이상의 수소 원자가 할로로 치환되는 알킬을 지칭하고, 그리고 모든 수소가 할로로 치환되는 알킬 모이어티 (가령, 퍼플루오르알킬)를 포함한다. 용어 “아릴알킬” 또는 “아르알킬”은 알킬 수소 원자가 아릴 기로 치환되는 알킬 모이어티를 지칭한다. 아르알킬에는 하나 이상의 수소 원자가 아릴 기로 치환되는 기가 포함된다. “아릴알킬” 또는 “아르알킬”의 실례에는 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 9-플루오레닐, 벤즈히드릴, 그리고 트리틸 기가 포함된다.
- [0058] 용어 “알케닐”은 2-12개의 탄소 원자를 보유하고 하나 이상의 이중 결합을 갖는 선형 또는 분지된 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알케닐 기의 실례에는 알릴, 프로페닐, 2-부테닐, 3-헥세닐 및 3-옥테닐 기가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 이중 결합 탄소 중에서 하나는 선택적으로, 알케닐 치환기의 부착점일 수 있다. 용어 “알키닐”은 2-12개의 탄소 원자를 보유하고 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 것으로 특징되는 선형 또는 분지된 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알키닐 기의 실례에는 에티닐, 프로파르길, 그리고 3-헥시닐이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 삼중 결합 탄소 중의 하나는 선택적으로, 알키닐 치환기의 부착점일 수 있다.
- [0059] 용어 “알킬아미노”와 “디알킬아미노”는 각각, -NH(알킬)과 -NH(알킬)<sub>2</sub> 라디칼을 지칭한다. 용어 “아르알킬아미노”는 -NH(아르알킬) 라디칼을 지칭한다. 용어 알킬아미노알킬은 (알킬)NH-알킬- 라디칼을 지칭한다; 용어 디알킬아미노알킬은 (알킬)<sub>2</sub>N-알킬- 라디칼을 지칭한다. 용어 “알콕시”는 -O-알킬 라디칼을 지칭한다. 용어 “메르캅토”는 SH 라디칼을 지칭한다. 용어 “티오알콕시”는 -S-알킬 라디칼을 지칭한다. 용어 티오아릴옥시는 -S-아릴 라디칼을 지칭한다.
- [0060] 용어 “아릴”은 방향족 단일환상, 이중환상, 또는 삼중환상 탄화수소 고리 시스템을 지칭하고, 여기서 치환될 수 있는 임의의 고리 원자는 치환될 수 있다 (가령, 하나 이상의 치환기에 의해). 아릴 모이어티의 실례에는 페닐, 나프틸, 그리고 안트라세닐이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 아릴 모이어티는 또한, “헤테로아릴” 모이어티일 수 있다. 헤테로아릴은 단일환상이면 1-3개의 헤테로원자, 이중환상이면 1-6개의 헤테로원자, 또는 삼중환상이면 1-9개의 헤테로원자를 보유하는 방향족 단일환상, 이중환상, 또는 삼중환상 고리 시스템이고, 이들 헤테로원자는 O, N, 또는 S (가령, 탄소 원자 및 단일환상, 이중환상, 또는 삼중환상이면, 각각 N, O, 또는

S 중에서 1-3개, 1-6개, 또는 1-9개 헤테로원자)에서 선택된다. 임의의 고리 원자가 치환될 수 있다 (가령, 하나 이상의 치환기에 의해).

[0061] 본 명세서에서, 용어 “시클로알킬”에는 3개 내지 12개의 탄소를 보유하는 포화된 환상, 이중환상, 삼중환상, 또는 다중환상 탄화수소 기가 포함된다. 임의의 고리 원자가 치환될 수 있다 (가령, 하나 이상의 치환기에 의해). 시클로알킬 기는 융합된 고리를 보유할 수 있다. 융합된 고리는 공통의 탄소 원자를 공유하는 고리이다. 시클로알킬 모이어티의 실례에는 시클로프로필, 시클로헥실, 메틸시클로헥실, 아다만틸, 그리고 노르보르닐이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0062] 용어 “헤테로시클릴”은 단일환상이면 1-3개의 헤테로원자, 이중환상이면 1-6개의 헤테로원자, 또는 삼중환상이면 1-9개의 헤테로원자를 보유하는 비방향족 3-10-원 단일환상, 8-12-원 이중환상, 또는 11-14-원 삼중환상 고리 시스템을 지칭하고, 이들 헤테로원자는 O, N, 또는 S에서 선택된다 (가령, 탄소 원자 및 단일환상, 이중환상, 또는 삼중환상이면, 각각 N, O, 또는 S 중에서 1-3개, 1-6개, 또는 1-9개의 헤테로원자). 헤테로원자는 선택적으로, 헤테로시클릴 치환기의 부착점일 수 있다. 임의의 고리 원자가 치환될 수 있다 (가령, 하나 이상의 치환기에 의해). 헤테로시클릴 기는 융합된 고리를 보유할 수 있다. 융합된 고리는 공통의 탄소 원자를 공유하는 고리이다. 헤테로시클릴의 실례에는 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, 모르폴리노, 피롤리닐, 피리미디닐, 퀴놀리닐, 그리고 피롤리디닐이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0063] 용어 “시클로알케닐”은 5개 내지 12개의 탄소, 바람직하게는 5개 내지 8개의 탄소를 보유하는 부분적으로 불포화된, 비방향족, 환상, 이중환상, 삼중환상, 또는 다중환상 탄화수소 기를 지칭한다. 불포화된 탄소는 선택적으로, 시클로알케닐 치환기의 부착점일 수 있다. 임의의 고리 원자가 치환될 수 있다 (가령, 하나 이상의 치환기에 의해). 시클로알케닐 기는 융합된 고리를 보유할 수 있다. 융합된 고리는 공통의 탄소 원자를 공유하는 고리이다. 시클로알케닐 모이어티의 실례에는 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 또는 노르보르네닐이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0064] 용어 “헤테로시클로알케닐”은 단일환상이면 1-3개의 헤테로원자, 이중환상이면 1-6개의 헤테로원자, 또는 삼중환상이면 1-9개의 헤테로원자를 보유하는 부분적으로 포화된, 비방향족 5-10-원 단일환상, 8-12-원 이중환상, 또는 11-14-원 삼중환상 고리 시스템을 지칭하고, 이들 헤테로원자는 O, N, 또는 S에서 선택된다 (가령, 탄소 원자 및 단일환상, 이중환상, 또는 삼중환상이면, 각각 N, O, 또는 S 중에서 1-3개, 1-6개, 또는 1-9개의 헤테로원자). 불포화된 탄소 또는 헤테로원자는 선택적으로, 헤테로시클로알케닐 치환기의 부착점일 수 있다. 임의의 고리 원자가 치환될 수 있다 (가령, 하나 이상의 치환기에 의해). 헤테로시클로알케닐 기는 융합된 고리를 보유할 수 있다. 융합된 고리는 공통의 탄소 원자를 공유하는 고리이다. 헤테로시클로알케닐의 실례에는 테트라히드로피리디닐과 디히드로피라닐이 포함된다.

[0065] 본 명세서에서, 용어 “지방족” 또는 “지방족 기”는 직쇄 (즉, 비분지), 분지쇄, 또는 환상 (융합된, 가교, 그리고 스피로-융합된 다중환상 포함)이고, 그리고 완전하게 포화되거나, 또는 하나 이상의 불포화 단위를 보유하지만 방향족이 아닌 탄화수소 모이어티를 의미한다. 달리 명시되지 않으면, 지방족 기는 1-10개의 탄소 원자를 보유한다. 일부 구체예에서, 지방족 기는 1-8개의 탄소 원자, 1-7개의 탄소 원자, 1-6개의 탄소 원자, 1-5개의 탄소 원자, 1-4개의 탄소 원자, 1-3개의 탄소 원자, 또는 1-2개의 탄소 원자를 보유한다. 적절한 지방족 기에는 선형 또는 분지된, 알킬, 알케닐, 그리고 알키닐 기, 그리고 이들의 하이브리드, 예를 들면, (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0066] 본 명세서에서, 용어 “불포화된”은 모이어티가 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합을 갖는다는 것을 의미한다.

[0067] 용어 “치환기”는 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로시클릴, 헤테로시클로알케닐, 시클로알케닐, 아릴, 또는 헤테로아릴 기 상에서 상기 기의 임의의 원자에서 “치환된”기를 지칭한다. 임의의 원자가 치환될 수 있다. 적절한 치환기에는 알킬 (가령, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12 직쇄 또는 분지쇄 알킬), 시클로알킬, 할로알킬 (가령, 퍼플루오르알킬, 예를 들면, CF<sub>3</sub>), 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 헤테로시클릴, 알케닐, 알키닐, 시클로알케닐, 헤테로시클로알케닐, 알콕시, 할로알콕시 (가령, 퍼플루오르알콕시, 예를 들면, OCF<sub>3</sub>), 할로, 히드록시, 카르복시, 카르복실산염, 시아노, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, SO<sub>3</sub>H, 황산염, 인산염, 메틸렌디옥시 (-O-CH<sub>2</sub>-O- 여기서 산소는 인근 원자에 부착된다), 에틸렌디옥시, 옥소, 티옥소 (가령, C=S), 이미노 (알킬, 아릴, 아르알킬), S(O)<sub>n</sub>알킬 (여기서 n은 0-2), S(O)<sub>n</sub>아릴 (여기서 n은 0-2), S(O)<sub>n</sub>헤테로아릴 (여기서 n은 0-2), S(O)<sub>n</sub>헤테로시클릴 (여기서 n은 0-2), 아민 (모노-, 디-, 알킬, 시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴, 그리고 이들의 조합), 에스테르



(알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴), 아미드 (모노-, 디-, 알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴, 그리고 이들의 조합), 설포아미드 (모노-, 디-, 알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 그리고 이들의 조합)가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 한 측면에서, 기 상에서 치환기는 독립적으로, 전술된 치환기 중에서 임의의 한 가지, 또는 임의의 하위집합이다. 다른 측면에서, 치환기는 자체적으로, 상기 치환기 중에서 임의의 한 가지로 치환될 수 있다.

[0068] 본 발명의 하나 이상의 구체예의 상세는 하기에 첨부된 도면과 상세한 설명에서 기술된다. 본 발명의 다른 특징, 목적, 그리고 이점은 상세한 설명과 도면으로부터, 그리고 특허청구범위로부터 명백할 것이다.

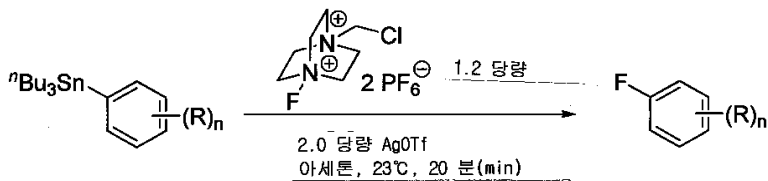
[0069] 초록, 기사, 정기 간행물, 간행물, 교과서, 논문, 인터넷 웹사이트, 데이터베이스, 특허, 특허 출원 및 특허 공보를 비롯한 인쇄, 전자, 컴퓨터 판독가능 저장 매체 또는 다른 형태인 지에 상관없이, 본 명세서에 인용된 모든 참고문헌은 본 발명에 순전히 참조로서 편입된다.

## 과제의 해결 수단

[0070] 상세한 설명

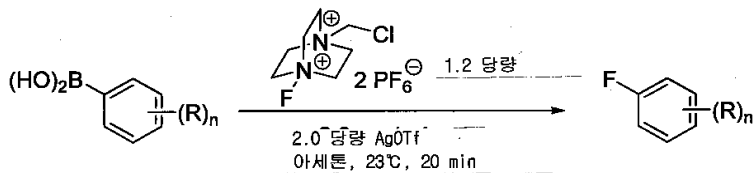
[0071] 본 명세서에서는 플루오르화된 유기 화합물을 만드는 방법을 기술한다. 오르가노스탄난, 붕소 치환기 또는 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물의 은-포함 화합물 및 플루오르화제와의 반응 시에, 상기 방법은 오르가노스탄난, 붕소 치환기 또는 실란 치환기가 플루오르 치환기로 치환되는 플루오르화된 유기 화합물을 제공한다 (가령, 반응식 1-5 참조). 일부 구체예에서, 유기 화합물은 위치특이적으로 플루오르화된다.

[0072] [반응식 1]



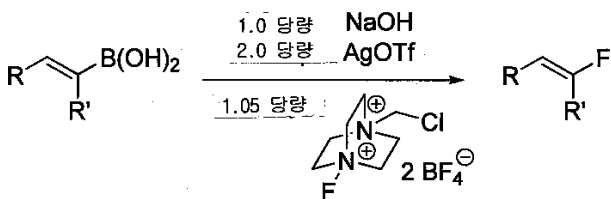
[0073]

[0074] [반응식 2]



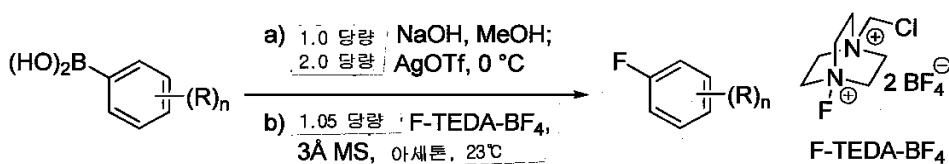
[0075]

[0076] [반응식 3]



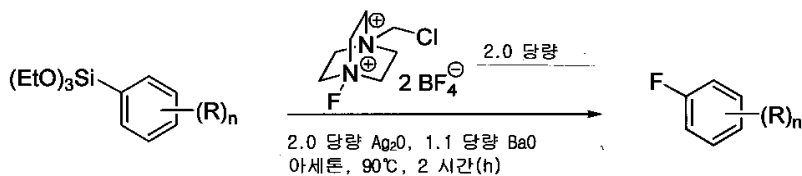
[0077]

[0078] [반응식 4]



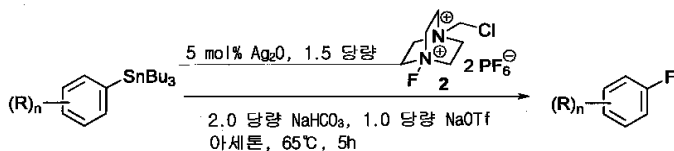
[0079]

[0080] [반응식 5]



[0081]

[0082] [반응식 6]



[0083]

[0084] 이들 반응식 1-6에서, R과 R' 는 치환기이고, 그리고 n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5일 수 있다. 예시적인 치환기에는 알킬 (가령, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12 직쇄 또는 분지쇄 알킬), 시클로알킬, 할로알킬 (가령, 퍼플루오르알킬, 예를 들면,  $\text{CF}_3$ ), 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 헤테로시클릴, 알케닐, 알키닐, 시클로알케닐, 헤테로시클로알케닐, 알콕시, 할로알콕시 (가령, 퍼플루오르알콕시, 예를 들면,  $\text{OCF}_3$ ), 할로, 히드록시, 카르복시, 카르복실산염, 시아노, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $\text{SO}_3\text{H}$ , 황산염, 인산염, 메틸렌디옥시 ( $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$  여기서 산소는 인근 원자에 부착된다), 에틸렌디옥시, 옥소, 티옥소 (가령,  $\text{C}=\text{S}$ ), 이미노 (알킬, 아릴, 아르알킬),  $\text{S}(\text{O})_n$ 알킬 (여기서 n은 0-2),  $\text{S}(\text{O})_n$  아릴 (여기서 n은 0-2),  $\text{S}(\text{O})_n$  헤테로아릴 (여기서 n은 0-2),  $\text{S}(\text{O})_n$  헤테로시클릴 (여기서 n은 0-2), 아민 (모노-, 디-, 알킬, 시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴, 그리고 이들의 조합), 에스테르 (알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴), 아마이드 (모노-, 디-, 알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴, 그리고 이들의 조합), 설펜아마이드 (모노-, 디-, 알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 그리고 이들의 조합)가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 이들 치환기는 독립적으로, 전술된 치환기 중에서 임의의 한 가지, 또는 임의의 하위 집합이다. 치환기는 자체적으로, 상기 치환기 중에서 임의의 한 가지로 치환될 수 있다. 일부 구체예에서, 2개의 R 기는 서로 합쳐 고리, 예를 들면, 아릴, 헤테로아릴, 시클릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 자체적으로, 상기 치환기 중에서 임의의 한 가지로 더욱 치환될 수 있다.

[0085] **유기 화합물**

[0086] 유기 화합물을 플루오르화시키는 방법이 본 명세서에서 기술된다. 유기 화합물은 소형 유기 분자 또는 대형 유기 분자일 수 있다. 소형 유기 분자에는 1000 g/mol 미만, 900 g/mol 미만, 800 g/mol 미만, 700 g/mol 미만, 600 g/mol 미만, 500 g/mol 미만, 400 g/mol 미만, 300 g/mol 미만, 200 g/mol 미만, 또는 100 g/mol 미만의 분자량을 갖는 임의의 분자가 포함된다. 대형 유기 분자에는 1000 g/mol 내지 5000 g/mol, 1000 g/mol 내지 4000 g/mol, 1000 g/mol 내지 3000 g/mol, 1000 g/mol 내지 2000 g/mol, 또는 1000 g/mol 내지 1500 g/mol의 임의의 분자가 포함된다. 유기 화합물에는 아릴 화합물, 헤테로아릴 화합물, 탄소환상 화합물, 헤테로환상 화합물, 지방족 화합물, 헤테로지방족 화합물이 포함된다. 일부 구체예에서, 유기 화합물은 아릴 화합물 (가령, 페닐 화합물), 또는 헤테로아릴 화합물 (가령, 퀴놀릴 또는 인돌릴 화합물)이다. 일부 구체예에서, 유기 화합물은 비닐 기를 포함한다. 일부 구체예에서, 유기 화합물은 치환된 비닐 기를 포함한다.

[0087] 일부 구체예에서, 유기 화합물은 키랄 중심을 보유한다. 일부 구체예에서, 유기 화합물은 하나 이상의 기능기 (가령, 알코올, 알데히드, 케톤, 에스테르, 알켄, 알콕시 기, 시아노 기, 아민, 아마이드 및 N-산화물)로 더욱 치환된다. 일부 구체예에서, 이들 기능기는 보호되지 않는다. 일부 구체예에서, 유기 화합물은 제약학적으로 허용되는 화합물의 선구물질이다.

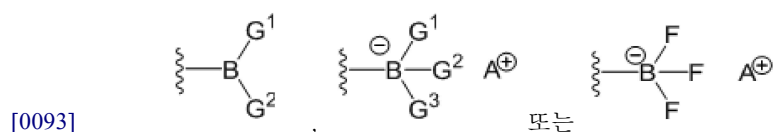
[0088] **오르가노스판란**

[0089] 유기 화합물을 플루오르화시키는 방법이 본 명세서에서 기술된다. 일부 구체예에서, 유기 화합물은 오르가노스탄난을 포함한다. 오르가노스탄난은 트리알킬스탄난, 예를 들면, 트리메틸스탄난 또는 트리부틸스탄난일 수 있다.

[0090] 예시적인 오르가노스탄난에는 3-디옥시-3-(트리부틸스탄닐)에스트론, 6-디옥시-6-(트리부틸스탄닐)- $\delta$ -토코페롤, 10-(트리부틸스탄닐)캄프토테신, 그리고 6-디메톡시-6-(트리부틸스탄닐)퀴닌이 포함된다.

### [0091] 붕소 치환기

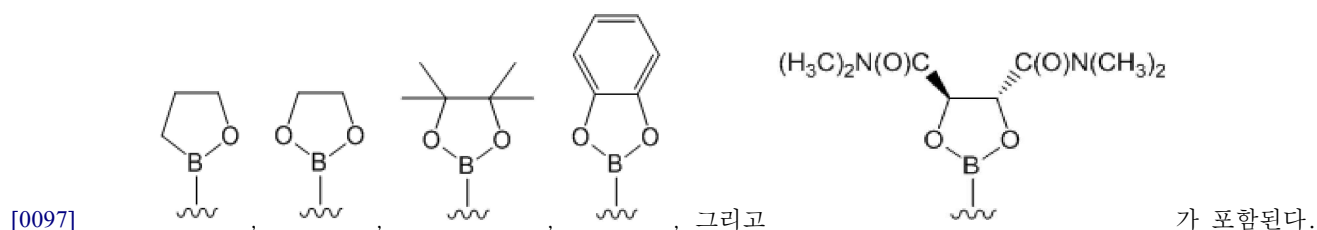
[0092] 유기 화합물을 플루오르화시키는 방법이 본 명세서에서 기술된다. 일부 구체예에서, 유기 화합물은 붕소 치환기를 포함한다. 붕소 치환기는 하기 화학식을 가질 수 있다:



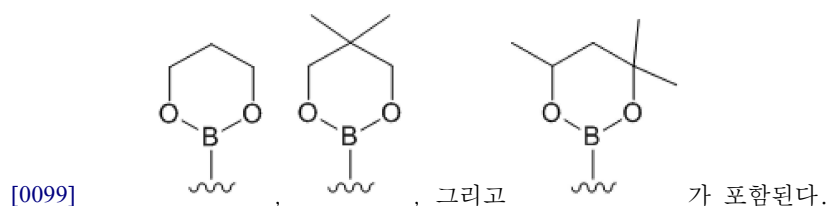
[0094] 여기서  $G^1$ ,  $G^2$ 와  $G^3$ 은 독립적으로, -OH, -OR, 또는 -R이고, 여기서 각각의 R은 독립적으로, 선택적으로 치환된 지방족, 선택적으로 치환된 헤테로지방족, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는  $G^1$ 과  $G^2$ 는 결합되어 B에 직접적으로 부착된 적어도 하나의 O 원자를 보유하는 선택적으로 치환된 5- 내지 8-원 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 탄소 원자 및 선택적으로, N, S, 그리고 O로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 추가 헤테로원자로 구성된다.  $A^+$ 는 금속 양이온 또는 암모늄일 수 있다.

[0095] 본 명세서에서, 붕소 치환기는 유리 붕산 치환기 (즉, 여기서  $G^1$ 과  $G^2$ 는 둘 모두 -OH) 및 이들의 올리고머 무수물 (이합체, 삼합체, 그리고 사합체, 그리고 이들의 혼합물 포함), 보론 에스테르 치환기 (즉, 여기서  $G^1$ 은 -OH 또는 -OR이고  $G^2$ 는 -OR), 보린산 치환기 (즉, 여기서  $G^1$ 은 -OH이고  $G^2$ 는 -R), 보린 에스테르 치환기 (즉, 여기서  $G^1$ 은 -OR이고  $G^2$ 는 -R), 트리히드록소붕산염 (즉, 여기서  $G^1$ ,  $G^2$ 와  $G^3$ 은 모두 -OH), 그리고 트리알콕시붕산염 (즉, 여기서  $G^1$ ,  $G^2$ 와  $G^3$ 은 모두 -OR, 예를 들면, -OCH<sub>3</sub>)을 포함하는 것으로 의도된다.

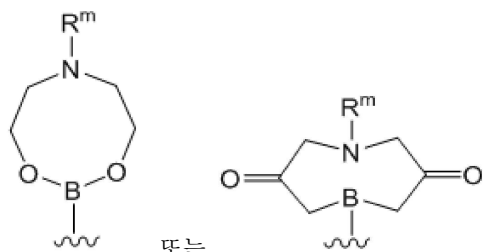
[0096] 일부 구체예에서,  $G^1$ 과  $G^2$ 는 결합되어 5-원 고리를 형성한다. 예시적인 5-원 고리에는



[0098] 일부 구체예에서,  $G^1$ 과  $G^2$ 는 결합되어 6-원 고리를 형성한다. 예시적인 6-원 고리에는



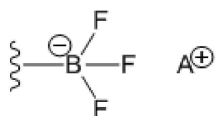
[0100] 일부 구체예에서,  $G^1$ 과  $G^2$ 는 결합되어 8-원 고리를 형성한다. 예시적인 8-원 고리에는



[0101] 또는 가 포함되고,

[0102] 여기서  $R^m$ 은 수소, 적절한 아미노 보호 기, 또는 선택적으로 치환된 지방족, 선택적으로 치환된 헤테로지방족, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 기이다.

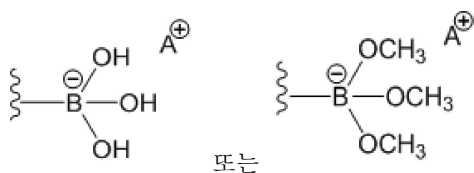
[0103] 게다가, 본 명세서에서, 붕소 치환기는 또한, 트리플루오르붕산염 치환기를 포함하는 것으로 의도된다. 가령, 일부 구체예에서, 붕소 치환기는 하기 화학식의 기이다:



[0104] ,

[0105] 여기서  $A^{\oplus}$ 는 금속 양이온 또는 암모늄이다.

[0106] 게다가, 본 명세서에서, 붕소 치환기는 또한, 트리히드록시-와 트리알콕시 붕산염을 포함하는 것으로 의도된다. 가령, 일부 구체예에서, 붕소 치환기는 하기 화학식의 기이다:



[0107] 또는 ,

[0108] 여기서  $A^{\oplus}$ 는 금속 양이온 또는 암모늄이다.

[0109] 예시적인 금속 양이온에는 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 그리고 칼슘 양이온이 포함된다. 일부 구체예에서, 금속 양이온은 칼륨 양이온이다.

[0110] 붕소 치환기를 포함하는 유기 화합물은 다양한 공지된 방법을 통해 획득될 수 있다. 가령, 할로젠-포함 선구물질은 붕소-포함 화합물과 반응되어 붕소 치환기를 포함하는 유기 화합물이 산출될 수 있다. 비활성화된 C-H 결합은 또한, 예로써 적절한 촉매를 이용하여 보릴화될 수 있다,

#### [0111] 실란 치환기

[0112] 유기 화합물을 플루오르화시키는 방법이 본 명세서에서 기술된다. 일부 구체예에서, 유기 화합물은 실란 치환기를 포함한다. 실란 치환기는 트리알콕시실란, 예를 들면, 트리메톡시실란 또는 트리에톡시실란일 수 있다. 실란 치환기는 트리히드록시실란일 수 있다.

[0113] 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물은 다양한 공지된 방법을 통해 획득될 수 있다. 가령, Grignard-포함 선구물질이 실리콘-포함 화합물 (가령, 테트라알콕시실란)과 반응되어 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물이 산출될 수 있다. 다른 실례에서, 할로젠-포함 선구물질 또는 트리플릴-포함 선구물질은 적절한 촉매 (가령,  $Pd^0$  또는  $Rh^I$  촉매)의 존재에서, 실리콘-포함 화합물 (가령, 테트라알콕시실란)과 반응되어 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물이 산출될 수 있다.

#### [0114] 은-포함 화합물

[0115] 본 명세서에 기술된 방법은 일반적으로, 은-포함 화합물을 포함한다. 은-포함 화합물은 은 복합체 또는 은 염, 예를 들면, 은(I) 염일 수 있다. 예시적인 은 염에는 은(I) 염, 예를 들면, 은(I) 플루오르화물, 은(I) 아세테이트, 은(I) 테트라플루오르보산염, 은(I) 과염소산염, 은(I) 질산염, 은(I) 탄산염, 은(I) 시안화물, 은(I) 벤조산염, 은(I) 트리플레이트, 은(I) 헥사플루오르인산염, 은(I) 헥사플루오르안티몬산염, 은(I) 산화물, 은(I) 아질산염 및 은(I) 인산염이 포함된다. 바람직한 구체예에서, 은 염은 은(I) 트리플레이트 또는 은(I) 산화물이다.

#### [0116] 플루오르화제

[0117] 본 명세서에 기술된 방법은 일반적으로, 플루오르화제를 포함한다. 일부 구체예에서, 플루오르화제는 친전자성 플루오르화제이다. 일부 구체예에서, 플루오르화제는 상업적으로 가용하다. 일부 구체예에서, 친전자성 플루오르화제는 또한, 무기 플루오르화제이다. 예시적인 친전자성 플루오르화제에는 *N*-플루오르피리디늄 트리플레이트, *N*-플루오르-2,4,6-트리메틸피리디늄 트리플레이트, *N*-플루오르-2,4,6-트리메틸피리디늄 테트라플루오르보산염, *N*-플루오르-2,6-디클로로피리디늄 테트라플루오르보산염, *N*-플루오르-2,6-디클로로피리디늄 트리플레이트, *N*-플루오르피리디늄 피리딘 헵타플루오르이붕산염, *N*-플루오르피리디늄 테트라플루오르보산염, *N*-플루오르피리디늄 트리플레이트, *N*-플루오르아릴설폰이미드, *N*-클로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌아민모늄 비스(테트라플루오르보산염) (Selectfluor<sup>®</sup>), *N*-클로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌아민모늄 비스(헥사플루오르인산염), *N*-클로로메틸-*N'*-플루오르트리에틸렌아민모늄 비스(트리플레이트) 및 XeF<sub>2</sub>가 포함된다. 일부 구체예에서, 플루오르화제는 Selectfluor<sup>®</sup>이다. 일부 구체예에서, 플루오르화제는 *N'*-플루오르트리에틸렌아민모늄 비스(헥사플루오르인산염)이다.

[0118] 플루오르화제는 플루오르의 특정 동위원소로 강화될 수 있다. 일부 구체예에서, 플루오르화제는 <sup>19</sup>F로 표지된다 (즉, <sup>19</sup>F 플루오르 치환기를 유기 화합물에 이전한다). 일부 구체예에서, <sup>19</sup>F-표지된 플루오르화제의 유기 화합물 및 은-포함 화합물과의 반응은 플루오르화된 <sup>19</sup>F-표지된 유기 화합물을 제공한다.

[0119] 일부 구체예에서, 플루오르화제는 <sup>18</sup>F로 표지된다 (즉, <sup>18</sup>F 플루오르 치환기를 유기 화합물로 이전한다). 일부 구체예에서, <sup>18</sup>F-표지된 플루오르화제의 유기 화합물 및 은-포함 화합물과의 반응은 플루오르화된 <sup>18</sup>F-표지된 유기 화합물을 제공한다.

[0120] 하지만, 일부 구체예에서, 플루오르화제는 <sup>18</sup>F와 <sup>19</sup>F의 혼합물로 표지된다. 일부 구체예에서, <sup>19</sup>F와 <sup>18</sup>F 플루오르화제의 혼합물의 유기 화합물 및 은-포함 화합물과의 반응은 플루오르화된 <sup>19</sup>F-표지된 유기 화합물 및 플루오르화된 <sup>18</sup>F-표지된 유기 화합물의 혼합물을 제공한다.

#### [0121] 반응 조건

[0122] 본 명세서에서 은-포함 화합물 및 플루오르화제 (가령, 친전자성 플루오르화제)를 이용하여 유기 화합물을 플루오르화시키는 방법이 기술된다. 일부 구체예에서, 방법은 용매를 더욱 포함한다. 용매는 극성 비양자성 용매일 수 있다. 예시적인 극성 비양자성 용매에는 아세톤, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 디메틸포름아미드 및 디메틸설폭시드가 포함된다. 일부 구체예에서, 용매는 아세톤이다. 용매는 극성 양자성 용매일 수 있다. 예시적인 극성 양자성 용매에는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 및 *n*-부탄올이 포함된다. 일부 구체예에서, 용매는 메탄올이다.

[0123] 일부 구체예에서, 반응은 주위 온도, 압력과 기압에서 수행된다. 일부 구체예에서, 반응은 불활성 공기 (가령, 디옥시젠이 실질적으로 없는 공기)에서 수행된다. 일부 구체예에서, 반응은 무수성 조건 (가령, 물이 실질적으로 없는 용매)에서 수행된다. 일부 구체예에서, 반응은 가열된다. 일부 구체예에서, 반응은 냉각된다. 일부 구체예에서, 반응은 실온 (가령, 대략 20-25℃)에서 수행된다.

[0124] 일부 구체예에서, 반응은 1 단계에서 진행된다. 1-단계 절차에서, 오르가노스탄난, 붕소 치환기 또는 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물은 은-포함 화합물 및 플루오르화제, 그리고 선택적으로, 추가 시약, 예를 들면, 염

기 (가령, NaOH, KOH, BaO, MgO, NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ba(OH)<sub>2</sub> 또는 2,6-루티딘) 또는 염 (가령, 나트륨 트리플레이트)과 결합되어 플루오르화된 유기 화합물이 산출될 수 있다.

[0125] 일부 구체예에서, 반응은 시약의 2회 연속 첨가로 단일 용기에서 일어난다. 가령, 오르가노스탄난, 붕소 치환기 또는 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물은 먼저, 선택적 추가 시약, 예를 들면, 염기 (가령, NaOH, KOH, BaO, MgO, NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ba(OH)<sub>2</sub> 또는 2,6-루티딘)의 존재에서 용매, 예를 들면, 아세톤 내에서 은-포함 화합물과 반응된다. 최초 반응 기간 이후에, 플루오르화제 및 선택적으로, 추가의 은-포함 화합물이 첨가되고 플루오르화된 유기 화합물이 산출된다.

[0126] 일부 구체예에서, 반응은 2 단계에서 진행된다. 2-단계 절차에서, 오르가노스탄난, 붕소 치환기 또는 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물은 먼저, 선택적 추가 시약, 예를 들면, 염기 (가령, NaOH, KOH, BaO, MgO, NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ba(OH)<sub>2</sub> 또는 2,6-루티딘)의 존재에서 은-포함 화합물과 반응된다. 일부 구체예에서, 첫 번째 반응으로부터 중간 산물이 분리된다. 중간 산물은 플루오르화제와 더욱 반응되고, 그리고 일부 구체예에서, 은-포함 화합물 역시 두 번째 단계에서 첨가될 수 있다. 일부 구체예에서, 각 단계는 용매를 더욱 포함하고, 그리고 이들 용매는 동일하거나, 또는 상이할 수 있다. 가령, 첫 번째 단계는 메탄올에서 일어나고, 반면 두 번째 단계는 아세톤에서 일어날 수 있다. 일부 구체예에서, 각 단계는 상이한 온도에서 수행될 수 있다. 가령, 첫 번째 단계는 냉각 (가령, 0°C로)을 더욱 포함하고, 반면 두 번째 단계는 주위 온도에서 진행될 수 있다.

[0127] 일부 구체예에서, 반응은 촉매성이다. 가령, 일부 구체예에서, 반응은 대략 1 당량 미만의 은-포함 화합물, 예를 들면, 대략 90%, 대략 80%, 대략 70%, 대략 60%, 대략 50 mol%, 대략 40 mol%, 대략 30 mol%, 대략 20 mol% 또는 대략 10 mol%의 은-포함 화합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 반응은 대략 10 mol% 미만의 은-포함 화합물 (가령, 대략 9%, 대략 8%, 대략 7%, 대략 6%, 대략 5%, 대략 4%, 대략 3%, 대략 2%, 대략 1%, 또는 그 미만)을 포함한다.

[0128] 일부 구체예에서, 플루오르화 반응은 고형 지지체 상에 고정되는 유기 화합물에서 수행된다. 용어 “고형 지지체”는 화합물의 확인, 분리, 정제, 또는 화학 반응 선택성 (chemical reaction selectivity)을 용이하게 하기 위하여 상기 화합물이 부착되는 물질을 지칭한다. 이런 물질은 당분야에 공지되어 있고, 예로써 여기에는 비드 (bead), 펠릿 (pellet), 디스크 (disk), 섬유 (fiber), 겔 (gel), 또는 입자 (particle), 예를 들면, 셀룰로오스 비드, 다공성-유리 비드, 실리카 겔, 디비닐벤젠과 선택적으로 가교-연결되고 폴리에틸렌 글리콜과 선택적으로 접합된 폴리스티렌 비드, 폴리-아크릴아미드 비드, 라텍스 비드, N,N'-비스-아크릴로일 에틸렌 디아민과 선택적으로 가교-연결된 디메틸아크릴아미드 비드, 소수성 중합체로 코팅된 유리 입자, 그리고 강성 또는 반-강성 표면을 갖는 물질이 포함된다. 이들 고형 지지체는 선택적으로, 기능기, 예를 들면, 아미노, 히드록시, 카르복시, 또는 할로 기를 갖고 (참조: Obrecht, D. and Villalagrodo, J.M., *Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Pergamon-Elsevier Science Limited (1998)), 그리고 여기에는 “분할과 합동” 또는 “병렬” 합성 기술, 고체-상과 용액-상 기술, 그리고 인코딩 기술과 같은 기술에 유용한 것들이 포함된다 (참조: Czarnik, A.W., *Curr. Opin. Chem. Bio.*, (1997) 1, 60).

[0129] 일부 구체예에서, 오르가노스탄난, 붕소 치환기 또는 실란 치환기를 포함하는 화합물의 플루오르화는 플루오르화된 유기 화합물의 합성에서 후기 단계에서 일어난다. 일부 구체예에서, 플루오르화는 플루오르화된 유기 화합물의 합성에서 마지막 단계이다.

[0130] 일부 구체예에서, 이러한 반응 이후에, 반응 혼합물 (가령, 플루오르화된 유기 화합물)의 하나 이상의 성분은 반응 혼합물로부터 정제된다. 일부 구체예에서, 플루오르화된 유기 화합물은 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제된다. 일부 구체예에서, 플루오르화된 유기 화합물은 예비 박층 크로마토그래피에 의해 정제된다.

#### [0131] 반응 산물

[0132] 본 명세서에서 플루오르화된 유기 화합물을 만드는 방법이 기술된다. 일부 구체예에서, 플루오르화된 유기 화합물은 적어도 대략 60% (가령, 적어도 대략 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%)의 수율에서 그들의 상응하는 선구물질로부터 산출된다.

[0133] 본 명세서에서 기술된 반응 조건은 많은 기능기 및 키랄 중심을 관용한다. 일부 구체예에서, 플루오르화된 유기 화합물은 하나 이상의 기능기, 예를 들면, 알코올, 알데히드, 케톤, 에스테르, 알켄, 알콕시 기, 시아노 기, 아



민, 아미드 및 N-산화물에 의해 더욱 치환된다. 일부 구체예에서, 플루오르화된 유기 화합물은 출발 물질로부터 키랄 중심을 보유한다. 키랄 중심에서 입체화학은 실질적으로 변화 없이 유지된다 (가령, 키랄 중심의 라세미화 (racemization)가 이러한 반응 동안 거의 내지 전혀 발생하지 않는다).

[0134] 일부 구체예에서, 플루오르화된 유기 화합물은  $^{19}\text{F}$ 를 포함한다. 일부 구체예에서,  $^{19}\text{F}$ -포함 플루오르화된 유기 화합물은 조영제, 예를 들면, MRI 조영제이다. 일부 구체예에서,  $^{19}\text{F}$ -포함 플루오르화된 유기 화합물은 프로브, 예를 들면, 생체내 NMR 분광법에서 생물학적 NMR 프로브로서 이용된다.

[0135] 일부 구체예에서, 플루오르화된 유기 화합물은  $^{18}\text{F}$ 를 포함한다. 일부 구체예에서,  $^{18}\text{F}$ -포함 플루오르화된 유기 화합물은 조영제, 예를 들면, PET 조영제이다.

[0136] 일부 구체예에서, 플루오르화된 유기 화합물은 제약학적으로 허용되는 화합물이다. 일부 구체예에서, 플루오르화된 유기 화합물은 인간에 투여용으로 United States Food and Drug Administration (FDA)의 승인을 받은 약제이다 (참조: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>).

[0137] 일부 구체예에서, 플루오르화된 유기 화합물은 제약학적 활성을 갖는 화합물이다. 예시적인 플루오르화된 유기 화합물에는 3-디옥시-3-플루오르에스트론, 6-디옥시-6-플루오르-6-토코페롤, 10-플루오르캄프토테신, 또는 6-디메톡시-6-플루오르퀴닌이 포함된다.

#### [0138] 치료 방법

[0139] 본 명세서에 기술된 화합물과 조성물은 하기에 기술된 것들을 비롯한 다양한 질환을 치료, 예방 및/또는 진단하기 위하여 배양 중인 세포에 예로써, 시험관내 또는 탈체 투여되거나, 또는 개체에 예로써, 생체내 투여될 수 있다.

[0140] 본 명세서에서, 용어 “치료한다” 또는 “치료”는 질환, 질환의 하나 이상의 증상, 또는 질환에 대한 소인을 교정하거나, 치료하거나, 완화하거나, 경감하거나, 변화시키거나, 제거하거나, 개량하거나, 개선하거나, 또는 이들에 영향을 주는 (가령, 질환의 적어도 하나의 증상을 예방하거나, 또는 질환의 적어도 하나의 증상의 발병을 지연시키는) 목적으로, 개체, 예를 들면, 환자에 단독으로, 또는 두 번째 화합물과 공동으로 화합물의 적용 또는 투여, 또는 개체, 예를 들면, 질환 (가령, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 질환), 질환의 증상, 또는 질환에 대한 소인을 갖는 환자로부터 분리된 조직 또는 세포, 예를 들면, 세포주에 화합물의 적용 또는 투여로서 정의된다.

[0141] 본 명세서에서, 질환을 치료하는데 효과적인 화합물의 양, 또는 화합물의 “치료 효과량”은 개체에 단일 또는 복수 투약 시에, 치료의 부재시에 예상되는 것을 초과하여 세포를 치료하거나, 또는 질환을 앓는 개체를 교정하거나, 완화하거나, 경감하거나, 또는 개선하는데 효과적인 화합물의 양을 지칭한다.

[0142] 본 명세서에서, 질환을 예방하는데 효과적인 화합물의 양, 또는 화합물의 “예방 효과량”은 개체에 단일 또는 복수 투약 시에, 질환 또는 질환의 증상의 발생 또는 재발을 예방하거나 지연시키는데 효과적인 양을 지칭한다.

[0143] 본 명세서에서, 용어 “개체”는 인간과 비-인간 동물을 포함하는 것으로 의도된다. 예시적인 인간 개체에는 질환, 예를 들면, 본 명세서에 기술된 질환을 앓는 인간 환자, 또는 정상적인 개체가 포함된다. 본 발명의 용어 “비-인간 동물”에는 모든 척추동물, 예를 들면, 비-포유동물 (가령, 조류, 양서류, 파충류) 및 포유동물, 예를 들면, 비-인간 영장류, 애완동물 및/또는 가축, 예를 들면, 양, 개, 고양이, 소, 돼지 등이 포함된다.

[0144] 본 명세서에서는 질환의 치료에 유용한 화합물과 조성물이 기술된다. 일반적으로, 본 명세서에 기술된 화합물은 약제의 플루오르화된 유도체 (가령, 플루오르화된 에스트론)이다. 또한, 본 발명에서는 예로써, 수소 또는 기능기, 예를 들면, -OH를 플루오르로 치환함으로써 하나 이상의 플루오르 모이어티가 약제에 추가된 다른 화합물이 고려된다.

#### [0145] 조성물 및 투여 경로

[0146] 본 명세서에 묘사된 조성물은 본 명세서에 기술된 것들을 비롯한 질환 또는 질환의 증상의 조절을 달성하는데

효과적인 양으로, 본 명세서에 묘사된 화합물 (가령, 본 명세서에 기술된 화합물), 그리고 존재하면 추가의 치료제를 포함한다.

[0147] 용어 “제약학적으로 허용되는 담체 또는 어쥬번트”는 본 발명의 화합물과 함께 환자에 투여되고, 그리고 상기 화합물의 치료 효과량을 전달하는데 충분한 용량으로 투여될 때, 이의 약리학적 활성을 파괴하지 않으면서 비독성인 담체 또는 어쥬번트를 지칭한다.

[0148] 본 발명의 제약학적 조성물에 이용될 수 있는 제약학적으로 허용되는 담체, 어쥬번트와 운반제에는 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 예를 들면, d- $\alpha$ -토코페를 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙신산염, 제약학적 약형 (pharmaceutical dosage form)에 이용되는 계면활성제, 예를 들면, Tween 또는 다른 유사한 중합성 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예를 들면, 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예를 들면, 인산염, 글리신, 소르빈산, 소르빈산칼륨, 포화된 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세리드 혼합물, 예를 들면, 황산프로타민, 인산수소소나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스-기초된 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 시클로덱스트린, 예를 들면,  $\alpha$ -,  $\beta$ -, 그리고  $\gamma$ -시클로덱스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예를 들면, 2-와 3-히드록시프로필- $\beta$ -시클로덱스트린을 비롯한 히드록시알킬시클로덱스트린, 또는 다른 용해화된 유도체 역시 본 명세서에 기술된 화학식의 화합물의 전달을 강화시키는데 유리하게 이용될 수 있다.

[0149] 본 발명의 제약학적 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 국소, 직장, 코, 협측, 질, 또는 이식된 저장소를 통해, 바람직하게는 경구 투여 또는 주사에 의한 투여에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 제약학적 조성물은 임의의 전통적인 비-독성 제약학적으로 허용되는 담체, 어쥬번트 또는 운반제를 포함할 수 있다. 일부 사례에서, 제제 (formulation)의 pH는 조제된 화합물 또는 이의 전달 형태의 안정성을 강화시키기 위하여 제약학적으로 허용되는 산, 염기 또는 완충제로 조절될 수 있다. 본 명세서에서, 용어 “비경구”는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 활막내, 흉골내, 경막내, 병소내, 그리고 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

[0150] 이들 제약학적 조성물은 무균 주사가능 제조물 (sterile injectable preparation), 예를 들면, 무균 주사가능 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 (가령, Tween 80) 및 현탁제를 이용하여 당분야에 공지된 기술에 따라 조제될 수 있다. 무균 주사가능 제조물은 또한, 비-독성 비경구 허용되는 희석제 또는 용매에서 무균 주사가능 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 1,3-부탄디올에서 용액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용되는 운반제와 용매에는 만니톨, 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 포함된다. 이에 더하여, 무균 고정유가 용매 또는 현탁 매체로서 통상적으로 이용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 순한 고정유가 이용될 수 있다. 지방산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세리드 유도체는 특히 폴리옥시에틸화된 이형에서 제약학적으로 허용되는 천연 오일, 예를 들면, 올리브 오일 또는 피마자 오일에서처럼 주사가능물질의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한, 긴-사슬 알코올 희석제 또는 분산제, 또는 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 제약학적으로 허용되는 약형의 제제에 통상적으로 이용되는 유사한 분산제, 예를 들면, 에멀전 및/또는 현탁액을 포함할 수 있다. 다른 통상적으로 이용되는 계면활성제, 예를 들면, Tween 또는 Span 및/또는 제약학적으로 허용되는 고체, 액체, 또는 다른 약형의 제조에 통상적으로 이용되는 다른 유사한 유화제 또는 생체이용효율 강화제 역시 제제의 목적으로 이용될 수 있다.

[0151] 본 발명의 제약학적 조성물은 캡슐, 정제, 에멀전과 수성 현탁액, 분산액, 그리고 용액이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 임의의 경구 허용되는 약형에서 경구 투여될 수 있다. 경구 이용을 위한 정제의 경우에, 통상적으로 이용되는 담체에는 락토오스와 옥수수 전분이 포함된다. 운반제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘 역시 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태에서 경구 투여를 위하여, 유용한 희석제에는 락토오스와 건조된 옥수수 전분이 포함된다. 수성 현탁액 및/또는 에멀전이 경구 투여될 때, 활성 성분은 유화제 및/또는 현탁제와 결합된 오일 상에서 현탁되거나 용해될 수 있다. 원하는 경우에, 일정한 감미료 및/또는 풍미제 및/또는 착색제가 첨가될 수 있다.

[0152] 본 발명의 제약학적 조성물은 또한, 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 본 발명의 화합물을 적절한 비-자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있고, 상기 부형제는 실온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체이고, 따라서 직장 내에서 용해되어 활성 성분을 방출할 것이다. 이런 물질에는 코코아 버터, 밀랍과 폴리에틸렌 글리콜이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.



- [0153] 본 발명의 제약학적 조성물의 국소 투여는 원하는 치료가 국소 적용에 의해 용이하게 접근가능한 부위 또는 장기에 관련될 때 유용하다. 피부에 국소 적용을 위하여, 제약학적 조성물은 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 포함하는 적절한 연고로 조제되어야 한다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체에는 미네랄 오일, 액체 석유, 화이트 석유, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 대안으로, 제약학적 조성물은 적절한 유화제를 포함하는 담체에 현탁되거나 용해된 활성 화합물을 포함하는 적절한 로션 또는 크림으로 조제될 수 있다. 적절한 담체에는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 본 발명의 제약학적 조성물은 또한, 직장 좌약 제제에 의해, 또는 적절한 관장제 제제에서 하부 장관 (lower intestinal tract)에 국소 적용될 수 있다. 국소-경피 패치 역시 본 발명에 포함된다.
- [0154] 본 발명의 제약학적 조성물은 코 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수도 있다. 이런 조성물은 제약학적 제제의 분야에서 널리 공지된 기술에 따라 제조되고, 그리고 벤질 알코올 또는 다른 적절한 보존제, 생체이용효율을 증가시키는 흡수 촉진제, 플루오르탄소, 및/또는 당분야에 공지된 다른 용해제 또는 분산제를 이용하여 염수에서 용액으로서 제조될 수 있다.
- [0155] 본 발명의 조성물이 본 명세서에 기술된 화학식의 화합물 및 하나 이상의 추가 치료 또는 예방 작용제의 조합을 포함할 때, 상기 화합물 및 추가 작용제 둘 모두 단일요법 섭생 (monotherapy regimen)에서 정상적으로 투여되는 용량의 대략 1 내지 100%, 그리고 더욱 바람직하게는, 대략 5 내지 95%의 용량 수준에 존재해야 한다. 추가 작용제는 복합 투약 섭생 (multiple dose regimen)의 일부로서, 본 발명의 화합물과 별도로 투여될 수 있다. 대안으로, 이들 작용제는 단일 조성물 내에서 본 발명의 화합물과 서로 혼합된 단일 약형의 일부일 수 있다.
- [0156] 본 명세서에 기술된 화합물은 예로써, 4 내지 120시간 마다, 또는 특정 약물의 요구 조건에 따라 체중의 대략 0.5 내지 대략 100 mg/kg, 대안으로 1 mg 내지 1000 mg/dose 범위의 용량으로, 주사에 의해, 정맥내, 동맥내, 피하 (subdermal), 복막내, 근육내, 또는 피하 (subcutaneous); 또는 경구, 협측, 코, 경점막, 국소, 안과 제제물에서, 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 방법은 원하는 또는 규정된 효과를 달성하기 위한 화합물 또는 화합물 조성물의 효과량의 투여를 고려한다. 전형적으로, 본 발명의 제약학적 조성물은 일일 대략 1회 내지 대략 6회, 또는 대안으로, 연속 주입액 (continuous infusion)으로서 투여될 것이다. 이런 투여는 장기 또는 단기 요법으로서 이용될 수 있다. 단일 약형을 생산하기 위하여 담체 물질과 결합되는 활성 성분의 양은 치료되는 호스트 및 특정 투여 양식에 따라 달라질 것이다. 전형적인 제제물은 대략 5% 내지 대략 95% 활성 화합물 (w/w)을 포함할 것이다. 대안으로, 이런 제제물은 대략 20% 내지 대략 80% 활성 화합물을 포함할 것이다. 앞서 열거된 것들보다 더욱 낮은 또는 더욱 높은 용량이 요구될 수도 있다. 임의의 특정 환자에 대한 특정한 용량과 치료 섭생은 이용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 기간, 배출 속도, 약물 조합, 질환, 이상 또는 증상의 심각도와 과정, 질환, 이상 또는 증상에 대한 환자의 소인, 그리고 치료 의사의 판단을 비롯한 다양한 인자에 좌우될 것이다. 환자의 이상이 개선되면, 필요한 경우에, 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합의 유지량 (maintenance dose)이 투여될 수 있다. 차후에, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두 증상의 함수로서, 이들 증상이 원하는 수준으로 경감될 때 개선된 상태가 유지되도록 하는 수준까지 감소될 수 있다. 하지만, 환자는 병적 증상의 재발 시에 장기적인 기초에서 간헐적 치료를 필요로 할 수도 있다.
- [0157] **키트**
- [0158] 본 명세서에 기술된 방법에 이용되는 화합물 (가령, 오르가노스탄난, 봉소 치환기 또는 실란 치환기를 포함하는 유기 화합물, 은-포함 화합물 및 플루오르화제)은 키트에 담겨 제공될 수 있다. 상기 키트는 (a) 본 명세서에서 기술된 방법에 이용되는 화합물, 그리고 선택적으로, (b) 정보 자료를 포함한다. 정보 자료는 본 명세서에 기술된 방법 및/또는 본 명세서에 기술된 방법에 대한 화합물의 용도에 관련되는 설명 자료, 교육 자료, 마케팅 자료 또는 기타 자료일 수 있다.
- [0159] 키트의 정보 자료는 형태에서 제한되지 않는다. 한 구체예에서, 정보 자료는 화합물의 생산, 화합물의 분자량, 농도, 만기 일자, 배치 (batch) 또는 생산 위치 정보 등에 관한 정보를 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 정보 자료는 화합물을 투여하는 방법에 관련된다.
- [0160] 한 구체예에서, 정보 자료는 본 명세서에 기술된 방법을 수행하기 위한 적절한 방식으로, 예를 들면, 적절한 용

량, 약형, 또는 투여 양식 (가령, 본 명세서에 기술된 용량, 약형, 또는 투여 양식)으로, 본 명세서에 기술된 화합물을 투여하기 위한 사용설명서를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 정보 자료는 적절한 개체, 예를 들면, 인간, 예를 들면, 본 명세서에 기술된 질환을 앓거나 이러한 질환의 발병 위험이 있는 인간에 본 명세서에 기술된 화합물을 투여하기 위한 사용설명서를 포함할 수 있다.

[0161] 키트의 정보 자료는 형태에서 제한되지 않는다. 많은 경우에, 정보 자료, 예를 들면, 사용설명서는 인쇄물, 예를 들면, 인쇄된 문서, 도면 및/또는 사진, 예를 들면, 라벨 또는 인쇄된 시트로 제공된다. 하지만, 정보 자료는 다른 형식, 예를 들면, 브라우식 점자 (Braille), 컴퓨터 판독가능 자료, 비디오 리코딩, 또는 오디오 리코딩으로 제공될 수도 있다. 다른 구체예에서, 키트의 정보 자료는 연락처 정보, 예를 들면, 물리적 주소, 이메일 주소, 웹사이트, 또는 전화번호이고, 여기에서 키트의 사용자는 본 명세서에 기술된 화합물 및/또는 본 명세서에 기술된 방법에서 이의 용도에 관한 실질적인 정보를 획득할 수 있다. 당연히, 정보 자료는 형식의 임의의 조합으로 제공될 수도 있다.

[0162] 본 명세서에 기술된 화합물 이외에, 키트의 조성물은 다른 성분, 예를 들면, 용매 또는 완충제, 안정화제, 보존제, 풍미제 (가령, 입에 쓴 길항제 (bitter antagonist) 또는 감미료), 방향제, 예로써 키트 내에서 하나 이상의 성분을 쉽게 색칠하거나 착색하기 위한 염료 또는 착색제, 또는 기타 미용 성분, 및/또는 본 명세서에 기술된 이상 또는 질환을 치료하기 위한 두 번째 작용제를 포함할 수 있다. 대안으로, 다른 성분이 키트 내에서, 하지만 본 명세서에 기술된 화합물과 상이한 조성물 또는 용기에 포함될 수 있다. 이런 구체예에서, 키트는 본 명세서에 기술된 화합물 및 나머지 성분을 혼합하기 위하여, 또는 나머지 성분과 함께 본 명세서에 기술된 화합물을 이용하기 위하여 사용설명서를 포함할 수 있다.

[0163] 일부 구체예에서, 키트의 성분은 불활성 조건 (가령, 질소 또는 다른 불활성 가스, 예를 들면, 아르곤) 하에 보관된다. 일부 구체예에서, 키트의 성분은 무수성 조건 (가령, 건조제) 하에 보관된다. 일부 구체예에서, 이들 성분은 광 차단 용기, 예를 들면, 황갈색 바이알 내에 보관된다.

[0164] 본 명세서에 기술된 화합물은 임의의 형태, 예를 들면, 액체, 건조 또는 동결건조 형태로 제공될 수 있다. 바람직하게는, 본 명세서에 기술된 화합물은 실질적으로 순수하고 및/또는 무균이다. 본 명세서에 기술된 화합물이 액체 용액에 담겨 제공될 때, 상기 액체 용액은 바람직하게는, 수성 용액이고, 그리고 무균 수성 용액이 선호된다. 본 명세서에 기술된 화합물이 건조 형태로 제공될 때, 재구성은 일반적으로, 적절한 용매의 첨가에 의해 달성된다. 용매, 예를 들면, 무균 물 또는 완충제가 선택적으로, 키트 내에 제공될 수 있다.

[0165] 키트는 본 명세서에 기술된 화합물을 포함하는 조성물을 위한 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 키트는 조성물 및 정보 자료를 위한 별도의 용기, 분할자 또는 구획을 포함한다. 가령, 조성물은 병, 바이알, 또는 주사기 내에 포함될 수 있고, 그리고 정보 자료는 플라스틱 슬리브 또는 다발 내에 포함될 수 있다. 다른 구체예에서, 키트의 별개의 요소들은 분리되지 않은 단일 용기 내에 포함된다. 가령, 조성물은 라벨의 형태로 정보 자료가 부착된 병, 바이알 또는 주사기 내에 포함된다. 일부 구체예에서, 키트는 복수의 (가령, 한 무리의) 개별 용기를 포함하고, 이들 각각은 본 명세서에 기술된 화합물의 하나 이상의 단위 약형 (unit dosage form) (가령, 본 명세서에 기술된 약형)을 포함한다. 가령, 키트는 복수의 주사기, 앰플, 포일 다발, 또는 블리스터 팩을 포함하고, 이들 각각은 본 명세서에 기술된 화합물의 단일 단위 용량을 포함한다. 키트의 용기는 기밀, 방수 (가령, 수분에서 변화 또는 증발에 불투성), 및/또는 차광될 수 있다.

[0166] 키트는 선택적으로, 조성물의 투여에 적합한 장치, 예를 들면, 주사기, 흡입제, 피펫, 핀셋, 계량 스푼 (measured spoon), 점적기 (가령, 눈 점적기), 면봉 (가령, 솜 면봉 또는 나무 면봉), 또는 임의의 이런 전달 장치를 포함한다. 바람직한 구체예에서, 상기 장치는 예로써, 외과 삽입 (surgical insertion)을 위하여 포장된 의료 이식물 장치 (medical implant device)이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

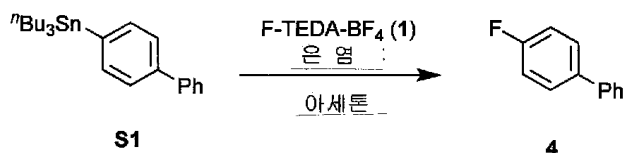
[0167] 실시예

### 재료와 방법

[0169] 메탄올 이외의 용매는 알루미늄에 통과시켜 건조되었다. 달리 지시되는 경우를 제외하고, 반응물은 자석 교반되고, 250  $\mu$ m 두께 실리카 겔 60 F254 플레이트로 미리 코팅된 EMD TLC 플레이트를 이용한 박층 크로마토그래피 (TLC)에 의해 모니터되고, 그리고 UV 광 하에 형광 소멸 (fluorescence quenching)에 의해 가시화되었다. 이에 더하여, TLC 플레이트는 세릭 폴리브덴산암모늄 또는 과망간산칼륨 색소를 이용하여 착색되었다. 플래시 크로마

토그래피는 0.3-0.5 bar 압력에서 용리제의 강제 흐름 (forced flow)을 이용하여, Dynamic Adsorbents 실리카 겔 40-63  $\mu\text{m}$  입자 크기 또는 Whatman 실리카 겔 60  $\mu\text{m}$  입자 크기에서 수행되었다. 감압 하에 농도는 25-30°C에서 적절한 압력에서 회전 증발에 의해 수행되었다. 정제된 화합물은 높은 진공 (0.01-0.05 Torr) 하에 더욱 건조되었다. NMR 스펙트럼은 Varian Mercury 400 ( $^1\text{H}$ 의 경우에 400 MHz,  $^{13}\text{C}$ 의 경우에 100 MHz,  $^{19}\text{F}$ 의 경우에 375 MHz, 그리고  $^{31}\text{P}$  획득의 경우에 126 MHz), Unity/Inova 500 ( $^1\text{H}$ 의 경우에 500 MHz,  $^{13}\text{C}$  획득의 경우에 125 MHz), 또는 Unity/Inova 600 ( $^1\text{H}$  획득의 경우에 600 MHz) 분광계에서 기록되었다.  $^{13}\text{C}$  NMR 스펙트럼은 기록된  $^1\text{H}$  짝풀림 스펙트럼이다.  $^{19}\text{F}$  NMR 스펙트럼은 기록된  $^1\text{H}$  짝지움 스펙트럼이다. 화학적 이동 (chemical shift)은 용매 공명을 내부 기준 (internal standard)으로 하여 ppm으로 보고된다. 데이터는 아래와 같이 보고된다: s = 단일항 (singlet), d = 이중항 (doublet), t = 삼중항 (triplet), q = 사중항 (quartet), h = 칠중항 (heptet), m = 다중항 (multiplet), br = 넓음; Hz로 결합 상수 (coupling constant); 적분값 (integration). 높은-분해능 질량 스펙트럼은 Harvard University Mass Spectrometry Facilities에서 Jeol AX-505 또는 SX-102 분광계에서 획득되었다. 수산화나트륨은 Mallinckrodt chemicals로부터 구입되었고, 분자체 3Å는 EMD chemicals로부터 구입되고, 그리고 사용에 앞서 미세하게 분쇄되고 130°C에서 하룻밤동안 건조되었다. 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센] 팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 및 은 산화물은 Strem으로부터 구입되었다. 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오르-붕산염), 비스(피나콜라토)디보론, (1,5-시클로옥타디엔)(메톡시)이리듐(I) 이합체, 5-브로모인다졸, 4-(디메틸아미노)피리딘, 디-*tert*-부틸 디탄산염, *N*-Boc-5-브로모인돌, 6-브로모퀴놀살린, *n*-부틸리튬, *tert*-부틸리튬, 염화이소프로필마그네슘, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 염화리튬, 4-(디메틸아미노)피리딘, 디-*tert*-부틸 디탄산염, 트리플루오르메탄설폰 무수물, 피리딘, 비스(트리부틸), 수소화나트륨, 에탄티올, 2,4,6-콜리딘, *N*-페닐비스(트리플루오르메탄설폰이미드), 테트라에틸 오르토규산염, 트리에톡시실란, 비스(아세트니트릴)(1,5-시클로옥타디엔)로듐(I) 테트라플루오르붕산염 및 아세톤 (CHROMASOLV<sup>®</sup> Plus, HPLC를 위하여,  $\geq 99.9\%$ )은 Aldrich로부터 구입되었다. *m*-톨루엔산 메틸 에스테르는 Alfa Aesar로부터 구입되었다. 비스(네오헨틸-글리콜라토)디보론은 Frontier Scientific로부터 구입되었다. 붕산은 Aldrich, Alfar, Frontier Scientific, Beta Pharma, Matrix Scientific, Boron Molecular, 또는 CombiPhos Catalysts로부터 구입되고 수취된 그대로 이용되었다. 공지된 화합물의 NMR 분광분석 데이터는 적절한 참고문헌에서 제공된 데이터에 상응한다. 피리딘과 트리에틸아민은 수소화칼슘에서 증류되었다. 은 트리플레이트는 Aldrich 또는 Strem으로부터 구입되었다. 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오르붕산염)은 Aldrich 또는 Alfa Aesar로부터 구입되고 수취된 그대로 이용되었다. 암모늄 헥사플루오르인산염 및 염화트리부틸틴은 Alfa Aesar로부터 구입되고 수취된 그대로 이용되었다. 상업적으로 가용한 아릴 실란 (페닐트리에톡시실란, *p*-톨릴트리에톡시실란, 4-클로로페닐트리에톡시실란, *p*-메톡시페닐트리에톡시실란, 4-트리플루오르메틸페닐트리에톡시실란, 에틸 4-트리에톡시실릴벤조산염, 2-(3-트리에톡시실릴페닐)-1,3-디옥솔란, 1-나프틸트리에톡시실란)은 사용에 앞서 증류에 의해 정제되었다. 공지된 화합물의 NMR 분광분석 데이터는 적절한 참고문헌에서 제공된 데이터에 상응한다. 새로 제조된 아릴스탄난과 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염)이 플루오르화 반응에 이용되었다.

[0170] 실시예 1. 스타난 반응에서 최적 은(I) 염의 확인



[0171]

[0172]

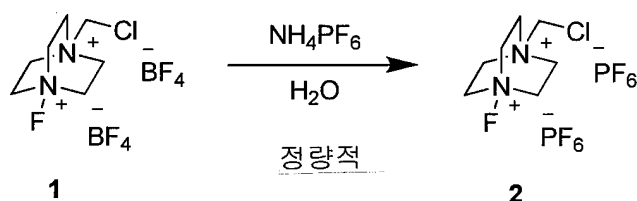
주위 기압 하에, 아세톤 (0.4 mL)에서 4-(비페닐)트리부틸스탄난 (S1) (8.9 mg, 0.020 mmol, 1.0 당량)에 23°C에서, 은 염 (0.040 mmol, 2.0 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(트리플루오르붕산염) (1) (8.5 mg, 0.024 mmol, 1.2 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 23°C에서 20분 동안 교반되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (2.00  $\mu\text{L}$ , 0.0188 mmol)이 첨가되었다. 수율은 4-플루오르비페닐 (-118.1 ppm)의  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz, 아세톤, 23°C) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 수율은 표 1에 보고된다.

표 1

최적 은(I) 염의 확인

은 염	수율 [%] ( <sup>19</sup> F NMR)	은 염	수율 [%] ( <sup>19</sup> F NMR)
AgF	51	AgCl	0
AgOAc	20	AgOBz	1
Ag(TFA)	0	AgOTf	63
AgBF <sub>4</sub>	40	AgPF <sub>6</sub>	55
AgClO <sub>4</sub>	49	AgSbF <sub>6</sub>	5
AgNO <sub>3</sub>	11	AgNO <sub>2</sub>	29
Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	9	Ag <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	27
AgCN	4	없음	0

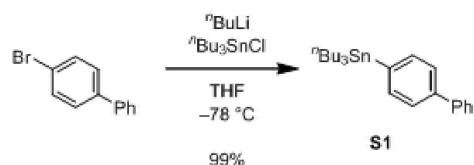
실시예 2. 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2)의 합성



H<sub>2</sub>O (9.0 ml)에서 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오르보산염) (1) (1.06 g, 3.00 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 암모늄 헥사플루오르인산염 (2.93 g, 18.0 mmol, 6.00 당량)이 첨가되었다. 1시간 동안 교반후, 현탁액은 여과되고 H<sub>2</sub>O (5 x 5 ml)와 Et<sub>2</sub>O (10 ml)로 세척되어 1.43 g의 표제 화합물이 무색 고체 (정량적 수율)로서 제공되었다.

NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-*d*<sub>3</sub>, 23℃, δ): 5.27 (s, 2H), 4.70 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 7.6 Hz, 7.2 Hz, 6H), 4.24 (t, *J* = 7.2, 6H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, 아세토니트릴-*d*<sub>3</sub>, 23℃, δ): 70.08, 58.18 (d, *J*<sub>CF</sub> = 15.3 Hz), 54.67. <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, 아세토니트릴-*d*<sub>3</sub>, 23℃, δ): 47.61 (s, 1F), -72.89 (d, *J*<sub>FP</sub> = 710 Hz, 6F). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, 아세토니트릴-*d*<sub>3</sub>, 23℃, δ): -143.5 (h, *J*<sub>FP</sub> = 710 Hz). 질량 분석법: HRMS-FIA (*m/z*): [M - PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup>에 대하여 계산됨, 325.04659. 관찰됨, 325.04664.

실시예 3. (4-비페닐)트리부틸스탄난 (S1)의 합성

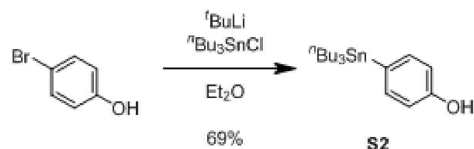


THF (20 ml)에서 4-브로모비페닐 (2.00 g, 8.58 mmol, 1.00 당량)에 -78℃에서, <sup>n</sup>BuLi (헥산에서 2.5 M, 3.43 ml, 8.6 mmol, 1.0 당량)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 -78℃에서 30분 동안 교반되고, 이후 <sup>n</sup>Bu<sub>3</sub>SnCl (2.79 g, 8.58 mmol, 1.00 당량)이 첨가되었다. -78℃에서 1.0시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23℃로 가온되고, 그리고

상기 용매가 진공에서 제거되었다. 잔류물은 20 ml의 Et<sub>2</sub>O에 용해되고 중성 알루미나의 플러그를 통해 여과되었다. 여과액은 진공에서 농축되어 3.76 g의 표제 화합물이 무색 오일 (99% 수율)로서 제공되었다.

[0181]  $R_f = 0.58$  (헥산). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C, δ): 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 4H), 7.44 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 7.8 Hz, 2H), 7.34 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 1.62-1.54 (m, 6H), 1.38-1.32 (m, 6H), 1.15-1.03 (m, 6H), 0.91 (t,  $J = 6.0$  Hz, 9H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C, δ): 141.31, 140.76, 136.89, 128.71, 127.14, 127.08, 126.96, 126.63, 29.16, 27.44, 13.71, 9.62.

[0182] **실시예 4. 트리부틸(4-히드록시페닐)스탄난 (S2)의 합성**

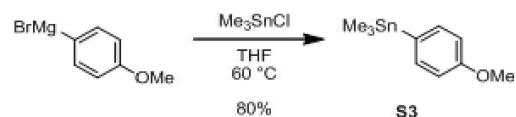


[0183]

[0184] Et<sub>2</sub>O (10 ml)에서 4-브로모페놀 (346 mg, 2.00 mmol, 1.00 당량)에 -78°C에서, <sup>t</sup>BuLi (펜탄에서 1.7 M, 3.65 ml, 6.2 mmol, 3.1 당량)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 -78°C에서 2.0시간 동안 교반되고, 이후 <sup>n</sup>Bu<sub>3</sub>SnCl (780 mg, 2.40 mmol, 1.20 당량)이 첨가되었다. -78°C에서 2.0시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23°C로 가온되고 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl (10 ml)로 진정되었다. 상 (phase)은 분리되고, 그리고 수성 상은 Et<sub>2</sub>O (3 x 10 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (30 ml)로 세척되고 건조되었다 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 헥산/EtOAc 19:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 530 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (69% 수율)로서 제공되었다.

[0185]  $R_f = 0.68$  (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C, δ): 7.32 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.62 (s, 1H), 1.56-1.46 (m, 6H), 1.36-1.28 (m, 6H), 1.08-0.96 (m, 6H), 0.88 (t,  $J = 6.0$  Hz, 9H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C, δ): 155.67, 137.65, 132.06, 115.29, 29.07, 27.35, 13.57, 9.58.

[0186] **실시예 5. (4-메톡시페닐)트리메틸스탄난 (S3)의 합성**



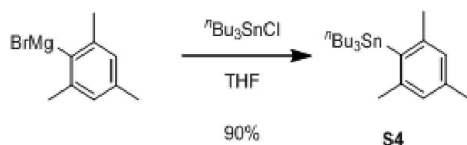
[0187]

[0188] THF (50 ml)에서 염화트리메틸틴 (1.71 g, 8.58 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 4-메톡시페닐마그네슘 브롬화물 (THF에서 0.50 M, 34.3 ml, 17 mmol, 2.0 당량)이 첨가되었다. 60°C에서 1.0시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 0°C로 냉각되고, 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl (50 ml)로 진정되고, 그리고 Et<sub>2</sub>O (50 ml)가 첨가되었다. 상은 분리되고, 그리고 수성 상은 Et<sub>2</sub>O (2 x 50 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (100 ml)로 세척되고 건조되었다 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 분별 증류에 의해 정제되어 1.86 g의 표제 화합물이 무색 오일 (80% 수율)로서 제공되었다.

[0189]  $R_f = 0.14$  (헥산). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C, δ): 7.47 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 0.38-0.29 (m, 9H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C, δ): 159.86, 136.85, 132.34, 113.97, 55.00, -9.54.



[0190] 실시예 6. 트리부틸(2,4,6-트리메틸페닐)스탄난 (S4)의 합성

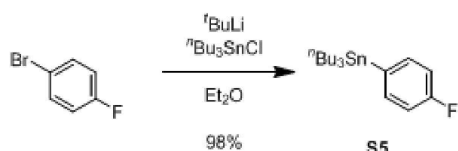


[0191]

[0192] THF (30 ml)에서 2,4,6-트리메틸페닐마그네슘 브롬화물 (THF에서 1.0 M, 10.0 ml, 10 mmol, 1.0 당량)에 -78℃에서,  $n\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (3.25 g, 10.0 mmol, 1.00 당량)이 첨가되었다. 23℃에서 1.0시간 동안 교반후, 상기 용매는 진공에서 제거되고, 그리고 잔류물은 분별 증류에 의해 정제되어 3.68 g의 표제 화합물이 무색 오일 (90% 수율)로서 제공되었다.

[0193]  $R_f = 0.76$  (헥산). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 6.88 (s, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.55-1.46 (m, 6H), 1.39-1.30 (m, 6H), 1.11-1.07 (m, 6H), 0.92 (t,  $J = 6.0$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 145.18, 138.32, 137.83, 127.59, 29.18, 27.44, 25.54, 20.91, 13.62, 12.49.

[0194] 실시예 7. 트리부틸(4-플루오르페닐)스탄난 (S5)의 합성

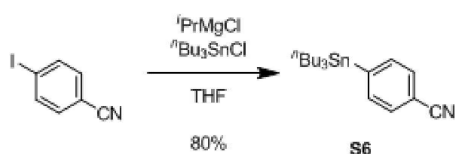


[0195]

[0196]  $\text{Et}_2\text{O}$  (25 ml)에서 1-브로모-4-플루오르벤젠 (1.75 g, 10.0 mmol, 1.00 당량)에 -78℃에서  $t\text{BuLi}$  (헥탄에서 1.7 M, 11.8 ml, 20 mmol, 2.0 당량)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 -78℃에서 30분 동안 교반되고, 이후  $n\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (3.26 g, 10.0 mmol, 1.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 23℃로 가온되고 1.0시간 동안 교반되고, 이후 중성 알루미나의 플러그를 통해 여과되었다. 여과액은 진공에서 농축되어 3.76 g의 표제 화합물이 무색 오일 (98% 수율)로서 제공되었다.

[0197]  $R_f = 0.63$  (헥산). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 7.41 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 6.6 Hz, 2H), 7.04 (dd,  $J = 9.6$  Hz, 8.4 Hz, 2H), 1.59-1.46 (m, 6H), 1.36-1.30 (m, 6H), 1.11-1.09 (m, 6H), 0.89 (t,  $J = 6.0$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 163.24 (d,  $J = 245$  Hz), 137.83 (d,  $J = 6.9$  Hz), 136.65 (d,  $J = 4.6$  Hz), 115.11 (d,  $J = 19.0$  Hz), 29.07, 27.38, 13.66, 9.65.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): -114.1.

[0198] 실시예 8. 트리부틸(4-시아노페닐)스탄난 (S6)의 합성



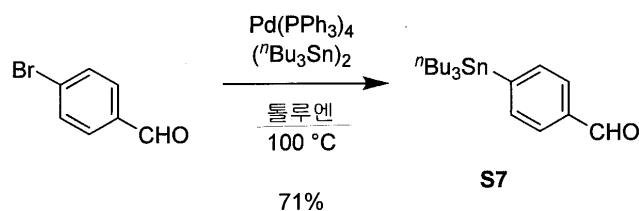
[0199]

[0200] THF (30 ml)에서 4-요오드벤조니트릴 (2.29 g, 10.0 mmol, 1.00 당량)에 -40℃에서  $i\text{PrMgCl}$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ 에서 2.0 M, 5.50 ml, 11 mmol, 1.1 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 -40℃에서 1.0시간 동안 교반되고, 이후  $n\text{Bu}_3\text{SnCl}$

(3.91 g, 12.0 mmol, 1.20 당량)이 첨가되었다. -40℃에서 1.0시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23℃로 가온되고, 포화된 수성 NH<sub>4</sub>Cl (30 ml)로 진정되고, 그리고 Et<sub>2</sub>O (20 ml)가 첨가되었다. 상은 분리되고, 그리고 수성 상은 Et<sub>2</sub>O (2 x 20 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (50 ml)로 세척되고 건조되었다 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 3.14 g의 표제 화합물이 무색 오일 (80% 수율)로서 제공되었다.

[0201]  $R_f = 0.25$  (헥산/EtOAc 50:1 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 7.56-7.55 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 6H), 1.34-1.30 (m, 6H), 1.11-1.07 (m, 6H), 0.89 (t,  $J = 6.0$  Hz, 9H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 150.27, 136.83, 130.65, 119.17, 111.51, 28.92, 27.24, 13.58, 9.68.

# [0202] 실시예 9. 트리부틸(4-포르밀페닐)스탄난 (S7)의 합성

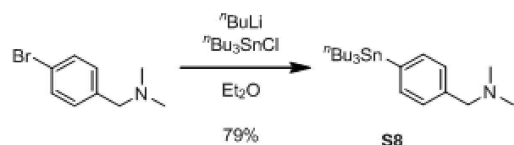


[0203]

[0204] 톨루엔 (10 ml)에서 4-브로모벤즈알데히드 (185 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (58.0 mg, 0.0500 mmol, 5.00 mol%) 및 비스(트리-*n*-부틸틴) (1.01 ml, 2.00 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 100℃에서 24시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 280 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (71% 수율)로서 제공되었다.

[0205]  $R_f = 0.50$  (헥산/EtOAc 9:1 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 9.99 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 1.58-1.42 (m, 6H), 1.36-1.26 (m, 6H), 1.12-0.98 (m, 6H), 0.88 (t,  $J = 6.0$  Hz, 9H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 192.89, 152.61, 136.94, 135.87, 128.45, 29.00, 27.30, 13.63, 9.69.

# [0206] 실시예 10. 트리부틸[4-(4-디메틸아미노)페닐]스탄난 (S8)의 합성



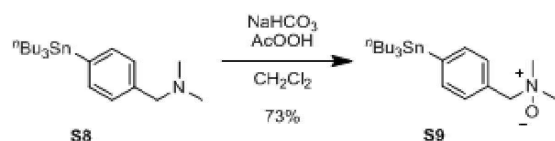
[0207]

[0208] Et<sub>2</sub>O (25 ml)에서 (4-브로모벤질)디메틸아민 (2.14 g, 10.0 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, <sup>n</sup>BuLi (헥산에서 2.4 M, 4.17 ml, 10 mmol, 1.0 당량)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 23℃로 가온되고 2.0시간 동안 교반되고, 이후 -78℃에서 <sup>n</sup>Bu<sub>3</sub>SnCl (3.25 g, 10.0 mmol, 1.00 당량)이 첨가되었다. 23℃에서 1.0시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 1:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 3.35 g의 표제 화합물이 무색 오일 (79% 수율)로서 제공되었다.

[0209]  $R_f = 0.20$  (헥산/EtOAc 1:1 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 7.42 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.64-1.48 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.15-0.99 (m, 6H), 0.90 (t,  $J = 6.0$  Hz, 9H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 140.30, 138.40, 136.36,

128.72, 64.40, 45.36, 29.07, 27.35, 13.64, 9.52. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[M + H]^+$ 에 대하여 계산됨, 426.21772. 관찰됨, 426.21651.

[0210] 실시예 11. 트리부틸[{{(4-디메틸아미노)메틸}페닐}스탄난 N-산화물 (S9)의 합성

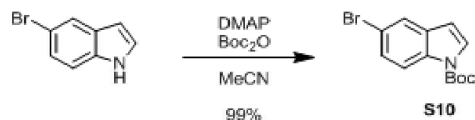


[0211]

[0212]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 ml)에서 트리부틸[{{(4-디메틸아미노)메틸}페닐}스탄난 (S8) (42.4 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량)에 0 °C에서, 나트륨 중탄산염 (16.8 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량) 및 과아세트산 (21.0  $\mu\text{l}$ , 32 wt. 희석된 아세트산에서 %, 0.10 mmol, 1.0 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 23°C로 가온되고 10분 동안 교반되고, 이후 염기성 알루미늄의 플러그를 통해 여과되었다. 여과액은 진공에서 농축되고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1 (v/v)로 용리하는 예비 TLC에 의해 정제되어 32.9 mg의 표제 화합물이 밝은 오렌지색 고체 (73% 수율)로서 제공되었다.

[0213]  $R_f = 0.15$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 7.50 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.11 (s, 6H), 1.58-1.42 (m, 6H), 1.36-1.27 (m, 6H), 1.12-0.97 (m, 6H), 0.86 (t,  $J = 6.0$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 144.77, 136.84, 131.20, 130.06, 76.76, 57.72, 28.97, 27.27, 13.60, 9.56. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[M + H]^+$ 에 대하여 계산됨, 442.21264. 관찰됨, 442.21307.

[0214] 실시예 12. N-Boc-5-브로모인돌 (S10)의 합성



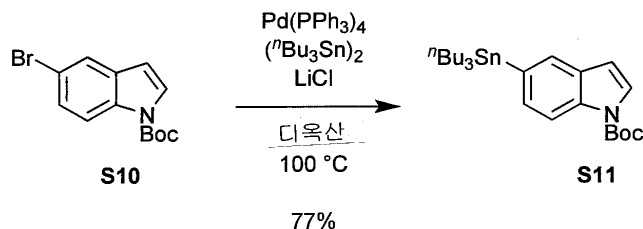
[0215]

[0216] 아세트니트릴 (2.0 ml)에서 5-브로모인돌 (196 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 디-*tert*-부틸 디탄산염 (276 ml, 1.20 mmol, 1.20 당량) 및 4-디메틸아미노피리딘 (12.0 mg, 0.100 mmol, 10.0 mol%)이 첨가되었다. 23°C에서 30분 동안 교반후, 반응 혼합물은 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 30:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 293 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (99% 수율)로서 제공되었다.

[0217]  $R_f = 0.35$  (헥산/EtOAc 30:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 8.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 1.67 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 149.40, 133.90, 132.22, 127.00, 123.51, 116.54, 115.94, 106.45, 84.12, 28.14. (주의: 아마도, 2개 피크의 우연한 겹침으로 인하여 단지 10개의 피크만 관찰되었다).



[0218] 실시예 13. N-Boc-5-(트리부틸스탄닐)인돌 (S11)의 합성



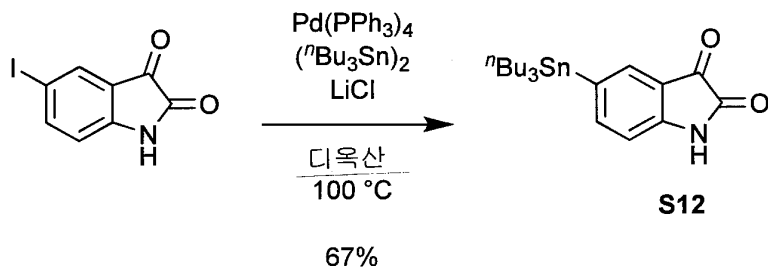
[0219]

[0220] 디옥산 (2.5 ml)에서 N-Boc-5-브로모인돌 (S10) (285 mg, 0.962 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 염화리튬 (203 mg, 4.81 mmol, 5.00 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (55.6 mg, 0.0481 mmol, 5.00 mol%) 및 비스(트리-*n*-부틸틴) (0.972 ml, 1.92 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 100℃에서 6.0시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 10 ml 헥산에 용해되고 Celite의 플러그를 통해 여과되었다. 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 헥산/EtOAc 50:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 376 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (77% 수율)로서 제공되었다.

[0221]

$R_f = 0.22$  (헥산/EtOAc 50:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 8.15 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 1.70 (s, 9H), 1.67-1.55 (m, 6H), 1.43-1.35 (m, 6H), 1.20-1.06 (m, 6H) 0.96 (t,  $J = 6.0$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 149.84, 135.24, 134.56, 131.88, 130.68, 129.00, 125.38, 114.77, 107.09, 83.48, 29.12, 28.18, 27.38, 13.67, 9.66. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대하여 계산됨, 508.22320. 관찰됨, 508.22257.

[0222] 실시예 14. 5-(트리부틸스탄닐)이사틴 (S12)의 합성



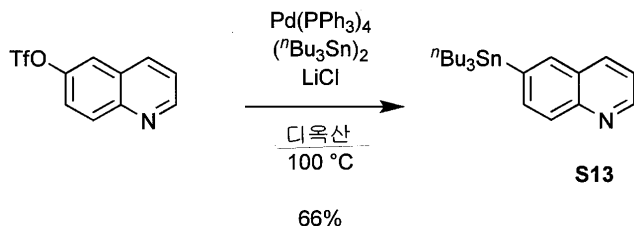
[0223]

[0224] 디옥산 (10 ml)에서 5-요오드이사틴 (273 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 염화리튬 (212 mg, 5.00 mmol, 5.00 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (58.0 mg, 0.0500 mmol, 5.00 mol%) 및 비스(트리-*n*-부틸틴) (1.01 ml, 2.00 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 100℃에서 5시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 4:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 289 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (67% 수율)로서 제공되었다.

[0225]

$R_f = 0.73$  (헥산/EtOAc 1:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 9.10 (s br, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 1.58-1.42 (m, 6H), 1.36-1.26 (m, 6H), 1.12-0.98 (m, 6H), 0.88 (t,  $J = 6.0$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 183.85, 159.82, 149.35, 146.72, 137.41, 133.00, 117.81, 112.48, 29.02, 27.26, 13.60, 9.73. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대하여 계산됨, 438.14495. 관찰됨, 438.14536.

[0226] 실시예 15. 6-(퀴놀리닐)트리부틸스탄난 (S13)의 합성

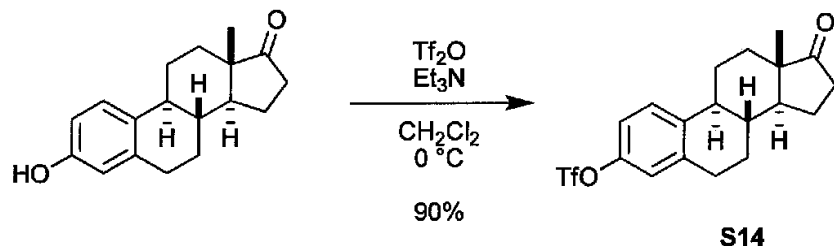


[0227]

[0228] 디옥산 (10 ml)에서 6-퀴놀리닐 트리플루오르메탄설포산염 (277 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 염화리튬 (212 mg, 5.00 mmol, 5.00 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (58.0 mg, 0.0500 mmol, 5.00 mol%) 및 비스(트리-*n*-부틸틴) (1.01 ml, 2.00 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 100℃에서 5시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 9:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 275 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (66% 수율)로서 제공되었다.

[0229]  $R_f = 0.61$  (헥산/EtOAc 1:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 8.89 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 4.0 Hz, 1H), 1.66-1.50 (m, 6H), 1.42-1.28 (m, 6H), 1.22-1.06 (m, 6H), 0.90 (t,  $J = 6.0$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 150.46, 148.51, 141.45, 137.06, 136.52, 135.91, 128.45, 128.34, 121.18, 29.38, 27.60, 13.91, 10.00. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대하여 계산됨, 420.17077. 관찰됨, 420.17191.

[0230] 실시예 16. 3-(트리플루오르메탄설포닐)에스트론 (S14)의 합성

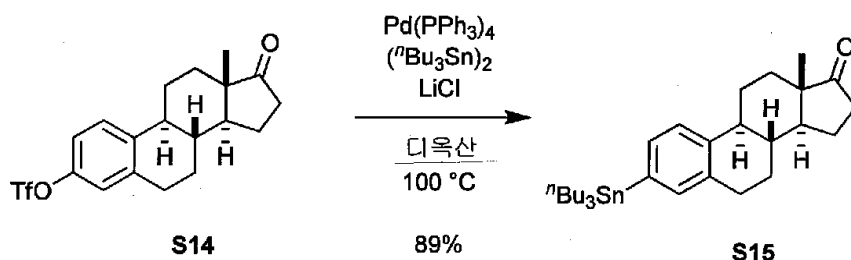


[0231]

[0232]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (19 ml)에서 에스트론 (1.00 g, 3.70 mmol, 1.00 당량)에 0℃에서, 트리에틸아민 (1.03 ml, 7.40 mmol, 2.00 당량) 및 트리플루오르메탄설포닐 무수물 (684  $\mu\text{l}$ , 4.07 mmol, 1.10 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 0℃에서 20분 동안 교반되고, 이후 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml)이 첨가되었다. 상은 분리되고, 그리고 수성 상은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (40 ml)로 세척되고 건조되었다 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 헥산/EtOAc 4:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 1.34 g의 표제 화합물이 무색 오일 (90% 수율)로서 제공되었다.

[0233]  $R_f = 0.60$  (헥산/EtOAc 7:3 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 7.34 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 2.5 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.51 (dd,  $J = 19.0$  Hz, 8.5 Hz, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.20-1.95 (m, 4H), 1.68-1.42 (m, 6H), 0.92 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 220.59, 147.83, 140.53, 139.55, 127.43, 121.47, 118.99 (q,  $J = 320$  Hz), 118.53, 50.63, 48.09, 44.34, 38.00, 36.03, 31.73, 29.62, 26.33, 25.92, 21.80, 14.03.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): -73.36.

[0234] 실시예 17. 3-디옥시-3-(트리부틸스탄닐)에스트론 (S15)의 합성



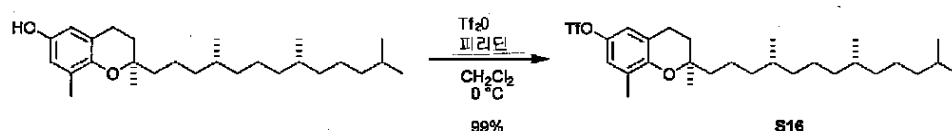
[0235]

[0236] 디옥산 (10 ml)에서 3-(트리플루오르메탄설포닐)에스트론 (S14) (402 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 염화리튬 (212 mg, 5.00 mmol, 5.00 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (58.0 mg, 0.0500 mmol, 5.00 mol%) 및 비스(트리-*n*-부틸틴) (1.01 ml, 2.00 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 100°C에서 14시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23°C로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 19:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 484 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (89% 수율)로서 제공되었다.

[0237]

$R_f = 0.48$  (헥산/EtOAc 19:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 7.30-7.12 (m, 3H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.52 (dd,  $J = 19.0$  Hz, 8.5 Hz, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.18-1.95 (m, 4H), 1.68-1.42 (m, 12H), 1.38-1.28 (m, 6H), 1.06-0.96 (m, 6H), 0.95-0.87 (m, 12H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 220.84, 139.47, 138.70, 137.30, 135.88, 133.95, 124.82, 50.56, 47.98, 44.47, 38.07, 35.82, 31.61, 29.35, 29.08, 27.38, 26.55, 25.50, 21.55, 13.82, 13.65, 9.48. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대하여 계산됨, 545.27999. 관찰됨, 545.28035.

[0238] 실시예 18. 6-(트리플루오르메탄설포닐)- $\delta$ -토코페롤 (S16)의 합성



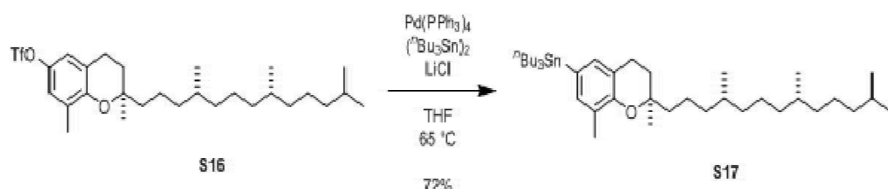
[0239]

[0240]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml)에서  $\delta$ -토코페롤 (805 mg, 2.00 mmol, 1.00 당량)에 0°C에서, 피리딘 (484  $\mu\text{l}$ , 6.00 mmol, 3.00 당량) 및 트리플루오르메탄설포닐 무수물 (404  $\mu\text{l}$ , 2.40 mmol, 1.20 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 0°C에서 15분 동안 교반되고, 이후 포화된 수성  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml)이 첨가되었다. 상은 분리되고, 그리고 수성 상은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (20 ml)로 세척되고 건조되었다 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 1.06 g의 표제 화합물이 무색 오일 (99% 수율)로서 제공되었다.

[0241]

$R_f = 0.75$  (헥산/EtOAc 9:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 6.85 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.60-0.80 (m, 36H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 151.68, 141.46, 128.36, 121.67, 120.72, 119.06, 118.77 (q,  $J = 319$  Hz), 76.82, 40.12, 39.38, 37.44, 37.39, 37.37, 37.28, 32.80, 32.66, 30.63, 27.98, 24.81, 24.44, 24.12, 22.70, 22.61, 22.41, 20.91, 19.73, 19.62, 16.16.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): -73.45. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대하여 계산됨, 557.28829. 관찰됨, 557.28842.

[0242] 실시예 19. 6-디옥시-6-(트리부틸스탄닐)- $\delta$ -토코페롤 (S17)의 합성



[0243]

[0244]

THF (4.3 ml)에서 트리플루오르메탄설포닐- $\delta$ -토코페롤 (S16) (230 mg, 0.430 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 염화리튬 (91.1 mg, 2.15 mmol, 5.00 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (24.9 mg, 0.0215 mmol, 5.00 mol%) 및 비스(트리-*n*-부틸틴) (434  $\mu$ l, 0.860 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 65°C에서 21시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23°C로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 MeCN (3 ml)에 용해되고 헥산 (3 x 3 ml)으로 추출되었다. 모아진 헥산 상은 진공에서 농축되고 과량의 비스(트리-*n*-부틸틴)이 증류 (50 Torr, 170°C)에 의해 제거되었다. 잔류물은 헥산/Et<sub>3</sub>N 19:1 (v/v)에서 용해되고 염기성 알루미늄의 플러그에 통과되었다. 여과액은 진공에서 농축되어 210 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (72% 수율)로서 제공되었다.

[0245]

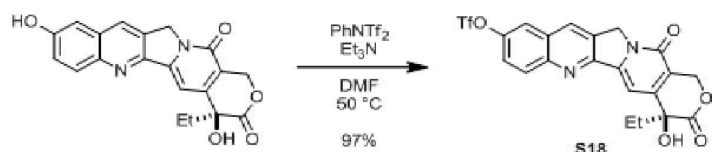
실리카 겔 상에서 표제 화합물의 불안정성으로 인하여 가용한 R<sub>f</sub> 값 없음. NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C,  $\delta$ ): 7.00 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.60-0.84 (m, 36H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C,  $\delta$ ): 152.49, 136.20, 135.13, 129.52, 125.91, 120.31, 75.91, 40.45, 39.37, 37.44, 37.27, 32.79, 32.70, 31.18, 30.63, 29.13, 27.97, 27.44, 24.80, 24.44, 24.37, 22.72, 22.63, 22.22, 21.00, 19.74, 19.65, 16.05, 13.69, 9.53.

[0246]

질량 분석법: HRMS-FIA (m/z): [M + Na]<sup>+</sup>에 대하여 계산됨, 699.44973. 관찰됨, 699.44992.

[0247]

실시예 20. 10-(트리플루오르메탄설포닐옥시)캄프토테신 (S18)의 합성



[0248]

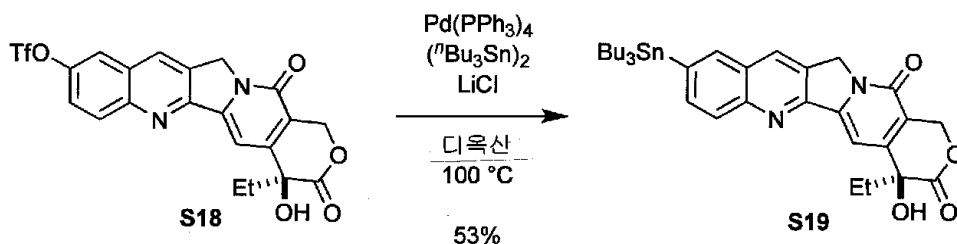
[0249]

DMF (5.0 ml)에서 10-히드록시캄프토테신 (200 mg, 0.549 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 트리에틸아민 (153  $\mu$ l, 1.10 mmol, 2.00 당량) 및 N-페닐비스(트리플루오르메탄설포니미드) (294 mg, 0.824 mmol, 1.50 당량)가 첨가되고, 그리고 반응 혼합물은 50°C에서 3시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 23°C로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 3:7 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 265 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (97% 수율)로서 제공되었다.

[0250]

R<sub>f</sub> = 0.25 (헥산/EtOAc 3:7 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C,  $\delta$ ): 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 9.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C,  $\delta$ ): 173.72, 157.48, 153.96, 150.10, 147.79, 147.59, 145.54, 132.63, 131.17, 129.99, 128.12, 124.25, 119.58, 119.56, 118.73 (q, J = 319 Hz), 98.70, 72.69, 66.25, 49.97, 31.61, 7.79. <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C,  $\delta$ ): -72.99.

[0251] 실시예 21. 10-(트리부틸스탄닐)캄프토테신 (S19)의 합성



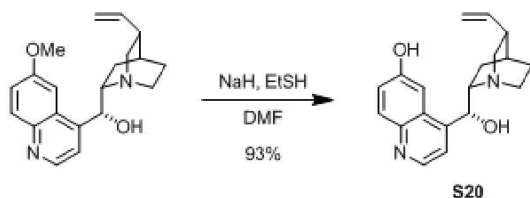
[0252]

[0253] 디옥산 (6.8 ml)에서 10-(트리플루오르메탄설포닐옥시)캄프토테신 (S18) (170 mg, 0.342 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 염화리튬 (72.0 mg, 1.71 mmol, 5.00 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (20.0 mg, 0.0171 mmol, 5.00 mol%) 및 비스(트리-*n*-부틸틴) (346  $\mu\text{l}$ , 0.685 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 100℃에서 24시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 EtOAc/헥산 1:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 115 mg의 표제 화합물이 밝은 황색 고체 (53% 수율)로서 제공되었다.

[0254]

$R_f = 0.77$  (EtOAc). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 8.34 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.73 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.30 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 1.97–1.82 (m, 2H), 1.66–1.50 (m, 6H), 1.40–1.09 (m, 12H), 1.03 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.90 (t,  $J = 7.0$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 173.83, 157.64, 151.97, 150.16, 148.83, 146.41, 143.91, 137.88, 136.37, 130.59, 128.36, 128.28, 127.63, 118.53, 98.26, 72.84, 66.21, 50.06, 31.55, 29.03, 27.29, 13.62, 9.79, 7.77. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대하여 계산됨, 639.22393. 관찰됨, 639.22374.

[0255] 실시예 22. 쿠프레인 (S20)의 합성



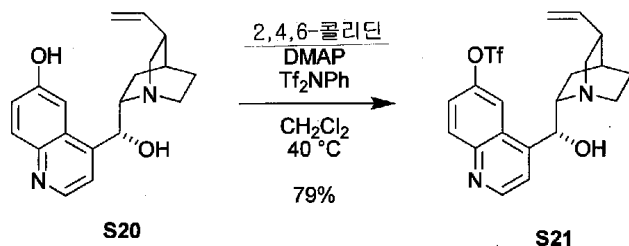
[0256]

[0257] NaH (미네랄 오일에서 60%, 800 mg, 20.0 mmol, 10.0 당량)는 헥산으로 세척되고, 건조되고, 그리고 DMF (20 ml)에서 현탁되었다. 생성된 현탁액에 0℃에서, 에탄티올 (2.96 ml, 40.0 mmol, 20.0 당량)이 5분에 걸쳐 방울 방울 첨가되었다. 반응 혼합물은 23℃에서 10분 동안 교반되고, 이후 DMF (10 ml)에서 퀴닌 (649 mg, 2.00 mmol, 1.00 당량)이 첨가되고 100℃에서 13시간 동안 더욱 교반되었다. 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고 수성 1N HCl로 중화되었다. 상은 분리되고, 그리고 수성 상은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (50 ml)로 세척되고 건조되었다 ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 분쇄되어 580 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (93% 수율)로서 제공되었다.

[0258]

$R_f = 0.25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 23℃,  $\delta$ ): 8.56 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.72–5.67 (m, 1H), 5.53 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.95 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.70 (s br, 1H), 3.09–3.02 (m, 2H), 2.73–2.61 (m, 2H), 2.31 (s br, 1H), 1.90–1.80 (m, 2H), 1.75 (s br, 1H), 1.55 (s br, 1H), 1.46–1.37 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 23℃,  $\delta$ ): 158.10, 149.70, 147.33, 143.88, 142.52, 131.42, 128.37, 123.43, 119.78, 115.01, 105.13, 72.05, 60.90, 57.47, 44.20, 40.78, 29.16, 28.04, 21.62.

[0259] 실시예 23. 6-(트리플루오르메탄설포닐)쿠프레인 (S21)의 합성



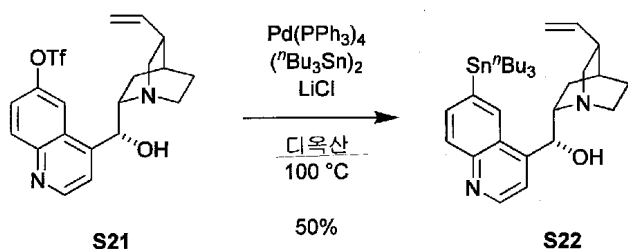
[0260]

[0261]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml)에서 쿠프레인 (S20) (310 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 2,4,6-콜리딘 (132  $\mu\text{l}$ , 1.00 mmol, 1.00 당량), 4-(디메틸아미노)피리딘 (14.6 mg, 0.120 mmol, 0.120 당량) 및 N-페닐비스(트리플루오르메탄설포네이미드) (357 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)가 첨가되고, 그리고 반응 혼합물은 40°C에서 24시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  47:3 (v/v)으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 350 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (79% 수율)로서 제공되었다.

[0262]

$R_f = 0.25$  (EtOAc/MeOH 9:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 23°C,  $\delta$ ): 8.90 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.36 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 9.5$  Hz, 3.0 Hz, 1H), 5.82-5.74 (m, 1H), 5.45 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.96 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.51 (s br, 1H), 3.13 (s br, 1H), 3.03 (dd,  $J = 14.0$  Hz, 11.0 Hz, 1H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.32 (s br, 1H), 1.87-1.77 (m, 3H), 1.63-1.53 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 23°C,  $\delta$ ): 152.54, 148.54, 148.00, 142.66, 133.19, 127.47, 124.14, 121.66, 120.26 (q,  $J = 319$  Hz), 117.86, 114.90, 73.27, 61.88, 57.32, 43.63, 40.82, 29.11, 28.22, 23.15. (주의: 아마도, 2개 피크의 우연한 겹침으로 인하여 단지 19개의 피크만 관찰되었다).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 23°C,  $\delta$ ): -74.90. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대하여 계산됨, 443.12469. 관찰됨, 443.12970.

[0263] 실시예 24. 6-디메톡시-6-(트리부틸스탄닐)퀴닌 (S22)의 합성



[0264]

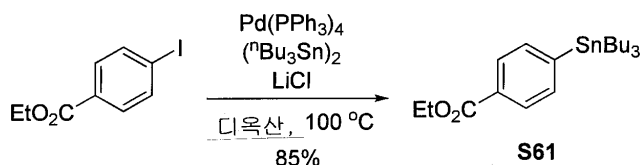
[0265] 디옥산 (5.0 ml)에서 6-(트리플루오르메탄설포닐)쿠프레인 (S21) (221 mg, 0.500 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 염화리튬 (106 mg, 2.50 mmol, 5.00 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐 (29.0 mg, 0.0250 mmol, 5.00 mol%) 및 비스(트리-*n*-부틸틴) (504  $\mu\text{l}$ , 1.00 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 100°C에서 24시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23°C로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 EtOAc/MeOH 19:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 146 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (50% 수율)로서 제공되었다.

[0266]

$R_f = 0.25$  (EtOAc/MeOH 9:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 8.86 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 6.26 (s br, 1H), 5.62-5.53 (m, 1H), 5.03 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.27 (s br, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.20 (dd,  $J = 10.0$  Hz, 10.0 Hz, 1H), 3.10 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 2.65 (s br, 1H),

2.10-1.97 (m, 3H), 1.80 (s br, 1H), 1.66-1.47 (m, 6H), 1.44-1.12 (m, 13H), 0.87 (t,  $J = 6.0$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 149.87, 148.03, 144.62, 143.43, 137.94, 136.88, 130.22, 129.02, 124.47, 118.43, 117.01, 68.14, 60.84, 55.61, 44.72, 37.69, 29.09, 27.28, 26.83, 25.01, 19.67, 13.65, 9.86. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대하여 계산됨, 585.28669. 관찰됨, 585.28610.

[0267] **실시예 25. 에틸 4-(트리부틸스탄난)벤조산염 (S61)**

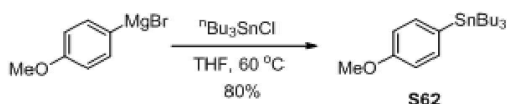


[0268]

[0269] 디옥산 (10 ml)에서 에틸 4-요오드벤조산염 (275 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 염화리튬 (210 mg, 5.00 mmol, 5.00 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (57.8 mg, 0.0500 mmol, 5.00 mol%) 및 비스(트리-*n*-부틸틴) (1.01 ml, 2.00 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 100°C에서 21시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23°C로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 20:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 374 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (85% 수율)로서 제공되었다.

[0270]  $R_f = 0.20$  (헥산). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.37 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 1.58-1.50 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 9H), 1.10-1.06 (m, 6H), 0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 167.06, 149.45, 136.36, 129.92, 128.33, 60.79, 29.02, 27.31, 14.34, 13.64, 9.64.

[0271] **실시예 26. (4-메톡시페닐)트리부틸스탄난 (S62)**

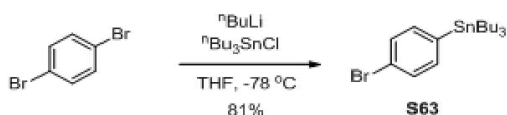


[0272]

[0273] THF (2 ml)에서 염화트리부틸틴 (652 mg, 2.00 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 4-메톡시페닐마그네슘 브롬화물 (THF에서 0.50 M, 8.0 ml, 4.0 mmol, 2.0 당량)이 첨가되었다. 60°C에서 1.0시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 0°C로 냉각되고, 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml)로 진정되고, 그리고  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 ml)가 첨가되었다. 상은 분리되고, 그리고 수성 상은  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 10 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (10 ml)로 세척되고 건조되었다 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 분별 증류에 의해 정제되어 637 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (80% 수율)로서 제공되었다.

[0274]  $R_f = 0.20$  (헥산). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 7.37 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.56-1.50 (m, 6H), 1.35-1.31 (m, 6H), 1.04-1.00 (m, 6H), 0.89 (t,  $J = 6.0$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 159.67, 137.47, 132.00, 113.89, 54.94, 29.09, 27.37, 13.67, 9.58.

[0275] **실시예 27. (4-브로모페닐)트리부틸스탄난 (S63)**



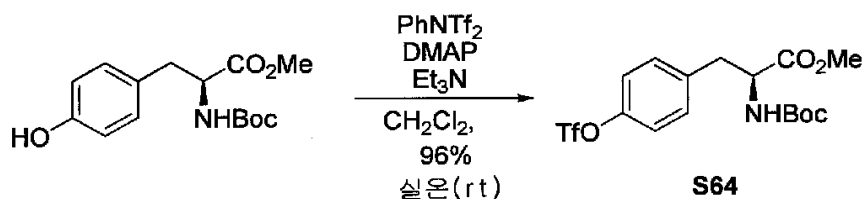
[0276]



[0277] THF (10 ml)에서 *p*-디브로모벤젠 (932 mg, 4.00 mmol, 1.00 당량)에 -78℃에서, <sup>n</sup>BuLi (헥산에서 2.5 M, 1.6 ml, 4.0 mmol, 1.0 당량)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 -78℃에서 30분 동안 교반되고, 이후 <sup>n</sup>Bu<sub>3</sub>SnCl (1.30 g, 4.00 mmol, 1.00 당량)이 첨가되었다. -78℃에서 1.0시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23℃로 가온되고, 그리고 상기 용매가 진공에서 제거되었다. 잔류물은 분별 증류에 의해 정제되어 1.45 g의 표제 화합물이 무색 오일 (81% 수율)로서 제공되었다.

[0278] R<sub>f</sub> = 0.50 (헥산). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 7.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.56-1.50 (m, 6H), 1.35-1.31 (m, 6H), 1.08-1.04 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 9H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 140.62, 137.89, 130.97, 122.75, 29.01, 27.32, 13.65, 9.62.

[0279] **실시예 28. N-Boc-4-(트리플루오르메탄설포닐)-L-페닐알라닌 메틸 에스테르 (S64)**

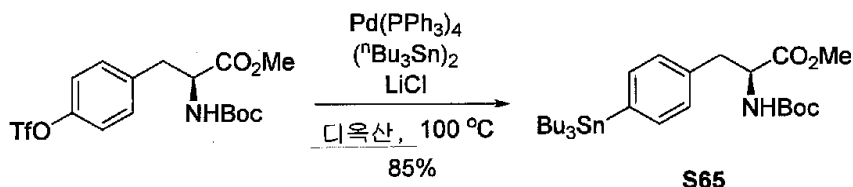


[0280]

[0281] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 ml)에서 N-Boc-L-티로신 메틸 에스테르 (295 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 트리에틸아민 (418 μl, 3.00 mmol, 3.00 당량), DMAP (12 mg, 0.10 mmol, 0.10 당량) 및 N-페닐비스(트리플루오르메탄설포닐미드) (535 mg, 1.50 mmol, 1.50 당량)가 첨가되고, 그리고 반응 혼합물은 23℃에서 3시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 3:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 410 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (96% 수율)로서 제공되었다.

[0282] R<sub>f</sub> = 0.25 (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 7.23-7.20 (m, 4H), 5.08-5.05 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.20-3.01 (m, 2H), 1.40 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 171.88, 154.93, 148.57, 136.92, 131.09, 121.29, 80.16, 54.18, 52.33, 37.85, 28.19. <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): -74.90. 질량 분석법: HRMS-FIA (m/z): [M + Na]<sup>+</sup>에 대하여 계산됨, 450.0805. 관찰됨, 450.0806.

[0283] **실시예 29. N-Boc-4-(트리부틸스탄닐)-L-페닐알라닌 메틸 에스테르 (S65)**



[0284]

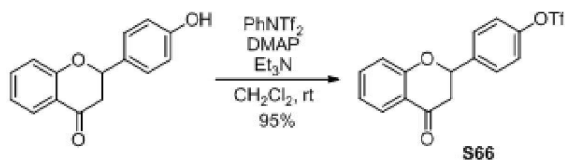
[0285] 디옥산 (5 ml)에서 N-Boc-4-(트리플루오르메탄설포닐)-L-페닐알라닌 메틸 에스테르 (214 mg, 0.500 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 염화리튬 (105 mg, 2.50 mmol, 5.00 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (29 mg, 0.025 mmol, 5.00 mol%) 및 비스(트리-*n*-부틸틴) (0.51 ml, 0.10 mmol, 2.0 당량)이 첨가되었다. 100℃에서 5시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 4:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 242 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (85% 수율)로서 제공되었다.

[0286] R<sub>f</sub> = 0.50 (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.60-5.57 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.09-3.02



(m, 2H), 1.56-1.50 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.36-1.29 (m, 6H), 1.05-0.98 (m, 6H), 0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 172.42, 155.07, 140.30, 136.62, 135.54, 128.86, 79.83, 54.34, 52.13, 38.31, 29.04, 28.26, 27.33, 13.63, 9.51.

[0287] 실시예 30. 4'-(트리플루오르메탄설포닐)플라바논 (S66)

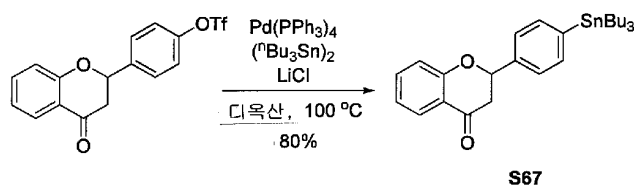


[0288]

[0289]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL)에서 4'-히드록시플라바논 (240 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)에  $23^\circ\text{C}$ 에서, 트리에틸아민 (418  $\mu\text{L}$ , 3.00 mmol, 3.00 당량), DMAP (12 mg, 0.10 mmol, 0.10 당량) 및 N-페닐비스(트리플루오르메탄설포닐이미드) (535 mg, 1.50 mmol, 1.50 당량)가 첨가되고, 그리고 반응 혼합물은  $23^\circ\text{C}$ 에서 3시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 10:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 353 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (95% 수율)로서 제공되었다.

[0290]  $R_f = 0.5$  (헥산/EtOAc 10:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 7.94 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 7.0$  Hz, 2.5 Hz, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.36 (dd,  $J = 7.0$  Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 5.52 (dd,  $J = 13.0$  Hz, 3.0 Hz, 1H), 3.04 (dd,  $J = 17.0$  Hz, 3.5 Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J = 17.0$  Hz, 3.5 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 191.07, 161.09, 149.42, 139.34, 136.40, 127.99, 127.15, 122.02, 121.86, 120.87, 118.04, 78.44, 44.68.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -75.05. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대하여 계산됨, 373.0352. 관찰됨, 373.0354.

[0291] 실시예 31. 4'-(트리부틸스탄닐)플라바논 (S67)

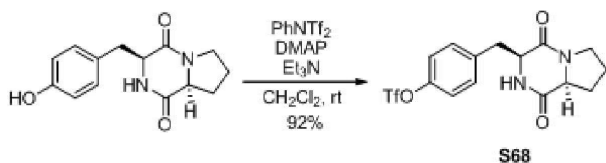


[0292]

[0293] 디옥산 (5 mL)에서 4-(트리플루오르메탄설포닐)플라바논 (200 mg, 0.538 mmol, 1.00 당량)에  $23^\circ\text{C}$ 에서, 염화리튬 (113 mg, 2.69 mmol, 5.00 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (31 mg, 0.027 mmol, 5.00 mol%) 및 비스(트리-n-부틸틴) (0.55 mL, 0.11 mmol, 2.0 당량)이 첨가되었다.  $100^\circ\text{C}$ 에서 3시간 동안 교반후, 반응 혼합물은  $23^\circ\text{C}$ 로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 20:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 222 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (80% 수율)로서 제공되었다.

[0294]  $R_f = 0.3$  (헥산/EtOAc 10:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 7.94 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.45 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 3.5 Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.47 (dd,  $J = 13.5$  Hz, 3.0 Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 17.0$  Hz, 3.0 Hz, 1H), 2.91 (dd,  $J = 17.0$  Hz, 3.0 Hz, 1H), 1.59-1.53 (m, 6H), 1.39-1.32 (m, 6H), 1.10-1.03 (m, 6H), 0.91 (d,  $J = 7.3$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 192.11, 161.64, 143.19, 138.18, 136.89, 136.15, 127.03, 125.61, 121.54, 120.94, 118.13, 79.75, 44.53, 29.05, 27.36, 13.65, 9.59. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대하여 계산됨, 515.1966. 관찰됨, 515.1978.

[0295] 실시예 32. 4-(트리플루오르메탄설포닐)마쿨로신 (S68)

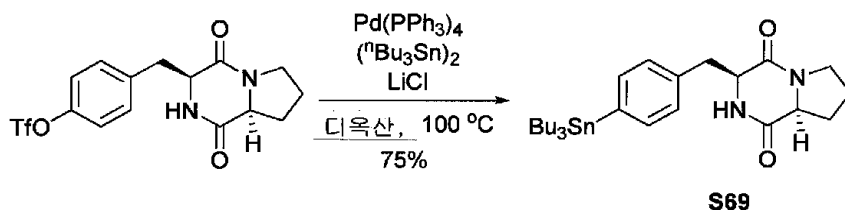


[0296]

[0297]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 ml)에서 마쿨로신 (100 mg, 0.384 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 트리에틸아민 (0.16 ml, 1.2 mmol, 3.0 당량), DMAP (4.7 mg, 0.038 mmol, 0.10 당량) 및 N-페닐비스(트리플루오르메탄설포닐이미드) (206 mg, 0.576 mmol, 1.50 당량)가 첨가되고, 그리고 반응 혼합물은 23℃에서 3시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 진공에서 농축되었다. 잔류물은 EtOAc/MeOH 10:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 138 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (92% 수율)로서 제공되었다.

[0298]  $R_f = 0.5$  (EtOAc/MeOH 10:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 7.38–7.36 (m, 2H), 7.28–7.24 (m, 2H), 6.29 (br s, 1H), 4.32 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 3.0 Hz, 1H), 4.07 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.34–2.31 (m, 1H), 2.02–1.99 (m, 1H), 1.94–1.88 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 169.52, 164.45, 148.74, 136.75, 131.28, 121.81, 59.06, 56.15, 45.39, 36.15, 28.34, 22.38.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): -76.44. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대하여 계산됨, 393.0727. 관찰됨, 393.0738.

[0299] 실시예 33. 4-(트리부틸스탄닐)마쿨로신 (S69)

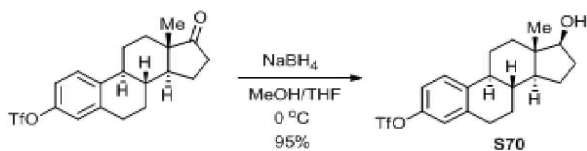


[0300]

[0301] 디옥산 (2 ml)에서 4-(트리플루오르메탄설포닐)마쿨로신 (100 mg, 0.255 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 염화리튬 (53.5 mg, 1.28 mmol, 5.00 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (14.7 mg, 0.0127 mmol, 5.00 mol%) 및 비스(트리-*n*-부틸틴) (0.26 ml, 0.51 mmol, 2.0 당량)이 첨가되었다. 100℃에서 24시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 EtOAc/ $\text{CHCl}_3$  3:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 102 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (80% 수율)로서 제공되었다.

[0302]  $R_f = 0.3$  (EtOAc/ $\text{CHCl}_3$  3:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 7.39–7.38 (m, 2H), 7.17–7.15 (m, 2H), 6.51 (dd,  $J = 10.0$  Hz, 3.5 Hz, 1H), 4.23–4.20 (m, 1H), 3.64–3.58 (m, 1H), 3.41–3.36 (m, 1H), 3.11 (dd,  $J = 14.0$  Hz, 7.0 Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J = 14.0$  Hz, 4.0 Hz, 1H), 2.86 (dd,  $J = 10.5$  Hz, 6.5 Hz, 1H), 2.15–2.11 (m, 1H), 1.94–1.91 (m, 1H), 1.83–1.75 (m, 1H), 1.66–1.61 (m, 1H), 1.56–1.44 (m, 6H), 1.35–1.25 (m, 6H), 1.10–0.97 (m, 6H), 0.88 (d,  $J = 7.3$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 169.29, 164.84, 140.98, 136.77, 134.75, 129.47, 59.06, 57.69, 45.06, 40.44, 29.01, 28.85, 27.27, 21.68, 13.61, 9.52. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대하여 계산됨, 535.2341. 관찰됨, 535.2347.

[0303] 실시예 34. 3-(트리플루오르메탄설포닐)- $\beta$ -에스트라디올 (S70)



[0304]

[0305]

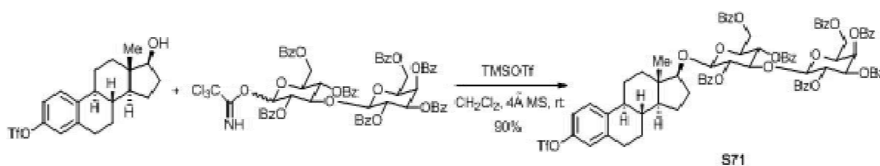
MeOH/THF (2.0 ml, v/v 1/1)에서 3-(트리플루오르메탄설포닐)에스트론 (402 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)에 0℃에서, 수소화붕소나트륨 (76 mg, 2.0 mmol, 2.0 당량)이 첨가되고, 그리고 반응 혼합물은 0℃에서 0.5시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 포화된 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml)로 진정되고 EtOAc (10 ml)가 첨가되었다. 상은 분리되고, 그리고 수성 상은 EtOAc (2 x 10 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (10 ml)로 세척되고, 건조되고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 그리고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 3:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 384 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (95% 수율)로서 제공되었다.

[0306]

$R_f = 0.25$  (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 7.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 2.5 Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 3.74 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 2.89 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 4.0 Hz, 2H), 2.35–2.30 (m, 1H), 2.25–2.20 (m, 1H), 2.15–2.11 (m, 1H), 1.99–1.89 (m, 2H), 1.74–1.69 (m, 1H), 1.54–1.17 (m, 8H), 0.79 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 147.43, 140.85, 139.49, 127.12, 121.09, 118.07, 81.71, 50.00, 44.05, 43.13, 38.19, 36.55, 30.51, 29.47, 26.74, 26.05, 23.06.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): -73.39.

[0307]

실시예 35. 3-(트리플루오르메탄설포닐)- $\beta$ -에스트라디올- $\beta$ -헵타-벤조일-락토오스 (S71)



[0308]

[0309]

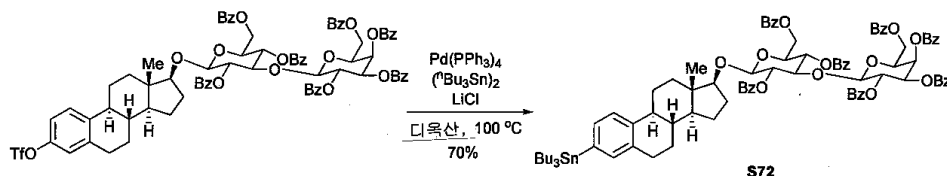
무수성  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml)에서 수용자 3-(트리플루오르메탄설포닐)- $\beta$ -에스트라디올 (202 mg, 0.500 mmol, 1.00 당량), 공여자 4 (909 mg, 0.750 mmol, 1.50 당량), 그리고 분말 4 Å 분자체의 혼합물은 Ar 하에 r.t.에서 1시간 동안 교반되었다. TMSOTf (4.5  $\mu\text{l}$ , 0.025 mmol, 0.050 당량)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 1시간 동안 교반되었다.  $\text{Et}_3\text{N}$ 이 첨가되고, 그리고 생성된 혼합물은 여과되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 3:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 655 mg의 표제 화합물이 백색 거품 (90% 수율)으로서 제공되었다.

[0310]

$R_f = 0.3$  (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 8.02–7.96 (m, 10H), 7.91 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 1.0 Hz, 2H), 7.73 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 1.0 Hz, 2H), 7.63–7.30 (m, 18H), 7.22 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 7.5 Hz, 2H), 7.17 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 7.5 Hz, 2H), 6.97 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 2.5 Hz, 1H), 6.92–6.91 (m, 1H), 5.81 (dd,  $J = 9.5$  Hz, 9.5 Hz, 1H), 5.74–5.71 (m, 2H), 5.47 (dd,  $J = 9.5$  Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.38 (dd,  $J = 10.5$  Hz, 3.5 Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.75 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.63–4.60 (m, 1H), 4.49 (dd,  $J = 12.0$  Hz, 5.0 Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J = 9.5$  Hz, 9.5 Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 7.0$  Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.84–3.82 (m, 1H), 3.75 (dd,  $J = 11.0$  Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 11.0$  Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.83–2.81 (m, 2H), 2.11–2.01 (m, 2H), 1.98–1.88 (m, 1H), 1.82–1.78 (m, 1H), 1.68–1.51 (m, 3H), 1.31–1.21 (m, 4H), 1.18–1.10 (m, 2H), 0.58 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 165.81, 165.57, 165.41, 165.39, 165.20, 165.11, 164.78, 147.40, 140.65, 139.40, 133.52, 133.38, 133.34, 133.30, 133.24, 133.15, 133.12, 129.99, 129.74, 129.71, 129.67, 129.63, 129.59, 129.49, 129.41, 128.86, 128.71, 128.62, 128.56, 128.49, 128.31, 128.23, 127.09, 121.06, 118.03, 101.83, 100.99, 89.95, 76.32, 73.00, 72.94, 71.94, 71.74, 71.40, 69.93, 67.53, 62.55, 61.12,

49.61, 43.91, 43.07, 37.78, 37.05, 29.42, 28.67, 26.62, 25.77, 22.96, 11.32.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): -73.38. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 에 대하여 계산됨, 1474.4498. 관찰됨, 1474.4486.

[0311] 실시예 36. 3-(트리부틸스탄닐)- $\beta$ -에스트라디올- $\beta$ -헵타-벤조일-락토오스 (S72)

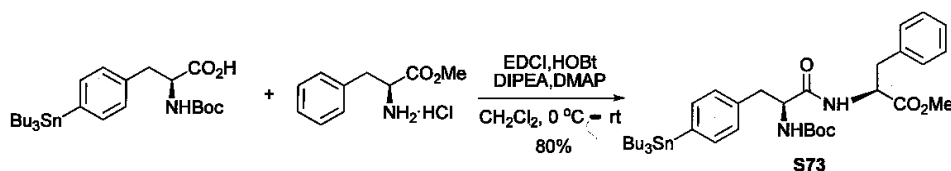


[0312]

[0313] 디옥산 (2 ml)에서 3-(트리플루오르메탄설포닐)- $\beta$ -에스트라디올- $\beta$ -헵타-벤조일-락토오스 (200 mg, 0.137 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 염화리튬 (28.7 mg, 0.683 mmol, 5.00 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (7.9 mg, 0.069 mmol, 5.00 mol%) 및 비스(트리-*n*-부틸틴) (0.14 ml, 0.27 mmol, 2.0 당량)이 첨가되었다. 100°C에서 21시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23°C로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 4:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 154 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (70% 수율)로서 제공되었다.

[0314]  $R_f$  = 0.3 (헥산/EtOAc 4:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 8.04-7.97 (m, 10H), 7.93 (dd,  $J$  = 8.0 Hz, 1.0 Hz, 2H), 7.74 (dd,  $J$  = 8.0 Hz, 1.0 Hz, 2H), 7.66-7.31 (m, 18H), 7.22 (dd,  $J$  = 8.5 Hz, 8.5 Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 4H), 5.82 (dd,  $J$  = 10.0 Hz, 9.0 Hz, 1H), 5.77-5.73 (m, 2H), 5.49 (dd,  $J$  = 10.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.40 (dd,  $J$  = 10.0 Hz, 3.0 Hz, 1H), 4.90 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.51 (dd,  $J$  = 12.0 Hz, 5.0 Hz, 1H), 4.24 (dd,  $J$  = 9.5 Hz, 9.5 Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J$  = 7.0 Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.78 (dd,  $J$  = 11.5 Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J$  = 11.5 Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J$  = 9.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.83-1.84 (m, 1H), 1.75-1.49 (m, 9H), 1.37-1.24 (m, 10H), 1.18-0.97 (m, 8H), 0.91 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 9H), 0.57 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 165.81, 165.55, 165.42, 165.37, 165.19, 165.11, 164.77, 139.88, 138.31, 137.25, 136.04, 133.71, 133.50, 133.36, 133.28, 133.21, 133.11, 133.08, 129.98, 129.71, 129.65, 129.61, 129.58, 129.48, 129.39, 128.83, 128.68, 128.61, 128.54, 128.47, 128.27, 128.21, 124.79, 101.78, 100.95, 90.04, 76.33, 72.97, 71.92, 71.74, 71.39, 69.91, 67.54, 62.59, 61.14, 49.78, 44.29, 43.16, 38.11, 37.29, 29.41, 29.05, 28.65, 27.37, 27.0, 25.62, 22.94, 13.63, 11.32, 9.45.

[0315] 실시예 37. N-Boc-4-(트리부틸스탄닐)-L-페닐알라닌-L-페닐알라닌 메틸 에스테르 (S73)



[0316]

[0317]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml)에서 N-Boc-4-(트리부틸스탄닐)-L-페닐알라닌 (1.67 g, 3.00 mmol, 1.00 당량) 및 L-페닐알라닌 메틸 에스테르 염산염 (647 mg, 3.00 mmol, 1.00 당량)에 0°C에서, EDCI (1.15 g, 6.00 mmol, 2.00 당량), HOBt (810 mg, 6.00 mmol, 2.00 당량), *n,n*-디이소프로필에틸 아민 (1.56 ml, 9.00 mmol, 3.00 당량) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (36 mg, 0.30 mmol, 0.10 당량)이 첨가되었다. 0°C에서 1시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 12시간 동안 실온에서 교반되었다. 반응 혼합물은 물 (20 ml)로 진정되고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml)가 첨가되었다. 상은 분리되고, 그리고 수성 상은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (10 ml)로 세척되고, 건조

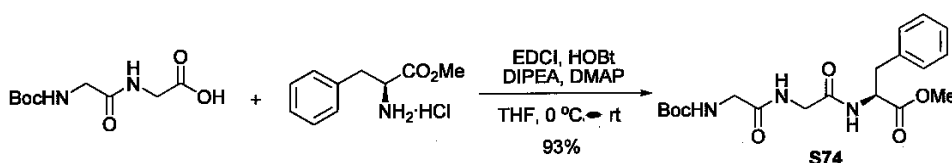
되고 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 그리고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 3:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 1.72 g의 표제 화합물이 백색 거품 (80% 수율)으로서 제공되었다.

[0318]

$R_f = 0.30$  (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 7.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.23-7.21 (m, 3H), 7.15 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.97 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 2.0 Hz, 2H), 6.38 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 4H), 1.55-1.50 (m, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.36-1.29 (m, 6H), 1.05-1.01 (m, 6H), 0.87 (t,  $J = 7.3$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 171.38, 170.83, 155.27, 140.29, 136.74, 136.06, 135.64, 129.19, 128.99, 128.49, 127.06, 80.12, 55.47, 53.21, 52.20, 37.92, 29.03, 28.18, 27.33, 13.61, 9.50. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대하여 계산됨, 739.3103. 관찰됨, 739.3069.

[0319]

실시예 38. N-Boc-글리실글리실-L-페닐알라닌 메틸 에스테르 (S74)



[0320]

[0321]

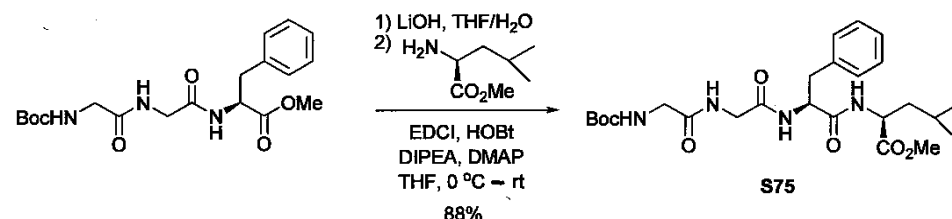
THF (10.0 mL)에서 N-Boc-글리실글리신 (696 mg, 3.00 mmol, 1.00 당량)에  $0^\circ\text{C}$ 에서, EDCI (1.15 g, 6.00 mmol, 2.00 당량), HOBT (810 mg, 6.00 mmol, 2.00 당량), n,n-디이소프로필에틸 아민 (1.56 mL, 9.00 mmol, 3.00 당량), 4-(디메틸아미노)피리딘 (36 mg, 0.030 mmol, 0.10 당량) 및 L-페닐알라닌 메틸 에스테르 (647 mg, 3.00 mmol, 1.00 당량)가 첨가되었다. 반응 혼합물은  $0^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반되고 실온에서 12시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석되고, 물로 세척되고, 그리고 건조되었다 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 DCM/MeOH 10:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 1.10 g의 표제 화합물이 무색 오일 (93% 수율)로서 제공되었다.

[0322]

$R_f = 0.50$  (DCM/MeOH 10:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 7.29-7.21 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.46 (br s, 1H), 4.82 (dd,  $J = 14.0$  Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J = 16.5$  Hz, 5.5 Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J = 16.5$  Hz, 6.0 Hz, 1H), 3.80 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.13 (dd,  $J = 14.0$  Hz, 6.0 Hz, 1H), 3.04 (dd,  $J = 14.0$  Hz, 7.0 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 171.79, 170.07, 168.53, 156.07, 135.78, 129.15, 128.49, 127.05, 80.16, 53.36, 52.30, 44.01, 42.75, 37.71, 28.24.

[0323]

실시예 39. N-Boc-글리실글리실-L-페닐알라닌-L-류신 메틸 에스테르 (S75)



[0324]

[0325]

THF (4.0 mL)와 물 (2 mL)에서 N-Boc-글리실글리실-L-페닐알라닌 메틸 에스테르 (786 mg, 2.00 mmol, 1.00 당량)에  $0^\circ\text{C}$ 에서, LiOH (96 mg, 4.00 mmol, 2.00 당량)가 첨가되었다. 반응 혼합물은  $0^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석되고, 그리고 pH는 HCl (1N)을 이용함으로써 pH 2-3으로 조정되었다. 층은 분리되고, 그리고 수성 층은 에틸 아세테이트로 추출되고 건조되었다 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 여과액은 진공에서 농축되어 가공되지 않은 산물이 제공되었다.

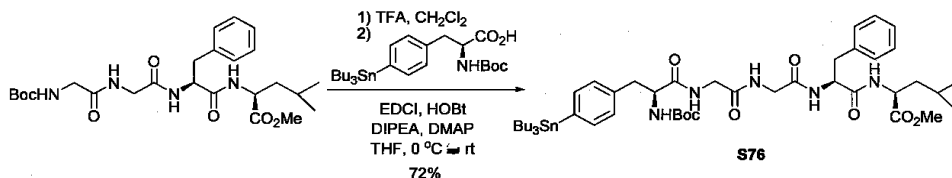
[0326]

THF (10.0 mL)에서 이러한 가공되지 않은 산물에  $0^\circ\text{C}$ 에서, EDCI (764 g, 4.00 mmol, 2.00 당량), HOBT (540

mg, 4.00 mmol, 2.00 당량), *n,n*-디이소프로필에틸 아민 (1.00 ml, 6.00 mmol, 3.00 당량), 4-(디메틸아미노) 피리딘 (24 mg, 0.020 mmol, 0.10 당량) 및 L-류신 메틸 에스테르 (544 mg, 3.00 mmol, 1.50 당량)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 0℃에서 1시간 동안 교반되고 실온에서 12시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석되고 물로 세척되고, 그리고 건조되었다 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 DCM/MeOH 10:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 880 mg의 표제 화합물이 백색 고체 (88% 수율)로서 제공되었다.

[0327]  $R_f$  = 0.50 (DCM/MeOH 10:1 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 7.40 (br s, 1H), 7.27-7.12 (m, 7H), 5.57 (br s, 1H), 4.95-4.93 (m, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.11 (dd, *J* = 13.5 Hz, 5.5 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 13.5 Hz, 7.0 Hz, 1H), 1.63-1.51 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 172.95, 170.78, 169.74, 168.41, 156.13, 136.36, 129.37, 128.42, 126.87, 80.05, 54.15, 52.21, 50.83, 43.89, 42.99, 41.05, 38.71, 28.34, 24.77, 22.69, 21.86. 질량 분석법: HRMS-FIA (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>에 대하여 계산됨, 529.2633. 관찰됨, 529.2630.

[0328] **실시예 40. N-Boc-4-(트리부틸스탄닐)-L-페닐알라닐-글리실글리실-L-페닐알라닐-L-류신 메틸 에스테르 (S76)**



[0329]

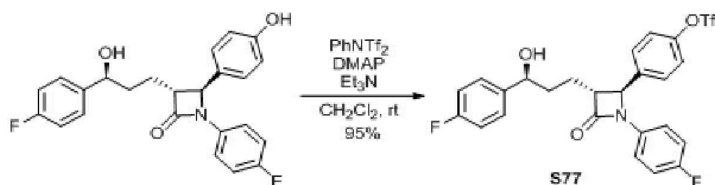
[0330] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 ml)에서 N-Boc-글리실글리실-L-페닐알라닐-L-류신 메틸 에스테르 (101 mg, 0.200 mmol, 1.00 당량)에 0℃에서, 트리플루오르아세트산 (0.2 ml)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 0℃에서 2시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 진공에서 농축되어 가공되지 않은 산물이 제공되었다.

[0331] THF (10.0 ml)에서 이러한 가공되지 않은 산물에 0℃에서, EDCI (76.7 mg, 0.400 mmol, 2.00 당량), HOBT (54 mg, 0.40 mmol, 2.0 당량), *n,n*-디이소프로필에틸 아민 (0.20 ml, 0.60 mmol, 3.0 당량), 4-(디메틸아미노)피리딘 (2.4 mg, 0.020 mmol, 0.10 당량) 및 N-Boc-4-(트리부틸스탄닐)-L-페닐알라닐 (111 mg, 0.200 mmol, 1.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 0℃에서 1시간 동안 교반되고 실온에서 12시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석되고, 물로 세척되고, 그리고 건조되었다 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 DCM/MeOH 10:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 135 mg의 표제 화합물이 백색 고체 (72% 수율)로서 제공되었다.

[0332]  $R_f$  = 0.50 (DCM/MeOH 10:1 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 7.52 (br s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24-7.13 (m, 8H), 7.01 (br s, 1H), 5.29 (br s, 1H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.18-3.03 (m, 3H), 2.95-2.90 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.05-1.01 (m, 6H), 0.89-0.86 (m, 15H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 173.03, 172.37, 170.76, 168.89, 168.24, 155.68, 139.90, 136.52, 136.42, 129.56, 128.96, 128.21, 126.62, 79.73, 55.38, 53.98, 52.15, 50.81, 43.06, 41.11, 39.23, 38.74, 29.01, 28.27, 27.32, 24.74, 22.74, 22.05, 13.61, 9.47. 질량 분석법: HRMS-FIA (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>에 대하여 계산됨, 966.4373. 관찰됨, 966.4386.

[0333] **실시예 41. (트리플루오르메탄설포닐)에제티미브 (S77)**





[0334]

[0335]

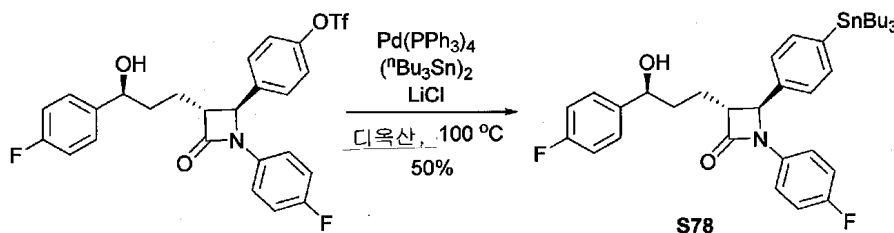
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 ml)에서 에제티미브 (205 mg, 0.500 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 트리에틸아민 (209 μl, 1.50 mmol, 3.00 당량), DMAP (6.0 mg, 0.05 mmol, 0.10 당량) 및 N-페닐비스(트리플루오르메탄설포닐이미드) (196 mg, 0.550 mmol, 1.10 당량)가 첨가되고, 그리고 반응 혼합물은 23℃에서 3시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 2:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 258 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (95% 수율)로서 제공되었다.

[0336]

R<sub>f</sub> = 0.2 (헥산/EtOAc 2:1 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 7.43-7.40 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 4H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.03-6.94 (m, 4H), 4.72 (dd, *J* = 6.5 Hz, 6.0 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.07 (dt, *J* = 7.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 2.63 (br s, 1H), 2.04-1.89 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 166.89, 162.15 (d, *J* = 244 Hz), 159.12 (d, *J* = 243 Hz), 149.31, 139.92, 138.18, 133.36, 127.65, 127.31 (d, *J* = 8.3 Hz), 122.31, 118.25 (d, *J* = 8.3 Hz), 115.99 (d, *J* = 22.8 Hz), 115.31 (d, *J* = 21.0 Hz), 72.99, 60.45, 60.29, 36.44, 24.99. <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): -73.25, -115.14, -117.72.

[0337]

실시예 42. (트리부틸스탄닐)에제티미브 (S78)



[0338]

[0339]

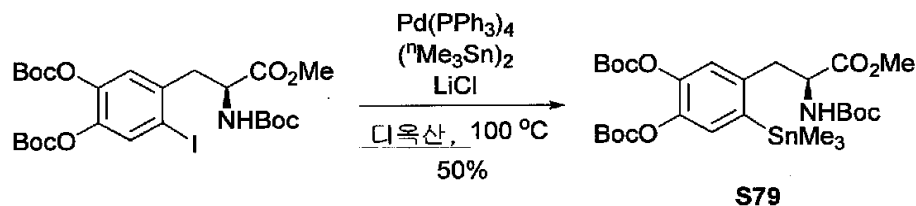
디옥산 (1 ml)에서 (트리플루오르메탄설포닐)에제티미브 (54.1 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 염화리튬 (21.0 mg, 0.500 mmol, 5.00 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (5.8 mg, 0.0050 mmol, 5.0 mol%) 및 비스(트리-*n*-부틸틴) (0.10 ml, 0.20 mmol, 2.0 당량)이 첨가되었다. 100℃에서 12시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 3:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 34 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (50% 수율)로서 제공되었다.

[0340]

R<sub>f</sub> = 0.3 (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 6H), 7.03 (dt, *J* = 9.0 Hz, 2.0 Hz, 2H), 6.94 (dt, *J* = 9.0 Hz, 2.0 Hz, 2H), 4.74 (dd, *J* = 6.5 Hz, 6.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.12 (dt, *J* = 7.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 2.36 (br s, 1H), 2.04-1.91 (m, 4H), 1.59-1.53 (m, 6H), 1.39-1.30 (m, 6H), 1.13-1.03 (m, 6H), 0.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 9H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 167.61, 162.17 (d, *J* = 244 Hz), 158.97 (d, *J* = 241 Hz), 142.99, 140.05 (d, *J* = 2.8 Hz), 137.21, 136.98, 133.91 (d, *J* = 2.6 Hz), 127.37 (d, *J* = 8.1 Hz), 125.25, 118.39 (d, *J* = 8.1 Hz), 115.79 (d, *J* = 22.8 Hz), 115.32 (d, *J* = 21.9 Hz), 73.05, 61.48, 60.18, 36.59, 29.03, 27.32, 25.04, 13.63, 9.59. <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): -115.32, -118.50. 질량 분석법: HRMS-FIA (*m/z*): [M + K]<sup>+</sup>에 대하여 계산됨, 722.2228. 관찰됨, 722.2204.



[0341] 실시예 43. (트리부틸스탄닐)DOPA (S79)

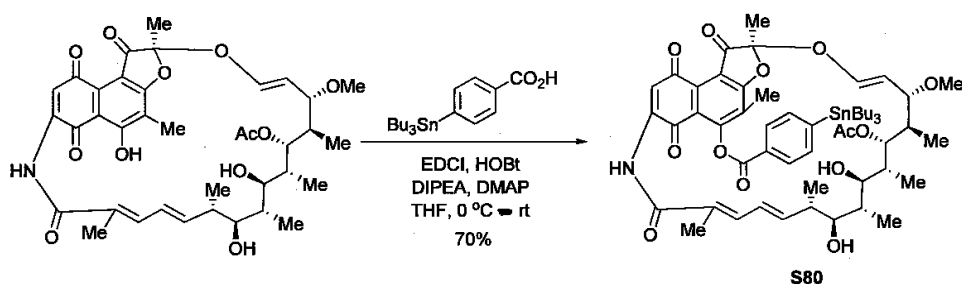


[0342]

[0343] 디옥산 (5 ml)에서 요오드-DOPA (319 mg, 0.500 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 염화리튬 (105 mg, 2.50 mmol, 5.00 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (17.3 mg, 0.150 mmol, 5.00 mol%) 및 비스(트리-메틸틴) (329 mg, 1.00 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 100℃에서 24시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 3:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 168 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (50% 수율)로서 제공되었다.

[0344]  $R_f = 0.5$  (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 7.27 (br s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 4.90 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.52-4.51 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.11-3.04 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.54 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 0.36 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 172.50, 155.06, 150.78, 150.60, 142.57, 141.54, 141.36, 140.81, 130.21, 123.25, 83.59, 80.67, 54.31, 52.29, 40.26, 28.18, 27.58, 27.59, -7.91. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대하여 계산됨, 676.2138. 관찰됨, 676.2139.

[0345] 실시예 44. 리파마이신 S 유도체 (S80)



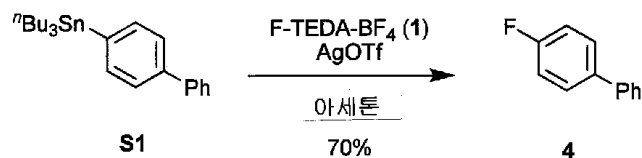
[0346]

[0347] THF (1.0 ml)에서 리파마이신 S (139 mg, 0.200 mmol, 1.00 당량)에 0℃에서, EDCI (76.7 mg, 0.400 mmol, 2.00 당량), *n,n*-디이소프로필에틸 아민 (0.20 ml, 0.60 mmol, 3.0 당량), 4-(디메틸아미노)피리딘 (2.4 mg, 0.020 mmol, 0.10 당량) 및 4-(트리부틸스탄닐)벤조산 (124 mg, 0.300 mmol, 1.50 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 0℃에서 1시간 동안 교반되고 실온에서 12시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 에틸 아세테이트로 희석되고, 물로 세척되고, 그리고 건조되었다 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 헥산/EtOAc 2:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 153 mg의 표제 화합물이 백색 고체 (70% 수율)로서 제공되었다.

[0348]  $R_f = 0.30$  (헥산/EtOAc 2:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 8.26 (s, 1H), 8.18-8.16 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.28-6.15 (m, 3H), 5.89 (dd,  $J = 15.5$  Hz, 7.0 Hz, 1H), 5.14 (dd,  $J = 12.5$  Hz, 7.0 Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.61 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.81-1.80 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 6H), 1.39-1.32 (m, 6H), 1.09-1.01 (m, 9H), 0.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 9H), 0.84 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.68 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.18 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 192.47, 182.12, 177.67, 173.29, 172.95, 169.43, 164.59, 156.01, 151.97, 144.31, 141.81, 139.93, 136.79, 136.68, 133.54, 132.24, 130.66, 129.35, 127.65, 124.06, 118.61, 116.36, 115.86, 114.63, 108.65, 81.12, 73.50,

73.21, 56.98, 38.82, 37.39, 37.34, 32.81, 29.01, 27.33, 21.91, 21.04, 19.94, 16.97, 13.65, 11.44, 11.11, 9.72, 8.84, 8.36. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[M + H]^+$ 에 대하여 계산됨, 1090.4333. 관찰됨, 1090.4289.

[0349] 실시예 45. F-TEDA-BF<sub>4</sub>로 아릴스탄난의 플루오르화

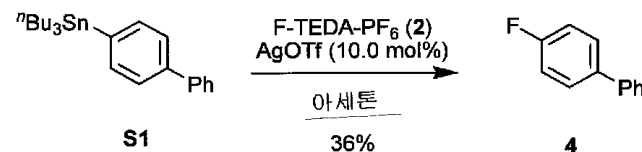


[0350]

[0351] 아세톤 (2.0 ml)에서 4-(비페닐)트리부틸스탄난 (S1) (44.3 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 은 트리플레이트 (51.4 mg, 0.0400 mmol, 2.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(트리플루오르보산염) (1) (42.5 mg, 0.120 mmol, 1.20 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 23℃에서 20분 동안 교반되고, 이후 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산으로 용리하는 예비 TLC에 의해 정제되어 12.0 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (70% 수율)로서 제공되었다.

[0352] 실시예 46. F-TEDA-PF<sub>6</sub>으로 아릴스탄난의 플루오르화

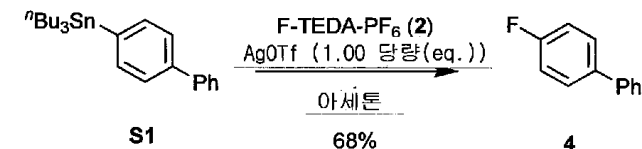
[0353] a) 10.0 mol%의 AgOTf로



[0354]

[0355] 아세톤 (2.0 ml)에서 4-(비페닐)트리부틸스탄난 (S1) (44.3 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 은 트리플레이트 (2.57 mg, 0.0100 mmol, 10.0 mol%) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (56.5 mg, 0.120 mmol, 1.20 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 23℃에서 24시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (10.0  $\mu$ l, 0.0939 mmol)이 첨가되었다. 수율은 4-플루오르비페닐 (-118.1 ppm)의 <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>, 23℃) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 36%인 것으로 밝혀졌다.

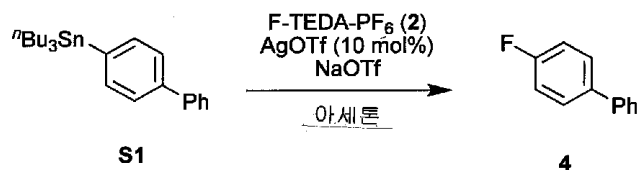
[0356] b) 1.00 당량의 AgOTf로



[0357]

[0358] 아세톤 (2.0 ml)에서 4-(비페닐)트리부틸스탄난 (S1) (44.3 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 은 트리플레이트 (25.7 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (56.5 mg, 0.120 mmol, 1.20 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 23℃에서 12시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (10.0  $\mu$ l, 0.0939 mmol)이 첨가되었다. 수율은 4-플루오르비페닐 (-118.1 ppm)의 <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>, 23℃) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 68%인 것으로 밝혀졌다.

[0359] c) NaOTf의 효과



[0360]

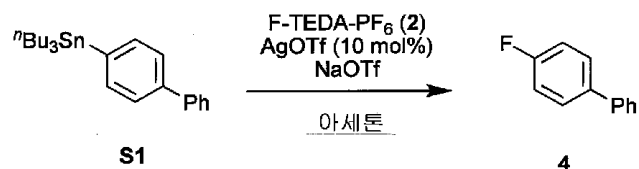
[0361] 아세톤 (0.6 ml)에서 4-(비페닐)트리부틸스탄난 (S1) (8.9 mg, 0.020 mmol, 1.0 당량)에 23℃에서, 은 트리플레이트 (0.51 mg, 0.0020 mmol, 10 mol%), 나트륨 트리플레이트 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (11 mg, 0.024 mmol, 1.2 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 23℃에서 24시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (2.00  $\mu\text{l}$ , 0.0188 mmol)이 첨가되었다. 수율은 4-플루오르비페닐 (-118.1 ppm)의  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz, 아세톤- $d_6$ , 23℃) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 수율은 표 2에 보고된다.

표 2

NaOTf의 효과

NaOTf	수율 [%] ( $^{19}\text{F}$ NMR)
없음	36
2.0 당량	50
5.0 당량	49
10 당량	48

[0363] d) 아릴스탄난의 느린 첨가의 효과



[0364]

[0365] 아세톤 (0.6 ml)에서 은 트리플레이트 (0.51 mg, 0.0020 mmol, 10 mol%), 나트륨 트리플레이트 (6.9 mg, 0.020 mmol, 2.0 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (11 mg, 0.024 mmol, 1.2 당량)에 23℃에서, 4-(비페닐)트리부틸스탄난 (S1) (8.9 mg, 0.020 mmol, 1.0 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 23℃에서 24시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (2.00  $\mu\text{l}$ , 0.0188 mmol)이 첨가되었다. 수율은 4-플루오르비페닐 (-118.1 ppm)의  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz, 아세톤- $d_6$ , 23℃) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 수율은 표 3에 보고된다.

표 3

느린 첨가의 효과

첨가 방식	수율 [%] ( $^{19}\text{F}$ NMR)
한 번에	50
10분마다 0.1 당량	53

e) AgOTf가 없는 배경 반응



아세톤 (0.6 ml)에서 4-(비페닐)트리부틸스탄난 (S1) (8.9 mg, 0.020 mmol, 1.0 당량)에 23℃에서, 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (11 mg, 0.024 mmol, 1.2 당량) 및 나트륨 트리플레이트가 첨가되었다. 반응 혼합물은 23℃에서 24시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (2.00  $\mu\text{l}$ , 0.0188 mmol)이 첨가되었다. 수율은 4-플루오르비페닐 (-118.1 ppm)의  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz, 아세톤- $d_6$ , 23℃) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 수율은 표 4에 보고된다.

표 4

AgOTf가 없는 배경 반응

NaOTf	수율 [%] ( $^{19}\text{F}$ NMR)
없음	0
2.0 당량	0

실시예 47. 아릴스탄난에 대한 최적화된 조건, 일반적인 절차 A: 휘발성 화합물의 경우



아세톤 (2.0 ml)에서 아릴스탄난 (0.100 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 은 트리플레이트 (51.4 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (56.5 mg, 0.120 mmol, 1.20 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 23℃에서 20분 동안 교반되고, 그리고 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (10.0  $\mu\text{l}$ , 0.0939 mmol)이 첨가되었다. 수율은 아릴플루오르화물의  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz, 아세톤- $d_6$ , 23℃) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 수율은 표 5에 보고된다.

표 5

휘발성 아릴플루오르화물의 합성

	$^{19}\text{F}$ 화학적 이동	수율 [%] ( $^{19}\text{F}$ NMR)
H	-115.3 ppm	82
4-CN	-105.0 ppm	76
4-F	-121.6 ppm	73
4-OMe	-126.8 ppm	76
2,4,6-트리메틸	-129.7 ppm	73

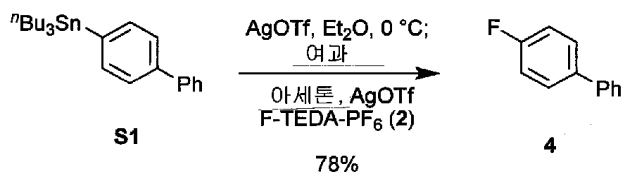
[0375] 실시예 48. 아릴스탄난에 대한 최적화된 조건, 일반적인 절차 B: 비-휘발성 화합물의 경우



[0376]

[0377] 아세톤 (2.0 ml)에서 아릴스탄난 (0.100 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 은 트리플레이트 (51.4 mg, 0.0400 mmol, 2.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (56.5 mg, 0.120 mmol, 1.20 당량)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 23℃에서 20분 동안 교반되고, 이후 진공에서 농축되었다. 잔류물은 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 또는 예비 TLC에 의해 정제되었다.

[0378] 실시예 49. 4-(비페닐)트리부틸스탄난의 대규모 플루오르화

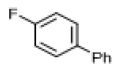


[0379]

[0380] Et<sub>2</sub>O (25 ml)에서 4-(비페닐)트리부틸스탄난 (S1) (2.22 g, 5.00 mmol, 1.00 당량)에 0℃에서, 은 트리플레이트 (2.57 g, 10.0 mmol, 2.00 당량)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 0℃에서 1.0시간 동안 교반되고, 이후 차가운 헥산 (100 ml)이 첨가되었다. 침전물은 여과되고 차가운 헥산 (3 x 30 ml)으로 세척되었다. 적색 고체는 아세톤 (50 ml)에서 은 트리플레이트 (643 mg, 2.50 mmol, 0.500 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (2.47 g, 5.25 mmol, 1.05 당량)이 들어있는 다른 플라스크로 이전되었다. 23℃에서 30분 동안 교반후, 반응 혼합물은 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산에서 용해되고 Celite의 플러그를 통해 여과되었다. 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 671 mg의 4-플루오르비페닐이 무색 고체 (78% 수율)로서 제공되었다.

[0381] 실시예 50. 아릴스탄난의 플루오르화

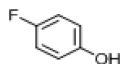
[0382] 4-플루오르비페닐 (4)



[0383]

[0384] 수율: 14.3 mg (83%). R<sub>f</sub> = 0.60 (헥산/EtOAc 19:1 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 7.60–7.54 (m, 4H), 7.47 (dd, J = 7.5 Hz, 7.0 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.0 Hz, 7.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 162.44 (d, J = 244 Hz), 140.24, 137.30, 129.0, 128.75 (d, J = 8.5 Hz), 127.24, 127.00, 115.59 (d, J = 21 Hz). <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): -116.2.

[0385] 4-플루오르페놀 (5)

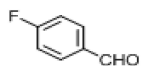


[0386]

[0387] 수율: 8.1 mg (72%). R<sub>f</sub> = 0.60 (헥산/EtOAc 19:1 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ):

6.95-6.95 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 7.5 Hz, 2H), 6.80-6.76 (m, 2H), 5.41 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 157.32 (d,  $J = 237$  Hz), 151.17, 116.25 (d,  $J = 8.0$  Hz), 116.01 (d,  $J = 21$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): -124.3.

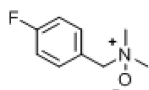
[0388] 4-플루오르벤즈알데히드 (10)



[0389]

[0390] 수율: 9.6 mg (77%).  $R_f = 0.77$  (헥산/EtOAc 7:3 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 9.95 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.22-7.18 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 7.5 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 190.43, 166.42 (d,  $J = 255$  Hz), 132.89, 132.14 (d,  $J = 9.9$  Hz), 116.25 (d,  $J = 22$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): -102.9.

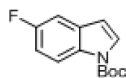
[0391] (4-플루오르벤질)디메틸아민 *N*-산화물 (11)



[0392]

[0393] 수율: 10.6 mg (63%).  $R_f = 0.05$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 7.50 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 6.4 Hz, 2H), 7.08 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 7.2 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.10 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 163.56 (d,  $J = 249$  Hz), 133.94 (d,  $J = 8.1$  Hz), 126.49 (d,  $J = 2.9$  Hz), 115.74 (d,  $J = 22$  Hz), 74.95, 58.03.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): -111.5. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대하여 계산됨, 192.07951. 관찰됨, 192.07923.

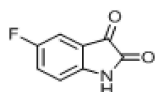
[0394] *N*-Boc-5-플루오르인돌 (12)



[0395]

[0396] 수율: 17.6 mg (75%).  $R_f = 0.75$  (헥산/EtOAc 7:3 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 8.08 (br, 1H), 7.62 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 6.5$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (ddd,  $J = 7.0$  Hz, 6.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 1.68 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 159.27 (d,  $J = 238$  Hz), 149.51, 131.60, 131.38 (d,  $J = 10$  Hz), 127.51, 116.08 (d,  $J = 9.1$  Hz), 112.00 (d,  $J = 24$  Hz), 107.01, 106.27 (d,  $J = 24$  Hz), 83.9, 28.2.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): -121.7.

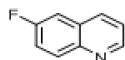
[0397] 5-플루오르이사틴 (13)



[0398]

[0399] 수율: 11.9 mg (72%).  $R_f = 0.55$  (헥산/EtOAc 7:3 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, 아세톤- $d_6$ , 23°C,  $\delta$ ): 10.01 (br, 1H), 7.03 (ddd,  $J = 9.0$  Hz, 9.0 Hz, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 6.6$  Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 3.0 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, 아세톤- $d_6$ , 23°C,  $\delta$ ): 184.18, 159.68, 159.49 (d,  $J = 241$  Hz), 147.66, 125.26 (d,  $J = 24$  Hz), 119.41 (d,  $J = 6.8$  Hz), 114.33 (d,  $J = 6.8$  Hz), 111.74 (d,  $J = 24$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz, 아세톤- $d_6$ , 23°C,  $\delta$ ): -122.1. 이들 분광분석 데이터는 Alfa Aesar로부터 구입된 진정 시료의 것들에 상응한다.

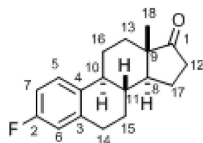
[0400] **6-플루오르퀴놀린 (14)**



[0401]

[0402] 수율: 11.6 mg (79%).  $R_f = 0.47$  (EtOAc). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 8.91 (dd,  $J = 4.5$  Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.53 (ddd,  $J = 9.0$  Hz, 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 160.43 (d,  $J = 247$  Hz), 149.56, 145.11, 135.70 (d,  $J = 5.3$  Hz), 131.80 (d,  $J = 9.1$  Hz), 128.86, 121.79, 119.94 (d,  $J = 26$  Hz), 110.74 (d,  $J = 21$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): -113.0.

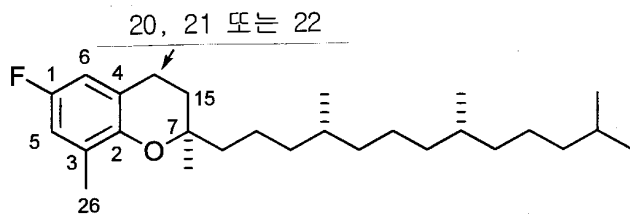
[0403] **3-디옥시-3-플루오르에스트론 (15)**



[0404]

[0405] 수율: 23.2 mg (85%).  $R_f = 0.33$  (헥산/EtOAc 9:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 7.23 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 6.0$  Hz, 1H, H-5), 6.83 (ddd,  $J = 9.6$  Hz, 8.4 Hz, 3.0 Hz, 1H, H-7), 7.03 (dd,  $J = 9.6$  Hz, 3.0 Hz, 1H, H-6), 2.92-2.88 (m, 2H, H-14), 2.51 (dd,  $J = 19.2$  Hz, 8.4 Hz, 1H, H-12a), 2.42-2.38 (m, 1H, H-16a), 2.29-2.23 (m, 1H, H-10), 2.18-1.94 (m, 4H, H-12b, H-17a, H-15a, H-13a), 1.67-1.41 (m, 6H, H-17b, H-11, H-8, H-16b, H-15b, H-13b), 0.91 (s, 3H, H-18).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 220.67 (C-1), 161.01 (d,  $J = 243$  Hz, C-2), 138.65 (d,  $J = 6.4$  Hz, C-3), 135.33 (C-4), 126.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, C-5), 115.11 (d,  $J = 20$  Hz, C-6), 112.48 (d,  $J = 20$  Hz, C-7), 50.39 (C-8), 47.92 (C-9), 43.99 (C-10), 38.11 (C-11), 35.82 (C-12), 31.53 (C-13), 29.45 (C-14), 26.30 (C-15), 25.89 (C-16), 21.57 (C-17), 13.81 (C-18).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): -118.5.

[0406] **6-디옥시-6-플루오르- $\delta$ -토코페롤 (16)**

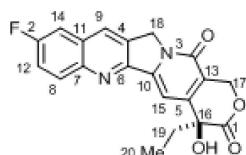


[0407]



[0408] 수율: 27.9 mg (69%).  $R_f = 0.46$  (헥산). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 6.67 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 1.8 Hz, 1H, H-5), 6.59 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-6), 2.77-2.66 (m, 2H, H-20, 21 또는 22), 2.14 (s, 3H, H-26), 1.82-1.70 (m, 2H, H-15), 1.60-0.83 (m, 36H). (주의: 피크의 겹침으로 인하여, 더 이상의 지정이 어려웠다).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 155.73 (d,  $J = 235$  Hz, C-1), 147.88 (C-2), 127.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, C-3), 121.32 (d,  $J = 7.2$  Hz, C-4), 114.84 (d,  $J = 23$  Hz, C-5), 112.21 (d,  $J = 23$  Hz, C-6), 75.91 (C-7), 39.90 (C-8), 39.36 (C-9), 37.43 (C-10), 37.40 (C-11), 37.27 (C-12), 32.79 (C-13), 32.65 (C-14), 31.07 (C-15), 27.97 (C-16), 24.79 (C-17), 24.43 (C-18), 24.07 (C-19), 22.71 (C-20), 22.61 (C-21), 22.54 (C-22), 20.92 (C-23), 19.74 (C-24), 19.64 (C-25), 16.11 (C-26).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -126.9. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대하여 계산됨, 404.34544. 관찰됨, 404.34647.

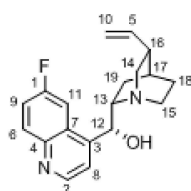
[0409] 10-플루오르캄프토테신 (17)



[0410]

[0411] 수율: 25.6 mg (70%).  $R_f = 0.35$  (EtOAc). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 8.35 (s, 1H, H-9), 8.24 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 4.8 Hz, 1H, H-8), 7.66 (s, 1H, H-15), 7.61 (ddd,  $J = 7.6$  Hz, 6.4 Hz, 3.0 Hz, 1H, H-12), 7.56 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 3.0 Hz, 1H, H-14), 5.75 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, H-17a), 5.31 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, H-17b), 5.30 (s, 2H, H-18), 3.73 (s, 1H, OH), 1.96-1.84 (m, 2H, H-19), 1.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, H-20).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 173.88 (C-1), 161.29 (d,  $J = 240$  Hz, C-2), 157.58 (C-3), 152.10 (C-4), 150.11 (C-5), 146.15 (C-6), 146.03 (C-7), 132.34 (d,  $J = 9.1$  Hz, C-8), 130.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, C-9), 129.37 (C-10), 128.85 (d,  $J = 9.9$  Hz, C-11), 121.09 (d,  $J = 26$  Hz, C-12), 118.77 (C-13), 111.23 (d,  $J = 23$  Hz, C-14), 97.98 (C-15), 72.71 (C-16), 66.33 (C-17), 49.99 (C-18), 31.59 (C-19), 7.80 (C-20).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -110.7.

[0412] 6-디메톡시-6-플루오르퀴닌 (18)

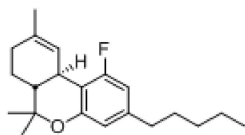


[0413]

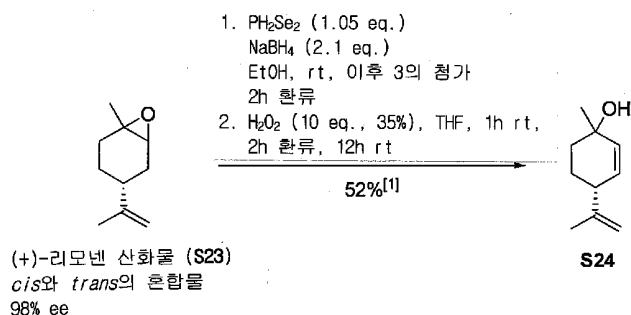
[0414] 수율: 22.8 mg (73%).  $R_f = 0.40$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 8.85 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H-2), 8.10 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 5.4 Hz, 1H, H-6), 7.97 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 3.0 Hz, 1H, H-11), 7.65 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H-8), 7.54 (ddd,  $J = 9.0$  Hz, 9.0 Hz, 3.0 Hz, 1H, H-9), 5.83 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H, H-12), 5.78-5.72 (m, 1H, H-5), 5.06 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H, H-10a), 4.99 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, H-10b), 3.92-3.86 (m, 1H, H-15a), 3.48-3.43 (m, 1H, H-13), 3.35 (dd,  $J = 13.2$  Hz, 7.2 Hz, 1H, H-14a), 3.06-3.00 (m, 2H, H-14b, H-15b), 2.68 (s br, 1H, H-16), 2.05-1.99 (m, 3H, H-17, H-18a, H-19a), 1.84-1.78 (m, 1H, H-18b), 1.65-1.58 (m, 1H, H-19b).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 161.48 (d,  $J = 244$  Hz, C-1), 150.63 (C-2), 146.83 (d,  $J = 6.1$  Hz, C-3), 146.45 (C-4), 139.78 (C-5), 133.81 (d,  $J =$

9.9 Hz, C-6), 126.76 (d,  $J = 9.9$  Hz, C-7), 120.78 (C-8), 120.18 (d,  $J = 26$  Hz, C-9), 116.68 (C-10), 108.25 (d,  $J = 24$  Hz, C-11), 68.99 (C-12), 61.30 (C-13), 55.61 (C-14), 44.78 (C-15), 38.38 (C-16), 27.87 (C-17), 25.32 (C-18), 20.44 (C-19).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -113.6. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대하여 계산됨, 313.17162. 관찰됨, 313.17160.

#### [0415] 실시예 51. 디옥시-플루오르마리놀 (19)의 합성

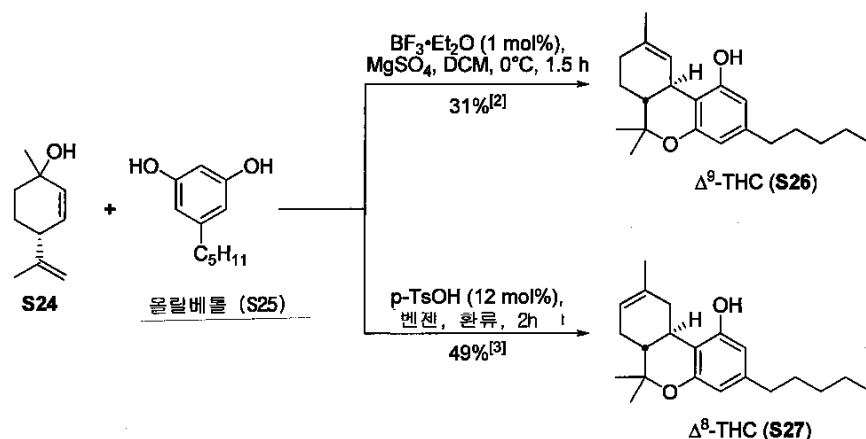


$\Delta^8$ -과  $\Delta^9$ -테트라히드로칸나비놀의 제조는 기존 문헌의 절차에 따라 달성될 수 있다. 4-이소프로페닐-1-메틸시클로헥스-2-에놀 (S24)의 제조는 원위치에서 페닐 셀레니드로 미리 환원된 디페닐 디셀레니드로 상업적 (+)-리모넨 산화물 (S23)의 처리에 의해 달성될 수 있다.  $\text{H}_2\text{O}_2$ 로 차후 산화, 그 이후에 제거는 원하는 산물 S24를 제공한다 (반응식 5).



#### [0419] 반응식 5: 출발 물질 S24의 제조.

S24로부터 시작하여, THC의 양쪽 이성질체는 올리베톨 (S25)로 처리 시에 제조될 수 있다.  $0^\circ\text{C}$ 에서 DCM에서 촉매량  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 으로 처리는  $\Delta^9$ -테트라히드로칸나비놀 (S26)을 중간 수율에서 선택적으로 제공한다. 환류 조건 하에 벤젠에서 촉매량  $p\text{-TsOH}$ 로 동일한 출발 물질을 처리하면,  $\Delta^8$ -테트라히드로칸나비놀 (S27)이 선택적으로 산출된다 (반응식 6).



[0422] 반응식 6:  $\Delta^8$ -과  $\Delta^9$ -테트라히드로칸나비놀의 제조.

[0423] 4-이소프로페닐-1-메틸시클로헥스-2-에놀 (S24)

[0424] 무수성 EtOH (7 ml)에서 (PhSe)<sub>2</sub> (2.15 g, 6.90 mmol, 1.05 eq.)의 용액은 N<sub>2</sub>의 공기 하에 0℃로 냉각되었다. 생성된 용액에 NaBH<sub>4</sub> (521 mg, 13.8 mmol, 2.10 eq.)가 첨가되고, 그리고 생성된 용액은 색깔이 사라질 때까지 실온에서 교반되었다. (+)-리모넨 산화물 (S23) (1.10 ml, 6.56 mmol, 1 eq.)이 무수성 EtOH (2 ml)에서 용액으로서 방울방울 첨가되었다. 생성된 혼합물은 2시간 동안 환류로 가열되었다. 반응 혼합물은 1 M HCl (15 ml)로 진정되고, 그리고 생성된 혼합물은 EtOAc (2 x 30 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 추출물은 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (10 ml), 물 (10 ml) 및 염수 (10 ml)로 세척되었다. 유기 층은 분리되고, 무수성 MgSO<sub>4</sub>에서 건조되고, 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다.

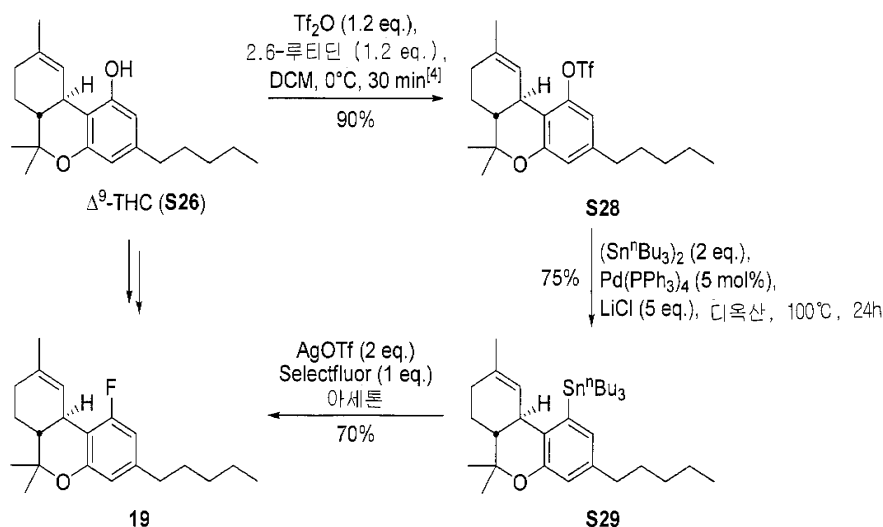
[0425] 가공되지 않은 산물은 THF (70 ml)에 용해되고, 그리고 생성된 용액은 0℃로 냉각되었다. 상기 용액에 방울방울 방식으로, 35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5.62 ml, 65.6 mmol, 10 eq.)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 가온되고, 1시간 동안 교반되고, 이후 2시간 동안 환류되었다. 생성된 혼합물은 실온으로 냉각되고 하룻밤동안 교반되었다. 반응물은 물 (70 ml)로 진정되고 EtOAc (3 x 70 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 추출물은 물 (50 ml)과 염수 (50 ml)로 세척되고, 분리되고, MgSO<sub>4</sub>에서 건조되고, 여과되고, 그리고 감압 하에 농축되었다. 가공되지 않은 산물은 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-Hex; 1:10 내지 2:3)에 의해 정제되었다. 산물은 황색 오일 (519 mg, 52% 수율)로서 수득되었다.

[0426]  $\Delta^9$ -테트라히드로칸나비놀 (S26)

[0427] 무수성 DCM (20 ml)에서 올리베톨 (S25) (591 mg, 3.28 mmol, 1 eq.) 및 4-이소프로페닐-1-메틸시클로헥스-2-에놀 (S24) (500 mg, 3.28 mmol, 1 eq.)의 혼합물에 N<sub>2</sub>의 공기 하에, 무수성 MgSO<sub>4</sub> (500 mg)가 첨가되었다. 현탁액은 0℃로 냉각되고 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (4  $\mu$ l, 0.033 mmol, 1 mol%)가 첨가되었다. 생성된 혼합물은 0℃(항상 상기 온도에 유지됨)에서 1.5시간 동안 교반되고, 이후 무수성 NaHCO<sub>3</sub> (1 g)이 첨가되고, 그리고 반응 혼합물은 색깔이 사라질 때까지 교반되었다. 반응 혼합물은 여과되고, 그리고 상기 용매가 감압 하에 제거되었다. 가공되지 않은 산물은 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-Hex; 0:100 내지 2:98)에 의해 정제되어 산물 (310 mg, 31% 수율)이 획득되었다.

[0428]  $\Delta^8$ -테트라히드로칸나비놀 (S27)

[0429] 벤젠 (35 ml)에서 올리베톨 (S25) (591 mg, 3.28 mmol, 1 eq.) 및 4-이소프로페닐-1-메틸시클로헥스-2-에놀 (S24) (500 mg, 3.28 mmol, 1 eq.)의 혼합물에 *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (75 mg, 0.39 mmol, 12 mol%)가 첨가되고, 그리고 생성된 혼합물은 2시간 동안 환류로 가열되었다. 반응 혼합물에 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (25 ml)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 EtOAc (3 x 25 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 추출물은 물 (20 ml)과 염수 (20 ml)로 세척되고, MgSO<sub>4</sub>에서 건조되고, 여과되고, 그리고 감압 하에 농축되었다. 가공되지 않은 산물은 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-Hex; 0:100 내지 2:98)에 의해 정제되어 순수한 산물 (505 mg, 고립된 49% 수율)이 획득되었다.



[0430]

[0431] 반응식 7: 디옥시-플루오르마리놀 (19)의 합성.

[0432] (6aR,10aR)-6,6,9-트리메틸-3-펜틸-6a,7,8,10a-테트라히드로-6H-벤조[c]크로멘-1-일 트리플루오르메탄설포산염 (S28)

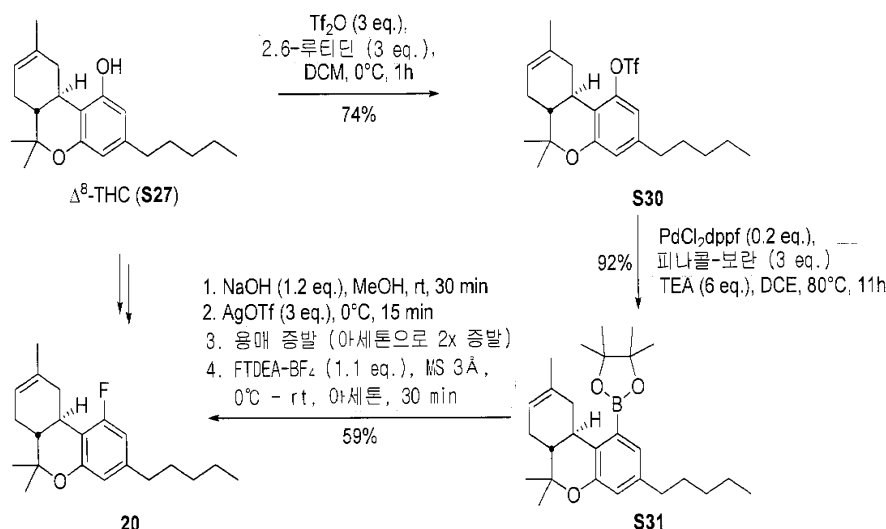
[0433]  $\Delta^9$ -테트라히드로칸나비놀 (S26) (314 mg, 1 mmol, 1 eq.)이  $\text{N}_2$ 의 공기 하에 무수성 DCM (10 ml)에 용해되고, 그리고 2,6 루티딘 (140  $\mu\text{l}$ , 1.2 mmol, 1.2 eq.)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각되고  $\text{Tf}_2\text{O}$  (202  $\mu\text{l}$ , 1.2 mmol, 1.2 eq.)가 방울방울 첨가되었다. 생성된 혼합물은 30분 동안 교반되었다. 반응물은 물 (10 ml)로 진정되고 DCM (2 x 10 ml)으로 추출되었다. 모아진 유기 추출물은 염수 (5 ml)로 세척되고,  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조되고, 여과되고, 그리고 감압 하에 농축되었다. 가공되지 않은 산물은 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-Hex; 5:95)에 의해 정제되어 S28 (402 mg, 90% 수율)이 제공되었다.

[0434] 트리부틸((6aR,10aR)-6,6,9-트리메틸-3-펜틸-6a,7,8,10a-테트라히드로-6H-벤조[c]크로멘-1-일)스탄난 (S29)

[0435] (6aR,10aR)-6,6,9-트리메틸-3-펜틸-6a,7,8,10a-테트라히드로-6H-벤조[c]크로멘-1-일 트리플루오르메탄설포산염 (S28) (250 mg, 0.56 mmol, 1 eq.)은 무수성 디옥산 (5 ml)에 용해되고, 그리고 LiCl (119 mg, 2.8 mmol, 5 eq.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (32.4 mg, 0.028 mmol, 5 mol%) 및  $(\text{Sn}^n\text{Bu}_3)_2$  (566  $\mu\text{l}$ , 1.12 mmol, 2 eq.)가 첨가될 것이다. 생성된 혼합물은 24시간 동안  $100^\circ\text{C}$ 로 가열될 것이다. 반응 혼합물은 감압 하에 농축되고 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-Hex; 0:100 내지 1:9)에 종속되어 S29가 제공될 것이다.

[0436] (6aR,10aR)-1-플루오르-6,6,9-트리메틸-3-펜틸-6a,7,8,10a-테트라히드로-6H-벤조[c]크로멘 (19)

[0437] 트리부틸((6aR,10aR)-6,6,9-트리메틸-3-펜틸-6a,7,8,10a-테트라히드로-6H-벤조[c]크로멘-1-일)스탄난 (S29) (100 mg, 0.17 mmol, 1 eq.)은 아세톤 (3.5 ml)에 용해되고, 그리고 AgOTf (87.4 mg, 0.34 mmol, 2 eq.) 및 Selectfluor<sup>®</sup> (71 mg, 0.20 mmol, 1.2 eq.)가 실온에서 첨가될 것이다. 생성된 혼합물은 실온에서 20분 동안 교반되고, 이후 감압 하에 농축될 것이다. 농축액은 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-Hex; 0:100 내지 5:95)에 종속되어 19가 제공될 것이다.



[0438]

[0439] 반응식 8. 1-디옥시-1-플루오르- $\Delta^8$ -테트라히드로칸나비놀 (20)의 합성.

[0440] (6aR,10aR)-6,6,9-트리메틸-3-펜틸-6a,7,10,10a-테트라히드로-6H-벤조[c]크로멘-1-일 트리플루오르메탄설포산염 (S30)

[0441] 무수성  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml)에서  $\Delta^8$ -THC (960 mg, 3.05 mmol, 1 당량)에,  $\text{N}_2$ 의 공기 하에 2,6-루티딘 (1.1 ml, 9.15 mmol, 3 당량)이 한꺼번에 첨가되었다.  $\text{Tf}_2\text{O}$  (1.54 ml, 9.15 mmol, 3 당량)가 방울방울 첨가되었다. 생성된 혼합물은  $0^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반되었다.  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml)가 첨가되었다. 유기 층은 분리되고, 그리고 수성 층은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 층은 염수 (50 ml)로 세척되고 건조되었다 ( $\text{MgSO}_4$ ). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 벤젠/헥산 1/9 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 1.01 g의 표제 화합물이 투명 오일 (74% 수율)로서 제공되었다.  $R_f = 0.61$  (벤젠/헥산 3:7 (v/v)).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $22^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 6.68 (d,  $J = 2$  Hz, 1H) 6.61 (d,  $J = 2$  Hz, 1H) 5.45 (brd,  $J = 4$  Hz, 1H) 2.93 (brdd,  $J = 4$  Hz,  $J = 16$  Hz, 1H) 2.84 (dt,  $J = 5$  Hz,  $J = 11$  Hz, 1H) 2.53 (t,  $J = 8$  Hz, 2H) 2.17 (brd,  $J = 14$  Hz, 1H) 1.84-1.94 (m, 2H) 1.78 (dt,  $J = 4$  Hz,  $J = 11$ Hz, 1H) 1.71 (s, 3H) 1.59 (p,  $J = 8$  Hz, 2H) 1.40 (s, 3H) 1.26-1.36 (m, 4H) 1.12 (s, 3H) 0.90 (t,  $J = 7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $22^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 155.1, 148.5, 143.5, 133.9, 119.4, 118.6 (q,  $J = 321$  Hz), 117.6, 116.9, 113.5, 77.5, 44.6, 35.7, 35.3, 31.8, 31.3, 30.4, 27.6, 27.3, 23.3, 22.5, 18.3, 14.0.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $22^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ) -74.2. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ): [ $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{O}_4\text{S} + \text{H}$ ]에 대하여 계산됨, 447.18114. 관찰됨, 447.18084.

[0442]

[0443] 4,4,5,5-테트라메틸-2-((6aR,10aR)-6,6,9-트리메틸-3-펜틸-6a,7,10,10a-테트라히드로-6H-벤조[c]크로멘-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (S31)

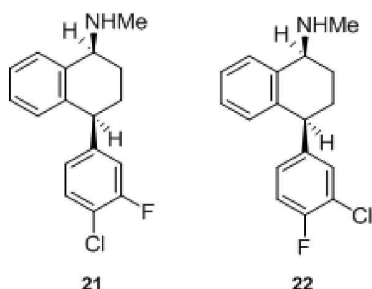
[0444] 무수성 디클로로에탄 (20 ml)에서 (6aR,10aR)-6,6,9-트리메틸-3-펜틸-6a,7,10,10a-테트라히드로-6H-벤조[c]크로멘-1-일 트리플루오르메탄설포산염 (S30) (410 mg, 0.92 mmol, 1 당량)의 용액은 20분 동안  $\text{N}_2$ 에서 안정된 흐름으로 탈기되었다. 생성된 용액에  $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (113 mg, 0.19 mmol, 0.2 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (400  $\mu\text{l}$ , 2.76 mmol, 3 당량) 및 트리에틸아민 (770  $\mu\text{l}$ , 5.52 mmol, 6 당량)이 첨가되었다. 생성된 혼합물은  $\text{N}_2$ 의 공기 하에 11시간 동안  $80^\circ\text{C}$ 로 가열되었다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 벤젠/헥산 4/6 (v/v)으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 373 mg의 표제 화합물이 백색 반-고체 (92% 수율)로서 제공되었다.  $R_f = 0.32$  (벤젠/헥산 1:1 (v/v)).  $^1\text{H}$

NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 7.09 (d,  $J = 2$  Hz, 1H) 6.71 (d,  $J = 2$  Hz, 1H) 5.44 (bd,  $J = 4$  Hz, 1H) 2.99 (dt,  $J = 5$  Hz,  $J = 11$  Hz, 1H) 2.60 (bdd,  $J = 5$  Hz,  $J = 15$  Hz, 1H) 2.49-2.52 (m, 2H) 2.10-2.17 (m, 1H) 1.83-1.90 (m, 2H) 1.74 (dt,  $J = 5$  Hz,  $J = 12$  Hz, 1H), 1.68 (s, 3H) 1.59 (p,  $J = 8$  Hz, 2H) 1.38 (s, 3H) 1.36 (s, 6H) 1.34 (s, 6H) 1.28-1.33 (m, 4H) 1.14 (s, 3H) 0.88 (t,  $J = 7$  Hz, 3H)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $22^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 152.9, 141.4, 134.5, 128.5, 128.1, 120.0, 119.9, 83.5, 76.1, 45.5, 40.4, 35.4, 33.5, 31.7, 30.9, 28.2, 27.5, 25.1, 24.6, 23.2, 22.6, 18.5, 14.0 (C-B 관찰되지 않음).  $^{11}\text{B}$  NMR (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $22^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 29.9. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{BO}_3 + \text{H}]$ 에 대하여 계산됨, 425.32215. 관찰됨, 425.32224.

[0445] (6aR,10aR)-1-플루오르-6,6,9-트리메틸-3-펜틸-6a,7,10,10a-테트라히드로-6H-벤조[c]크로멘 (20)

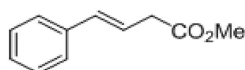
[0446] 4,4,5,5-테트라메틸-2-((6aR,10aR)-6,6,9-트리메틸-3-펜틸-6a,7,10,10a-테트라히드로-6H-벤조[c]크로멘-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (S31) (50.0 mg, 0.118 mmol, 1 당량)에 MeOH (1.18 ml) 및 NaOH (MeOH에서 0.12 M, 0.142 mmol, 1.2 당량) 용액이 첨가되었다. 생성된 혼합물은 실온에서 30분 동안 교반되고, 이후  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각되었다.  $0^\circ\text{C}$ 에서 AgOTf (91 mg, 0.354 mmol, 3 당량)가 한꺼번에 첨가되고, 그리고 생성된 혼합물은 15분 동안 교반되었다 (맑은 황색 용액). 상기 용액은  $0^\circ\text{C}$ 에서 진공에서 제거되고, 무수성 아세톤 (1.2 ml)이 첨가되고, 그리고 진공에서 제거되었다 (2x). 잔류물에  $0^\circ\text{C}$ 에서, 분자체 3Å (60 mg) 및 무수성 아세톤 (1.2 ml)이 첨가되었다. FTEDA- $\text{BF}_4$  (46 mg, 0.130 mmol, 1.1 당량)가 한꺼번에 첨가되고, 그리고 생성된 혼합물은 30분 동안 교반되면서 천천히 실온에 도달하였다. 반응 혼합물은 Celite®의 패드를 통하여 여과되고 아세톤 (2x 2 ml)으로 세척되었다. 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 벤젠/헥산 1/9 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 22 mg의 표제 화합물이 맑은 오일 (59% 수율)로서 제공되었다.  $R_f = 0.45$  (벤젠/헥산 1:9 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 6.44 (brs, 1H) 6.41 (dd,  $J = 2$  Hz,  $J = 12$  Hz, 1H)) dddd 5.43 (brs, 1H) 2.93 (brd,  $J = 17$  Hz, 1H) 2.76 (dt,  $J = 5$  Hz,  $J = 11$  Hz, 1H) 2.49 (dt,  $J = 3$  Hz,  $J = 8$  Hz, 2H) 2.15 (brd,  $J = 15$  Hz, 1H) 1.94 (brt,  $J = 15$  Hz, 1H) 1.78-1.86 (m, 1H) 1.76 (dt,  $J = 11$  Hz, 1H) 1.71 (s, 3H) 1.58 (p,  $J = 8$  Hz, 2H) 1.38 (s, 3H) 1.27-1.35 (m, 4H) 1.12 (s, 3H) 0.89 (t,  $J = 7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $22^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 162.2 (d,  $J = 245$  Hz, C) 154.6 (d,  $J = 9$  Hz, C) 143.2 (d,  $J = 10$  Hz, C) 134.3 (C) 119.3 (CH) 112.8 (d,  $J = 3$  Hz, CH) 111.0 (d,  $J = 19$  Hz, C) 107.2 (d,  $J = 23$  Hz, CH) 77.1 (C) 43.9 (CH) 36.1 (d,  $J = 9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) 35.4 (d,  $J = 2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) 31.5 ( $\text{CH}_2$ ) 30.9 (CH) 30.5 ( $\text{CH}_2$ ) 27.5 (2x,  $\text{CH}_2$  and  $\text{CH}_3$ ) 23.4 ( $\text{CH}_3$ ) 22.5 ( $\text{CH}_2$ ) 18.6 ( $\text{CH}_3$ ) 14.0 ( $\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $22^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ) -113.1. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FO} + \text{H}]$ 에 대하여 계산됨, 317.22752. 관찰됨, 317.22768.

[0447] 실시예 52. 디클로로-플루오르세르탈린 (21과 22)의 합성



[0448]

[0449] (E)-메틸 4-페닐부트-3-에노에이트 (S32)



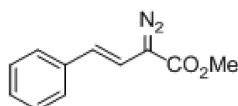
[0450]

[0451]

4-페닐부트-3-에노산은 아세톤에 용해되고,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 에 첨가되고, 이후 MeI가 첨가되었다. 현탁액은 하룻밤동안 환류되었다.  $\text{Et}_2\text{O}$ 와 염수가 첨가되고, 그리고 상이 분리되었다. 수성 층은  $\text{Et}_2\text{O}$ 로 3회 세척되었다. 모아진 유기 층은  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조되고, 그리고 상기 용매가 진공에서 증발되었다. (*E*)-메틸 4-페닐부트-3-에노에이트 (**S32**)가 황색 오일 (정량적)로서 획득되었다.  $R_f$  (헥산/ $\text{EtOAc}$  8:1) = 0.28.

[0452]

메틸 (*E*)-2-디아조-4-페닐-3-부트에노에이트 (**S33**)



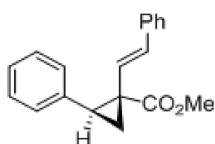
[0453]

[0454]

0℃로 냉각된  $\text{CH}_3\text{CN}$ 에서 (*E*)-메틸 4-페닐부트-3-에노에이트 (**S32**) 및 *p*-ABSA (*p*-ABSA의 제조에 대하여 상기 참조)의 교반된 용액에 DBU가 첨가되었다. 반응 혼합물은 7시간에 걸쳐 실온으로 가온되고, 이후 포화된 염화암모늄 ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ )으로 진정되었다. 수성 층은 디에틸 에테르로 3회 추출되고, 그리고 모아진 유기 층은 염수로 세척되고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조되었다. 상기 용매는 감압 하에 제거되고, 그리고 잔류물은 펜탄:디에틸 에테르 (1:1)의 용액으로 분쇄되었다. 생성된 고체는 여과되고, 그리고 상기 용매가 감압 하에 제거되었다. 잔류물은 플래시 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 펜탄:디에틸 에테르 (15:1))에 의해 정제되어 표제 화합물 (**S33**)이 68% 수율에서 짙은 적색 고체로서 제공되고, 이는 사용 때까지 -10℃에서 순수하게 보관되었다.

[0455]

(1*S*,2*S*)-(E)-1-메톡시카르보닐-2-페닐-1-(*trans*-스티릴)시클로프로판 (**S34**)



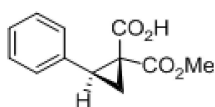
[0456]

[0457]

펜탄에서 로듐 촉매와 스티렌의 0℃ 용액은 주사기 펌프를 통해 2시간에 걸쳐, 펜탄에서 메틸 (*E*)-2-디아조-4-페닐-3-부트에노에이트 (**S33**)의 용액으로 방울방울 처리되었다. 생성된 혼합물은 하룻밤동안 교반되고, 농축되고, 그리고 플래시 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ , 헥산/에틸 아세테이트 (20:1))에 의해 정제되어 원하는 산물 (**S34**)이 73% 수율에서 백색 고체로서 제공되었다.

[0458]

(1*R*,2*S*)-(E)-1-카르복실-1-메톡시카르보닐-2-페닐시클로프로판 (**S35**)



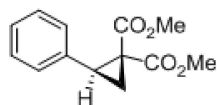
[0459]

[0460]

물에서  $\text{NaIO}_4$ 의 혼합물은  $\text{KMnO}_4$ 로 처리되고 주위 온도에서 0.5시간 동안 교반되었다. 진홍색 현탁액은  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , *t*-BuOH, 그리고 *t*-BuOH에서 알켄 (**S34**)의 용액으로 순차적으로 처리되었다. 추가로 3시간 동안 교반후, 에틸렌 글리콜이 첨가되고 과량의 산화제를 파괴하기 위하여 1시간 동안 교반되었다. 갈색 현탁액은 1 *N* HCl로 pH 4까지 산성화되고  $\text{EtOAc}$ 로 추출되었다.  $\text{MgSO}_4$ 에서 건조, 농축, 그리고 헥산:에틸 아세테이트:아세트산 (100:10:1)을 이용한 방사상 크로마토그래피 (4 mm 플레이트)를 통한 정제는 원하는 산물 (**S35**)을 83% 수율에서 백색 고체로서 제공하였다.



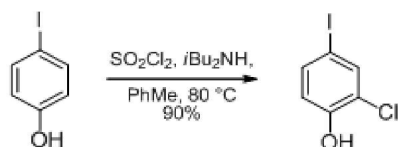
[0461] (S)-1,1-*H*/스-(메톡시카르보닐)-2-페닐시클로프로판 (S36)



[0462]

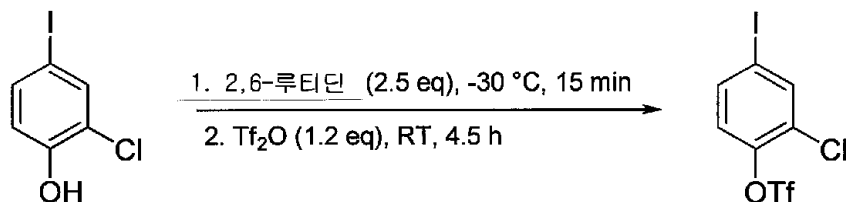
[0463] 아세톤 ( $B_2O_3$ 으로부터 새로 증류됨)에서  $K_2CO_3$ 과 카르복실산 S35의 현탁액은  $Me_2SO_4$  (새로 증류됨)로 처리되고 3 시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은  $Et_2O$ 와 물에 부어지고, 그리고 유기 층은 분리되고,  $MgSO_4$ 에서 건조되고, 농축되었다. 헥산:에틸 아세테이트 (10:1)를 용리제로서 이용한 방사상 크로마토그래피 (4 mm 플레이트)를 통한 정제는 원하는 산물 (S36)을 97% 수율에서 백색 고체로서 제공하였다.

[0464] 쿠프레이트 시약에 대한 선구물질의 합성



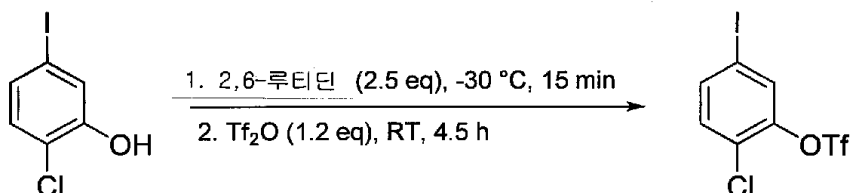
[0465]

[0466] 원저 플라스크는 4-요오드페놀로 채워졌다. 톨루엔, 그 이후에 디-*이*-부틸아민이 아르곤 하에 첨가되고, 그리고 생성된 용액은 70°C까지 가온되었다.  $SO_2Cl_2$ 가 천천히 주사되고, 그리고 생성된 혼합물은 70°C에서 1시간 동안 교반되었다. 이는 이후, 냉각되고,  $Et_2O$ 로 희석되고, 그리고 수성  $NaHCO_3$  (sat)으로 1회, 수성  $NaCl$  (sat)로 1회 및  $H_2O$ 로 1회 세척되었다. 유기 상을  $MgSO_4$ 에서 건조시킨 후, 상기 용매는 진공 하에 제거되었다. 가공되지 않은 산물은 4:1 (v/v) 헥산:에틸 에테르에서 재용해되고, 실리카 칼럼에 적용되고, 그리고 동일한 용매를 이용하여 용리되었다. 정제는 원하는 산물을 90% 수율에서 백색 고체로서 제공하였다.



[0467]

[0468] 플라스크에서, 출발 페놀이  $CH_2Cl_2$ 에 용해되었다. 생성된 용액은 -30°C로 냉각되고, 2,6-루티딘이 첨가되고, 그리고 동일한 온도에서 15분 동안 교반되었다. 이후,  $Tf_2O$ 가 상기 용액에 첨가되고, 실온으로 가온되고, 그리고 4.5시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 0°C에서  $H_2O$ 로 진정되고  $CH_2Cl_2$ 로 2회 추출되었다. 모아진 유기 층은 2  $N$   $HCl$ , 2  $N$   $NaOH$ , 염수로 세척되고,  $MgSO_4$ 에서 건조되고, 여과되고, 그리고 진공에서 농축되었다.  $SiO_2$  칼럼 크로마토그래피에 의한 정제는 90% 수율에서 원하는 산물을 제공하였다.



[0469]

[0470] 상기 화합물은 이전 절차에 따라 합성될 것이다.

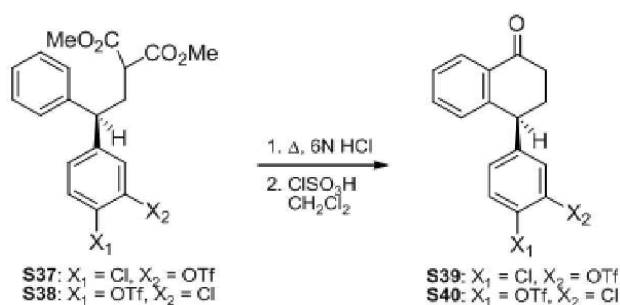
[0471] S37 또는 S38의 합성



[0472]

[0473] Et<sub>2</sub>O에서 어느 한쪽 아릴 요오드화물 기질의 용액은 -78℃로 냉각되고, *t*-BuLi (헵탄에서 1.77 M 용액)로 처리되고, 그리고 1시간 동안 교반될 것이다. 새로 만들어진 아릴리튬은 Et<sub>2</sub>O에서 빠르게 교반되는 제1구리 시안화물의 현탁액 내로 캐놀러를 통해 도입되고, 주위 온도로 빠르게 가온되고, 그리고 15분 동안 교반되어 쿠프레이트 시약이 형성될 것이다. 생성된 혼합물은 Et<sub>2</sub>O에서 **S36**의 용액으로 처리되고, 그리고 주위 온도에서 45분 동안 교반될 것이다. 반응물은 이후, NH<sub>4</sub>Cl (sat aq soln)로 진정되고, 1시간 동안 교반되고, 그리고 Et<sub>2</sub>O와 물 간에 분할될 것이다. 유기 층은 MgSO<sub>4</sub>에서 건조되고, 여과되고, 농축되고, 그리고 방사상 크로마토그래피 (4 mm 플레이트)를 통해 정제될 것이다.

[0474] S39 또는 S40의 합성

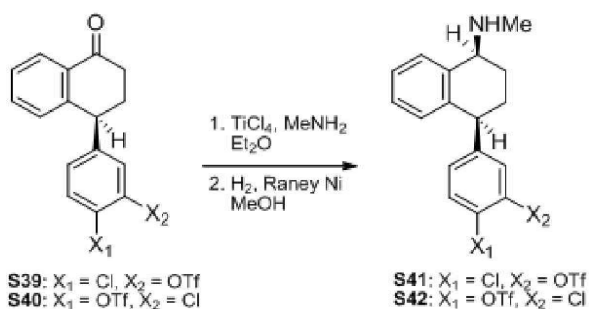


[0475]

[0476] 단계 1: 출발 물질 **S37** 또는 **S38**은 6 N HCl로 처리되고 환류에서 20시간 동안 가열될 것이다. 생성된 혼합물은 냉각되고 에테르와 1 N NaOH에 첨가될 것이다. 수성 층은 세척되고 (에테르), 그리고 산성화될 것이다 (6 N HCl). CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출, MgSO<sub>4</sub>에서 건조, 그리고 농축은 원하는 산물을 제공할 것이다.

[0477] 단계 2: 단계 1로부터 산은 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해되고 ClSO<sub>3</sub>H로 방울방울 처리될 것이다. 30분 교반후, 흐린 혼합물은 에테르 및 희석된 수성 NaHCO<sub>3</sub>에 첨가될 것이다. 유기 층은 MgSO<sub>4</sub>에서 건조되고, 농축되고, 그리고 헥산:에틸 아세테이트 (20:1 내지 10:1)를 용리제로서 이용한 방사상 크로마토그래피 (4 mm 플레이트)를 통해 정제되어 백색 고체가 제공될 것이다. 테트라론의 거울상체 순도 (enantiomeric purity)는 HPLC 분석에 의해 결정될 것이다.

[0478] S41 또는 S42의 합성



[0479]

[0480]

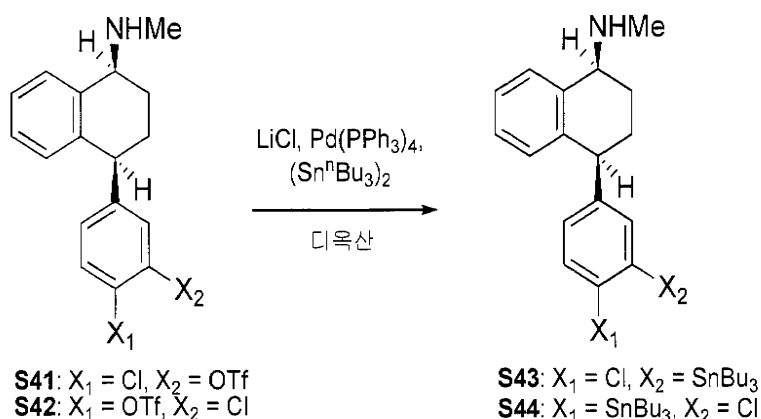
단계 1: 화합물 **S39** 또는 **S40**은 아르곤 하에 건성 Schlenk 플라스크 내에 배치될 것이다. 무수성 에테르가 첨가되고, 그리고 반응 플라스크는  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각될 것이다. 응축된 메틸아민이 캐놀러를 통해 도입되고, 그 이후에  $\text{TiCl}_4$ 가 첨가될 것이다. 반응 혼합물은 천천히 실온으로 가온되고 하룻밤동안 교반될 것이다. 반응 혼합물은 Celite의 패드를 통하여 여과되고 에테르로 세척될 것이다. 모아진 여과액은 농축되어 원하는 산물이 제공될 것이다.

[0481]

단계 2: 단계 1로부터 이민은 메탄올에 용해되고 Raney-Ni에서 수소화될 것이다. 이민이 소멸될 때 (TLC에 의한 검출), 상기 촉매는 여과되고, 그리고 메탄올은 증발될 것이다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제되어 (+)-세르트랄린트리플레이트 (**S41** 또는 **S42**)가 제공될 것이다.

[0482]

**S43** 또는 **S44**의 합성

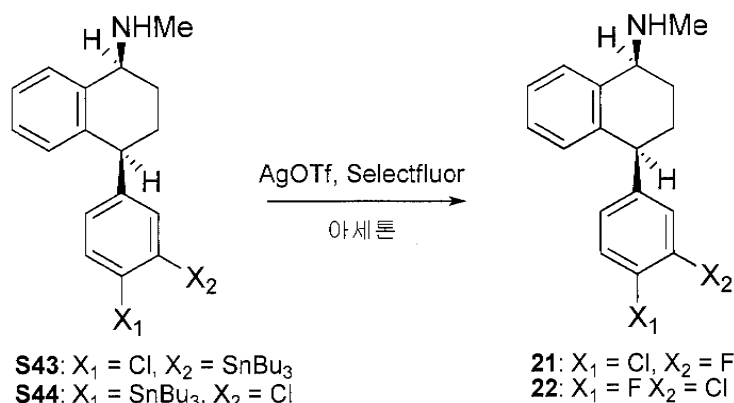


[0483]

[0484]

**S41** 또는 **S42** (250 mg)는 무수성 디옥산 (5 ml)에 용해되고, 그리고  $\text{LiCl}$  (119 mg, 2.8 mmol),  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (32.4 mg, 0.028 mmol) 및  $(\text{Sn}^n\text{Bu}_3)_2$  (566  $\mu\text{l}$ , 1.12 mmol)가 첨가될 것이다. 생성된 혼합물은 24시간 동안  $100^{\circ}\text{C}$ 로 가열될 것이다. 반응 혼합물은 감압 하에 농축되고 칼럼 크로마토그래피에 적용되어 표제 화합물 **S43** 또는 **S44**가 제공될 것이다.

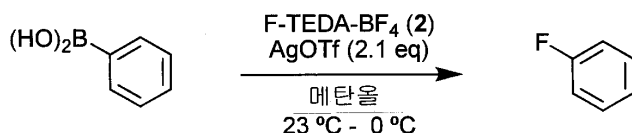
[0485] 21 또는 22의 합성



[0486]

[0487] S43 또는 S44 (100 mg)는 아세톤 (3.5 ml)에 용해되고, 그리고 AgOTf (87.4 mg, 0.34 mmol) 및 Selectfluor (71 mg, 0.20 mmol, 1.2 eq.)가 실온에서 첨가될 것이다. 생성된 혼합물은 실온에서 20분 동안 교반되고, 이후 감압 하에 농축되었다. 농축액은 칼럼 크로마토그래피에 적용되어 표제 화합물 21 또는 22가 제공될 것이다.

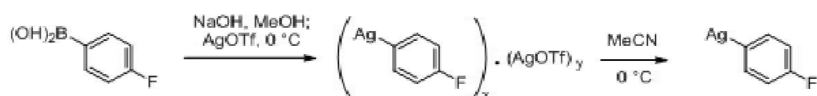
[0488] 실시예 53. 아릴붕산의 플루오르화.



[0489]

[0490] MeOH (1.0 ml)에서 아릴붕산 (0.100 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 미세하게 뿜아진 NaOH (0.0105 mmol, 1.05 당량)가 첨가되고 1시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 0°C로 냉각되고 AgOTf (0.210 mmol, 2.10 당량)에 첨가되었다. 0°C에서 30분 동안 교반후, 반응 혼합물은 0°C에서 진공에서 농축되고, 그리고 0°C에서 아세톤 (1.0 ml x 2)으로 더욱 농축되어 잔여 MeOH가 제거되었다. 잔류물에 MS3A (50 mg)와 아세톤 (1.0 ml)이 첨가되고, 그리고 20분 동안 교반되고, 이후 F-TEDA-BF<sub>4</sub> (0.105 mmol, 1.05 당량)가 반응 혼합물에 첨가되고 30분 동안 교반되고, 그 이후 산물이 분리되었다.

[0491] 실시예 54. (4-플루오르페닐)은 (23)

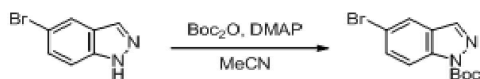


[0492]

[0493] MeOH (1.0 ml)에서 NaOH (40.0 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 4-플루오르페닐-붕산 (140 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)이 첨가되었다. 23°C에서 15분 동안 교반후, 반응 혼합물은 0°C로 냉각되고 AgOTf (514 mg, 2.00 mmol, 2.00 당량)에 첨가되었다. 0°C에서 30분 동안 교반후, 반응 혼합물에 Et<sub>2</sub>O (5 ml)와 헥산 (10 ml)이 첨가되어 아릴은 복합체가 침전되었다. 이러한 침전물은 다양한 함량의 AgOTf를 포함하고, 그리고 아릴은 대(對) AgOTf 비율은 재현되지 않았다. 따라서 침전물은 여과되고 MeCN (2 x 2 ml)로 세척되어 AgOTf가 제거되고, 이후 0°C에서 Et<sub>2</sub>O (2 x 2 ml)로 세척되어 101 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (50% 수율)로서 제공되었다.

[0494] NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, -10°C, δ): 7.76 (dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 2H). <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, CDCl<sub>3</sub>, -10°C, δ): -107.75 (s br). 불량한 용해도 및 열 불안정성으로 인하여, 표제 화합물은 진전된 특성화가 불가능하였다.

[0495] 실시예 55. *N*-Boc-5-브로모인다졸 (S45)



[0496]

[0497]

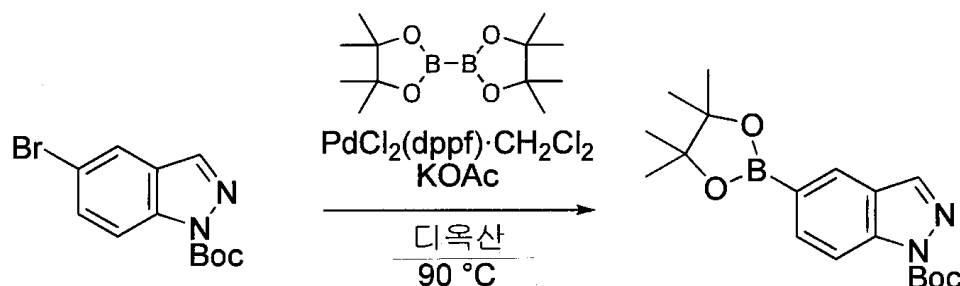
MeCN (4.0 ml)에서 5-브로모인다졸 (394 mg, 2.00 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, Boc<sub>2</sub>O (436 mg, 2.00 mmol, 1.00 당량) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (24.4 mg, 0.200 mmol, 0.100 당량)이 첨가되었다. 23℃에서 15분 동안 교반후, 반응 혼합물은 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 7:3 (v/v)으로 용리하는 실리카 겔의 플러그를 통해 여과되어 588 mg의 표제 화합물이 엷은 황색 오일 (99% 수율)로서 제공되었다.

[0498]

$R_f$  = 0.65 (헥산/EtOAc 7:3 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 8.57 (s, 1H<sub>B</sub>), 8.11 (s, 1H<sub>A</sub>), 8.09 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H<sub>A</sub>), 7.88 (s, 1H<sub>A</sub>), 7.81 (s, 1H<sub>B</sub>), 7.667.60 (m, 1H<sub>A</sub>, 1H<sub>B</sub>), 7.36 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H<sub>B</sub>) 1.72 (s, 9H<sub>A</sub>, 9H<sub>B</sub>). (주의: NMR 분광법은 상기 산물이 *N*-Boc 모이어티 주위에 2개의 회전이성질체 (rotamer)의 혼합물임을 증명하였다. 회전이성질체의 비율은 1 내지 0.7이었다. 다량 이성질체와 소량 이성질체의 피크는 각각, 첨자 A와 B로 표시된다). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 148.96, 148.85, 147.80, 138.47, 138.35, 132.69, 131.88, 127.31, 123.67, 123.55, 123.04, 122.71, 120.89, 117.60, 116.79, 115.95, 87.11, 85.33, 28.09, 27.83. 질량 분석법: HRMS-FIA (m/z): [M + Na]<sup>+</sup>에 대하여 계산됨, 319.00526. 관찰됨, 319.00530.

[0499]

실시예 56. *N*-Boc-인다졸-5-붕산, 피나콜 에스테르 (S46)



[0500]

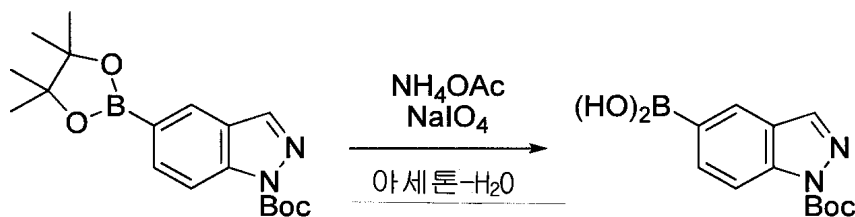
[0501]

디옥산 (10 ml)에서 *N*-Boc-5-브로모인다졸 (S45) (594 mg, 2.00 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (163 mg, 0.200 mmol, 0.100 당량), 비스(피나콜라토)디보론 (497 mg, 2.20 mmol, 1.10 당량), 그리고 KOAc (392 mg, 4.00 mmol, 2.00 당량)가 첨가되었다. 90℃에서 9.0시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해되고 Celite의 플러그를 통해 여과되었다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 제거후, 잔류물은 헥산/EtOAc 9:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 500 mg의 표제 화합물이 엷은 황색 오일 (73% 수율)로서 제공되었다.

[0502]

$R_f$  = 0.55 (헥산/EtOAc 7:3 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 8.23 (s, 1H), 8.17 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 1.73 (s, 9H), 1.37 (s, 12H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 149.09, 141.27, 139.83, 134.67, 128.66, 125.56, 124.16 (br), 113.71, 84.80, 83.90, 28.07, 24.80. 질량 분석법: HRMS-FIA (m/z): [M + Na]<sup>+</sup>에 대하여 계산됨, 3677.17996. 관찰됨, 367.18018.

[0503] 실시예 57. *N*-Boc-인다졸-5-붕산 (S47)

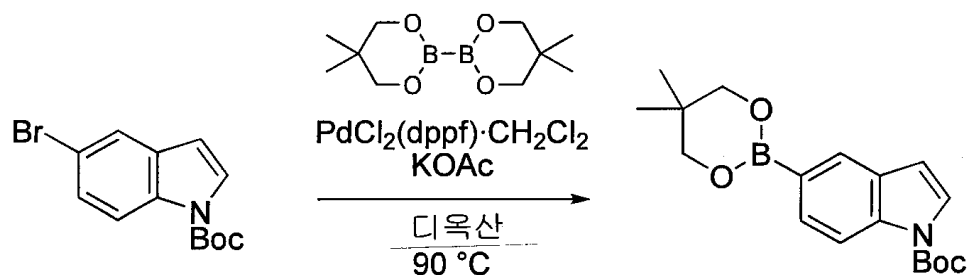


[0504]

[0505] 아세톤/H<sub>2</sub>O (5.0 ml/5.0 ml)에서 *N*-Boc-인다졸-5-붕산 피나콜 에스테르 (S46) (390 mg, 1.13 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, NH<sub>4</sub>OAc (436 mg, 5.65 mmol, 5.00 당량) 및 NaIO<sub>4</sub> (1.21 g, 5.65 mmol, 5.00 당량)가 첨가되었다. 23℃에서 48시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 진공에서 농축되어 아세톤이 제거되었다. 잔류 용액에 EtOAc (5 ml)가 첨가되고, 그리고 상은 분리되었다. 수성 상은 EtOAc (2 x 5 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (10 ml)로 세척되고 건조되었다 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 Et<sub>2</sub>O로 분쇄되어 200 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (68% 수율)로서 제공되었다.

[0506] R<sub>f</sub> = 0.20 (헥산/EtOAc 7:3 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 23℃, δ): 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.64 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 23℃, δ): 148.60, 140.28, 140.13, 134.57, 129.38 (br), 128.06, 125.45, 112.88, 84.38, 27.69. 질량 분석법: HRMS-FIA (*m/z*): [M + Na]<sup>+</sup>에 대하여 계산됨, 285.10171. 관찰됨, 285.10191.

[0507] 실시예 58. *N*-Boc-인돌-5-붕산, 네오펜틸글리콜 에스테르 (S48)

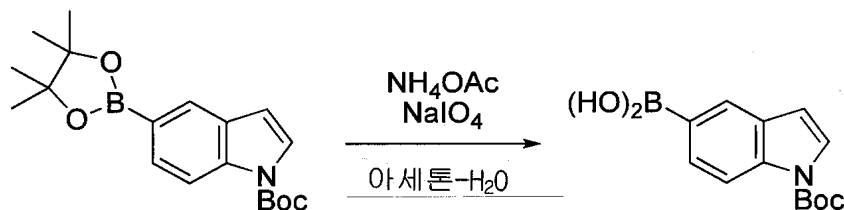


[0508]

[0509] 디옥산 (10 ml)에서 *N*-Boc-5-브로모인돌 (592 mg, 2.00 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (163 mg, 0.200 mmol, 0.100 당량), 비스(네오펜틸글리콜라토)디보론 (497 mg, 2.20 mmol, 1.10 당량), 그리고 KOAc (392 mg, 4.00 mmol, 2.00 당량)가 첨가되었다. 90℃에서 6.0시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해되고 Celite의 플러그를 통해 여과되었다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 제거후, 잔류물은 헥산/EtOAc 97:3 (v/v)으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 609 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (92% 수율)로서 제공되었다.

[0510] R<sub>f</sub> = 0.45 (헥산/EtOAc 9:1 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 8.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 4H), 1.69 (s, 9H), 1.05 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 149.69, 136.96, 130.09, 129.72, 127.17, 126.10 (br), 125.61, 114.22, 107.59, 83.50, 72.25, 31.83, 28.11, 21.83. 질량 분석법: HRMS-FIA (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup>에 대하여 계산됨, 330.18712. 관찰됨, 330.18650.

[0511] 실시예 59. *N*-Boc-인돌-5-붕산 (S49)

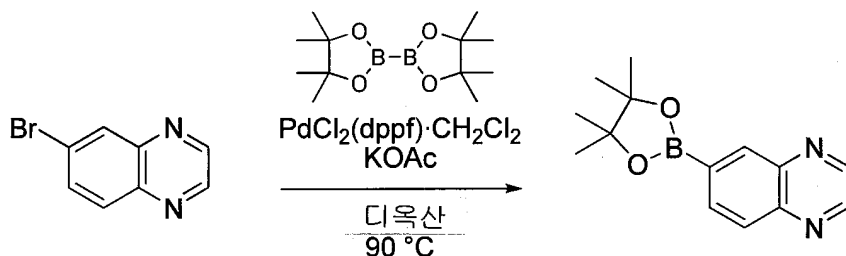


[0512]

[0513] 아세톤/H<sub>2</sub>O (5.0 ml/5.0 ml)에서 *N*-Boc-인돌-5-붕산 피나콜 에스테르 (172 mg, 0.500 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, NH<sub>4</sub>OAc (193 mg, 2.50 mmol, 5.00 당량) 및 NaIO<sub>4</sub> (535 mg, 2.00 mmol, 4.00 당량)가 첨가되었다. 23℃에서 24시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 진공에서 농축되어 아세톤이 제거되었다. 잔류 용액에 EtOAc (5 ml)가 첨가되고, 그리고 상은 분리되었다. 수성 상은 EtOAc (2 x 5 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (10 ml)로 세척되고 건조되었다 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 헥산/EtOAc 1:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 70.0 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (54% 수율)로서 제공되었다.

[0514]  $R_f = 0.50$  (헥산/EtOAc 1:1 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃,  $\delta$ ): 8.56 (s, 1H), 8.31-8.23 (m, 2H), 7.67 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 1.72 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃,  $\delta$ ): 149.71, 138.05, 131.31, 130.42, 129.41, 126.19, 124.31 (br), 114.69, 107.76, 83.91, 28.21. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ): [M + Na]<sup>+</sup>에 대하여 계산됨, 284.10646. 관찰됨, 284.10767.

[0515] 실시예 60. 6-퀴녹살린 붕산, 피나콜 에스테르 (S50)



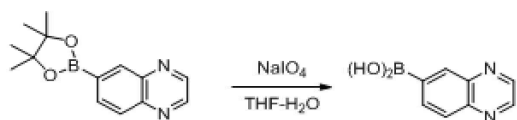
[0516]

[0517] 디옥산 (10 ml)에서 6-브로모퀴녹살린 (418 mg, 2.00 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (163 mg, 0.200 mmol, 0.100 당량), 비스(피나콜라토)디보론 (610 mg, 2.40 mmol, 1.20 당량), 그리고 KOAc (392 mg, 4.00 mmol, 2.00 당량)가 첨가되었다. 90℃에서 1.5시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해되고 Celite의 플러그를 통해 여과되었다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 제거후, 잔류물은 헥산/EtOAc 4:1 (v/v)로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 500 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (98% 수율)로서 제공되었다.

[0518]  $R_f = 0.45$  (헥산/EtOAc 1:1 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃,  $\delta$ ): 8.86-8.82 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 1.37 (s, 12H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃,  $\delta$ ): 145.53, 145.03, 144.37, 142.41, 137.31, 134.75, 131.90 (br), 128.44, 84.36, 24.86. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup>에 대하여 계산됨, 257.14558. 관찰됨, 257.14440.

[0519] 실시예 61. 6-퀴녹살린 붕산 (S51)





[0520]

[0521]

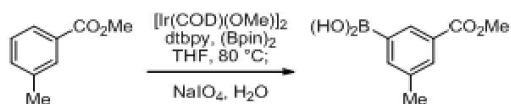
THF (2.0 ml)에서 6-퀴놀살린 붕산 피나콜 에스테르 (S50) (256 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, H<sub>2</sub>O (8.0 ml) 및 NaIO<sub>4</sub> (321 mg, 1.50 mmol, 1.50 당량)가 첨가되었다. 23℃에서 1.0시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 1N HCl aq (20 ml)에 첨가되고 1.0시간 동안 더욱 교반되었다. 반응 혼합물에 EtOAc (20 ml)가 첨가되고, 그리고 상은 분리되었다. 수성 상은 EtOAc (2 x 20 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (20 ml)로 세척되고 건조되었다 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 Et<sub>2</sub>O로 분쇄되어 121 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (70% 수율)로서 제공되었다.

[0522]

R<sub>f</sub> = 0.10 (헥산/EtOAc 1:1 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 23℃, δ): 8.96-8.93 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 23℃, δ): 146.08, 145.66, 143.21, 141.73, 136.61 (br), 135.82, 134.73, 127.77. 질량 분석법: HRMS-FIA (*m/z*): [M + H]<sup>+</sup>에 대하여 계산됨, 175.06733. 관찰됨, 176.06705.

[0523]

#### 실시예 62. 3-메톡시카르보닐-5-메틸페닐 붕산 (S52)



[0524]

[0525]

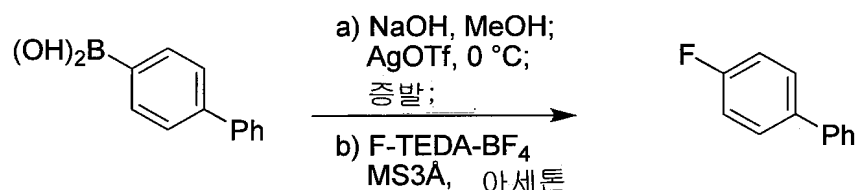
THF (6.0 ml)에서 *m*-톨루엔산 메틸 에스테르 (451 mg, 3.00 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, [Ir(COD)(OMe)]<sub>2</sub> (10 mg, 0.015 mmol, 0.50 mol%), dtbpy (8.0 mg, 0.030 mmol, 1.0 mol%) 및 비스(피나콜라토)디보론 (610 mg, 2.40 mmol, 0.800 당량)이 첨가되었다. 80℃에서 24시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 H<sub>2</sub>O (6.0 ml) 및 NaIO<sub>4</sub> (3.21 g, 15.0 mmol, 5.00 당량)에 첨가되었다. 23℃에서 8.0시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 1N HCl aq (10 ml)에 첨가되고 1.0시간 동안 더욱 교반되었다. 반응 혼합물에 EtOAc (20 ml)가 첨가되고, 그리고 상은 분리되었다. 수성 상은 EtOAc (2 x 20 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (20 ml)로 세척되고 건조되었다 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 헥산/EtOAc 7:3 (v/v)으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 466 mg의 표제 화합물이 무색 고체 (80% 수율)로서 제공되었다.

[0526]

R<sub>f</sub> = 0.15 (헥산/EtOAc 7:3 (v/v)). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 23℃, δ): 8.21 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 23℃, δ): 166.71, 139.65, 136.97, 134.70 (br), 132.24, 131.14, 128.83, 51.99, 20.82.

[0527]

#### 실시예 63. 4-비페닐붕산의 대규모 플루오르화



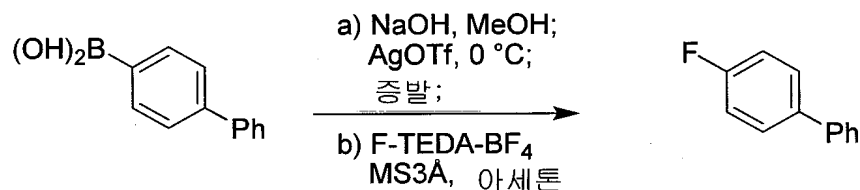
[0528]

[0529]

MeOH (20 ml)에서 NaOH (480 mg, 12.0 mmol, 1.20 당량)에 23℃에서, 4-비페닐붕산 (1.98 g, 10.0 mmol, 1.00 당량)이 첨가되었다. 23℃에서 15분 동안 교반후, 반응 혼합물은 0℃로 냉각되고 AgOTf (7.71 g, 30.0 mmol, 3.00 당량)에 첨가되었다. 0℃에서 30분 동안 교반후, 상기 용매는 0℃에서 감압 하에 제거되고, 그리고 잔여 MeOH는 아세톤 (20 ml x 2)과의 동시-증발에 의해 완전하게 제거되었다. 잔류물에 아세톤 (50 ml), MS3Å (5.0

g), 그리고 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(트리플루오르보산염) (1) (3.72 g, 10.5 mmol, 1.05 당량)이 첨가되고, 그리고 반응 혼합물은 30분 동안 교반되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 용해되고 Celite의 플러그를 통해 여과되었다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 의 제거후, 잔류물에  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml)와  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 ml)가 첨가되고, 그리고 상은 분리되었다. 수성 상은  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 20 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (30 ml)로 세척되고 건조되었다 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 1.62 g의 4-플루오르비페닐이 무색 고체 (94% 수율)로서 제공되었다.

#### [0530] 실시예 64. 다양한 양의 NaOH와 AgOTf로 플루오르화



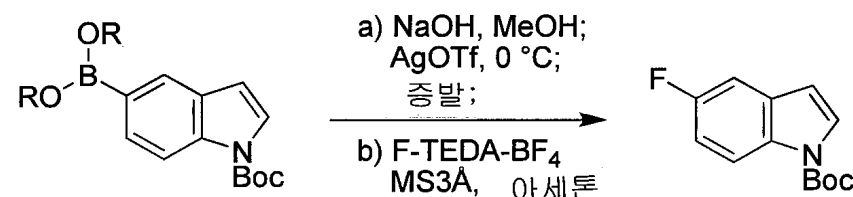
MeOH (0.50 ml)에서 NaOH (1.01.5 당량)에 23°C에서, 4-비페닐붕산 (19.8 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량)이 첨가되었다. 23°C에서 15분 동안 교반후, 반응 혼합물은 0°C로 냉각되고 AgOTf (03.0 당량)에 첨가되었다. 0°C에서 30분 동안 교반후, 상기 용매는 0°C에서 감압 하에 제거되고, 그리고 잔여 MeOH는 아세톤 (0.5 ml x 2)과의 동시-증발에 의해 완전히 제거되었다. 잔류물에 아세톤- $d_6$  (0.5 ml), MS3A (50 mg), 그리고 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(트리플루오르보산염) (1) (37.2 mg, 0.105 mmol, 1.05 당량)이 첨가되고, 그리고 반응 혼합물은 1.0시간 동안 교반되었다. 수율은 아릴플루오르화물의  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz, 아세톤- $d_6$ , 23°C) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 결과는 표 6에 요약된다.

### 표 6

다양한 양의 NaOH와 AgOTf로 플루오르화

엔트리	AgOTf (당량)	NaOH (당량)	수율 (%)
1	0	1.0	0
2	1.0	1.0	43
3	2.0	1.0	82
4	2.0	1.2	78
5	2.0	1.5	63
6	3.0	1.0	90
7	3.0	1.2	95
8	3.0	1.5	83

#### [0534] 실시예 65. 플루오르화 수율에서 붕산과 에스테르의 비교

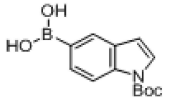
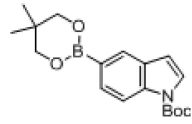
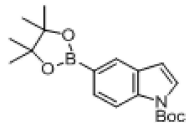


MeOH (0.50 ml)에서 NaOH (4.2 mg, 0.12 mmol, 1.2 당량)에 23°C에서, 붕산 유도체 (0.100 mmol, 1.00 당량)가 첨가되었다. 23°C에서 15분 동안 교반후, 반응 혼합물은 0°C로 냉각되고 AgOTf (77.1 mg, 0.300 mmol, 3.00 당량)에 첨가되었다. 0°C에서 30분 동안 교반후, 상기 용매는 0°C에서 감압 하에 제거되고, 그리고 잔여 MeOH는 아세톤 (0.5 ml x 2)과의 동시-증발에 의해 완전하게 제거되었다. 잔류물에 아세톤- $d_6$  (0.5 ml), MS3A (50

mg), 그리고 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(트리플루오르보산염) (1) (37.2 mg, 0.105 mmol, 1.05 당량)이 첨가되고, 그리고 반응 혼합물은 1.0시간 동안 교반되었다. 수율은 아릴플루오르화물의  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz, 아세톤- $d_6$ , 23°C) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 결과는 표 7에 요약된다.

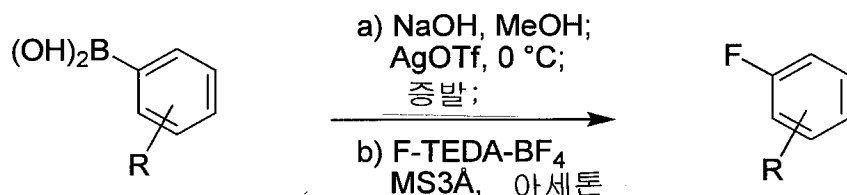
표 7

플루오르화 수율에서 붕산과 에스테르의 비교

기질	수율 (%)
	97
	81
	70

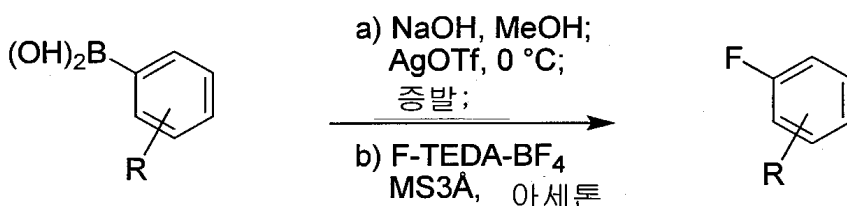
실시예 66. 아릴 붕산의 플루오르화 - 일반적인 절차

일반적인 절차 A: 2.0 당량 AgOTf에서 NMR 수율



MeOH (0.50 ml)에서 NaOH (4.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 당량)에 23°C에서, 붕산 (0.100 mmol, 1.00 당량)이 첨가되었다. 23°C에서 15분 동안 교반후, 반응 혼합물은 0°C로 냉각되고 AgOTf (51.4 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량)에 첨가되었다. 0°C에서 30분 동안 교반후, 상기 용매는 0°C에서 감압 하에 제거되고, 그리고 잔여 MeOH는 아세톤 (0.5 ml x 2)과의 동시-증발에 의해 완전하게 제거되었다. 잔류물에 아세톤- $d_6$  (0.5 ml), MS3A (50 mg), 그리고 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(트리플루오르보산염) (1) (37.2 mg, 0.105 mmol, 1.05 당량)이 첨가되고, 그리고 반응 혼합물은 1.0시간 동안 교반되었다. 수율은 아릴플루오르화물의  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz, 아세톤- $d_6$ , 23°C) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 2회 작업의 평균 수율은 표 8에 보고된다.

일반적인 절차 B: 3.0 당량 AgOTf에서 NMR 수율



MeOH (1.0 ml)에서 NaOH (4.80 mg, 0.120 mmol, 1.20 당량)에 23°C에서, 붕산 (0.100 mmol, 1.00 당량)이 첨가되었다. 23°C에서 15분 동안 교반후, 반응 혼합물은 0°C로 냉각되고 AgOTf (77.1 mg, 0.300 mmol, 3.00 당량)

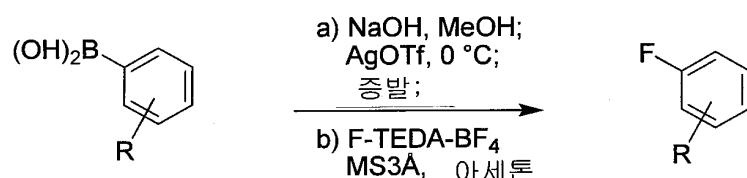
에 첨가되었다. 0℃에서 30분 동안 교반후, 상기 용매는 0℃에서 감압 하에 제거되고, 그리고 잔여 MeOH는 아세톤과의 동시-증발 (0.5 ml x 2)에 의해 완전하게 제거되었다. 잔류물에 아세톤-*d*6 (0.5 ml), MS3Å (50 mg), 그리고 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(트리플루오르보산염) (1) (37.2 mg, 0.105 mmol, 1.05 당량)이 첨가되고, 그리고 반응 혼합물은 1.0시간 동안 교반되었다. 수율은 아릴플루오르화물의 <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, 아세톤-*d*6, 23℃) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 2회 작업의 평균 수율은 표 8에 보고된다 (주의: 표 8에서 제공된 <sup>19</sup>F NMR 화학적 이동은 Aldrich, Alfa, 또는 TCI로부터 구입된 진정 시료의 것들, 또는 적절한 참고문헌에서 제공된 데이터에 상응한다).

표 8

플루오르화의 NMR 수율

R	아세톤- <i>d</i> 6에서 <sup>19</sup> F 화학적 이동 [ppm]	2.0 당량 AgOTf에서 NMR 수율 [%]	3.0 당량 AgOTf에서 NMR 수율 [%]
H	-115.3	83	95
4-Ph	-118.1	82	95
4-OH	-128.2	58	70
4- <sup>t</sup> Bu	-120.8	82	90
4-OMe	-126.8	84	98
2,4,6-트리메틸	-129.7	73	73
4-F	-121.6	85	91
4-CO <sub>2</sub> Me	-109.5	76	92
4-CN	-105.0	61	77
4-CHO	-105.9	71	71
4-Br	-117.4	73	93
4-NHAc	-114.4	79	89
4-CF <sub>3</sub>	-109.5	67	86
3,5-디메틸	-117.6	78	88
1-나프틸	-125.9	86	95
<i>N</i> -Boc-5-인다졸릴	-120.0	74	95
<i>N</i> -Boc-5-인돌릴	-123.2	81	97
6-퀴녹살리닐	-107.1	65	79
6-퀴놀리닐	-113.8	63	80
3-피리딜	-125.6	59	72
<i>trans</i> -2-페닐비닐	-132.2	74	90
<i>trans</i> -1-옥텐-1-일	-132.4	85	92
1-시클로헥실	-102.5	65	83

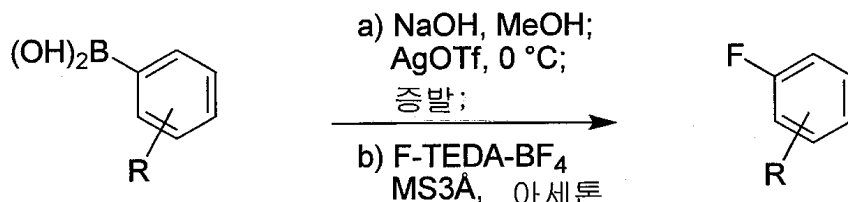
일반적인 절차 C: 2.0 당량 AgOTf에서 고립된 수율



MeOH (2.5 ml)에서 NaOH (20.0 mg, 0.500 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 붕산 (0.500 mmol, 1.00 당량)이 첨가되었다. 23℃에서 15분 동안 교반후, 반응 혼합물은 0℃로 냉각되고 AgOTf (257 mg, 1.00 mmol, 2.00 당량)에 첨가되었다. 0℃에서 30분 동안 교반후, 상기 용매는 0℃에서 감압 하에 제거되고, 그리고 잔여 MeOH는 아세톤 (2.5 ml x 2)과의 동시-증발에 의해 완전하게 제거되었다. 잔류물에 아세톤 (5.0 ml), MS3Å (250 mg), 그리고 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(트리플루오르보산염) (1) (186 mg, 0.525

mmol, 1.05 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 1.0시간 동안 교반되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 용해되고 Celite의 플러그를 통해 여과되었다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 의 제거후, 잔류물은  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml)와 EtOAc (5 ml)에 첨가되고, 그리고 상은 분리되었다. 수성 상은 EtOAc (2 x 3 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (5 ml)로 세척되고 건조되었다 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되었다.

[0549] 일반적인 절차 D: 3.0 당량 AgOTf에서 고립된 수율

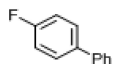


[0550]

[0551] MeOH (2.5 ml)에서 NaOH (24.0 mg, 0.600 mmol, 1.20 당량)에 23°C에서, 붕산 (0.500 mmol, 1.00 당량)이 첨가되었다. 23°C에서 15분 동안 교반후, 반응 혼합물은 0°C로 냉각되고 AgOTf (385 mg, 1.50 mmol, 3.00 당량)에 첨가되었다. 0°C에서 30분 동안 교반후, 상기 용매는 0°C에서 감압 하에 제거되고, 그리고 잔여 MeOH는 아세톤 (2.5 ml x 2)과의 동시-증발에 의해 완전하게 제거되었다. 잔류물에 아세톤 (5.0 ml), MS3Å (250 mg), 그리고 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(트리플루오르붕산염) (1) (186 mg, 0.525 mmol, 1.05 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 1.0시간 동안 교반되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 용해되고 Celite의 플러그를 통해 여과되었다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 의 제거후, 잔류물은  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml)와 EtOAc (5 ml)에 첨가되고, 그리고 상은 분리되었다. 수성 상은 EtOAc (2 x 3 ml)로 추출되었다. 모아진 유기 상은 염수 (5 ml)로 세척되고 건조되었다 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). 여과액은 진공에서 농축되고, 그리고 잔류물은 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되었다.

[0552] 실시예 67. 아릴 붕산의 플루오르화

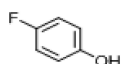
[0553] 4-플루오르비페닐 (24)



[0554]

[0555] (일반적인 절차 C) 수율: 70.6 mg (82%).  $R_f$  = 0.60 (헥산/EtOAc 19:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 7.60-7.54 (m, 4H), 7.47 (dd,  $J$  = 7.5 Hz, 7.0 Hz, 2H), 7.36 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J$  = 8.0 Hz, 7.5 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 162.44 (d,  $J$  = 244 Hz), 140.24, 137.30, 129.0, 128.75 (d,  $J$  = 8.5 Hz), 127.24, 127.00, 115.59 (d,  $J$  = 21 Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): -116.2.

[0556] 4-플루오르페놀 (25)



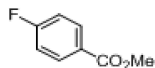
[0557]

[0558] (일반적인 절차 D) 수율: 39.0 mg (70%).  $R_f$  = 0.58 (헥산/EtOAc 7:3 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 6.95-6.95 (dd,  $J$  = 8.0 Hz, 7.5 Hz, 2H), 6.80-6.76 (m, 2H), 5.41 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125

MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 157.32 (d,  $J = 237$  Hz), 151.17, 116.25 (d,  $J = 8.0$  Hz), 116.01 (d,  $J = 21$  Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -124.3.

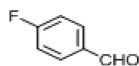
[0559] 메틸 4-플루오르벤조산염 (26)



[0560]

[0561] (일반적인 절차 C) 수율: 58.6 mg (76%).  $R_f = 0.85$  (헥산/EtOAc 7:3 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 8.05 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 6.4 Hz, 2H), 7.11 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 8.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 166.13, 165.74 (d,  $J = 253$  Hz), 132.09 (d,  $J = 9.1$  Hz), 126.41, 115.49 (d,  $J = 22$  Hz), 52.2.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -106.2.

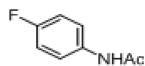
[0562] 4-플루오르벤즈알데히드 (27)



[0563]

[0564] (일반적인 절차 C) 수율: 37.8 mg (61%).  $R_f = 0.77$  (헥산/EtOAc 7:3 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 9.95 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.22-7.18 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 7.5 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 190.43, 166.42 (d,  $J = 255$  Hz), 132.89, 132.14 (d,  $J = 9.9$  Hz), 116.25 (d,  $J = 22$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -102.9.

[0565] 4-플루오르아세트아닐리드 (28)



[0566]

[0567] (일반적인 절차 C) 수율: 59.0 mg (77%).  $R_f = 0.25$  (헥산/EtOAc 1:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 7.51 (br s, 1H), 7.44 (dd,  $J = 9.5$  Hz, 5.0 Hz, 2H), 6.99 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 7.5 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 168.43, 159.34 (d,  $J = 243$  Hz), 133.84, 121.80 (d,  $J = 7.3$  Hz), 115.56 (d,  $J = 23$  Hz), 24.33.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -118.4.

[0568] 1-플루오르나프탈렌 (29)

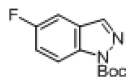


[0569]

[0570] (일반적인 절차 C) 수율: 60.0 mg (82%).  $R_f = 0.50$  (헥산). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 8.148.09 (m, 1H), 7.897.84 (m, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.587.52 (m, 2H), 7.40 (ddd,  $J = 8.8$  Hz, 8.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 11.2$  Hz, 8.0 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 158.78 (d,

$J = 250 \text{ Hz}$ ),  $134.87$ ,  $127.51$  (d,  $J = 3.6 \text{ Hz}$ ),  $126.81$ ,  $126.15$ ,  $125.58$  (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ),  $123.68$  (d,  $J = 18 \text{ Hz}$ ),  $123.64$ ,  $120.53$  (d,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ ),  $109.39$  (d,  $J = 20 \text{ Hz}$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):  $-123.8$ .

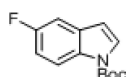
[0571] N-Boc-5-플루오르인다졸 (30)



[0572]

[0573] (일반적인 절차 C) 수율:  $88.6 \text{ mg}$  (75%).  $R_f = 0.60$  (헥산/EtOAc 7:3 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):  $8.15$  (dd,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ,  $4.0 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $8.12$  (s,  $1\text{H}$ ),  $7.35$  (dd,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $3.0 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $7.27$  (ddd,  $J = 11.2 \text{ Hz}$ ,  $8.8 \text{ Hz}$ ,  $2.0 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $1.72$  (s,  $9\text{H}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):  $159.20$  (d,  $J = 240 \text{ Hz}$ ),  $148.96$ ,  $138.91$ ,  $136.44$ ,  $126.24$  (d,  $J = 10 \text{ Hz}$ ),  $117.72$  (d,  $J = 26 \text{ Hz}$ ),  $115.81$  (d,  $J = 9.1 \text{ Hz}$ ),  $105.66$  (d,  $J = 24 \text{ Hz}$ ),  $85.12$ ,  $28.10$ .  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):  $-119.6$ . 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대하여 계산됨,  $259.08533$ . 관찰됨,  $259.08550$ .

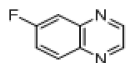
[0574] N-Boc-5-플루오르인돌 (31)



[0575]

[0576] (일반적인 절차 C) 수율:  $88.2 \text{ mg}$  (75%).  $R_f = 0.75$  (헥산/EtOAc 7:3 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):  $8.08$  (br,  $1\text{H}$ ),  $7.62$  (d,  $J = 4.0 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $7.20$  (dd,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ ,  $2.0 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $7.03$  (ddd,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $6.5 \text{ Hz}$ ,  $2.0 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $6.52$  (d,  $J = 4.0 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $1.68$  (s,  $9\text{H}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):  $159.27$  (d,  $J = 238 \text{ Hz}$ ),  $149.51$ ,  $131.60$ ,  $131.38$  (d,  $J = 10 \text{ Hz}$ ),  $127.51$ ,  $116.08$  (d,  $J = 9.1 \text{ Hz}$ ),  $112.00$  (d,  $J = 24 \text{ Hz}$ ),  $107.01$ ,  $106.27$  (d,  $J = 24 \text{ Hz}$ ),  $83.9$ ,  $28.2$ .  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):  $-121.7$ .

[0577] 6-플루오르퀴놀살린 (32)

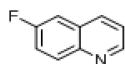


[0578]

[0579] (일반적인 절차 D) 수율:  $52.6 \text{ mg}$  (71%). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):  $8.84$  (d,  $J = 4.0 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $8.81$  (d,  $J = 4.0 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $8.11$  (dd,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ ,  $6.0 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $7.72$  (dd,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ ,  $3.5 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ),  $7.56$  (ddd,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ ,  $6.0 \text{ Hz}$ ,  $1\text{H}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):  $163.00$  (d,  $J = 249 \text{ Hz}$ ),  $145.98$ ,  $145.25$  (d,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ ),  $144.57$ ,  $144.10$  (d,  $J = 14 \text{ Hz}$ ),  $131.96$  (d,  $J = 10 \text{ Hz}$ ),  $120.93$  (d,  $J = 26 \text{ Hz}$ ),  $113.27$  (d,  $J = 21 \text{ Hz}$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ):  $-121.7$ .

[0580] 6-플루오르퀴놀린 (33)





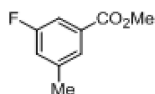
[0581]

[0582]

(일반적인 절차 D) 수율: 55.2 mg (75%).  $R_f = 0.47$  (EtOAc). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 8.91 (dd,  $J = 4.5$  Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.53 (ddd,  $J = 9.0$  Hz, 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.50–7.45 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 160.43 (d,  $J = 247$  Hz), 149.56, 145.11, 135.70 (d,  $J = 5.3$  Hz), 131.80 (d,  $J = 9.1$  Hz), 128.86, 121.79, 119.94 (d,  $J = 26$  Hz), 110.74 (d,  $J = 21$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -113.0.

[0583]

**메틸 3-플루오르-5-메틸벤조산염 (34)**



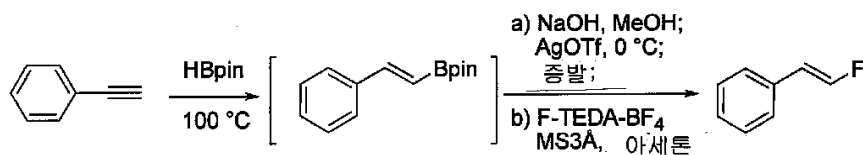
[0584]

[0585]

(일반적인 절차 D) 수율: 60.5 mg (72%).  $R_f = 0.70$  (헥산/EtOAc 7:3 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 7.65 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 166.14, 162.46 (d,  $J = 245$  Hz), 140.60 (d,  $J = 7.3$  Hz), 131.84 (d,  $J = 8.0$  Hz), 125.96 (d,  $J = 2.9$  Hz), 120.53 (d,  $J = 21$  Hz), 113.50 (d,  $J = 23$  Hz), 52.28, 21.19.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -114.0. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대하여 계산됨, 169.06938. 관찰됨, 169.06993.

[0586]

**실시예 68. 페닐아세틸렌의 단일 용기 플루오르화 수소처리**

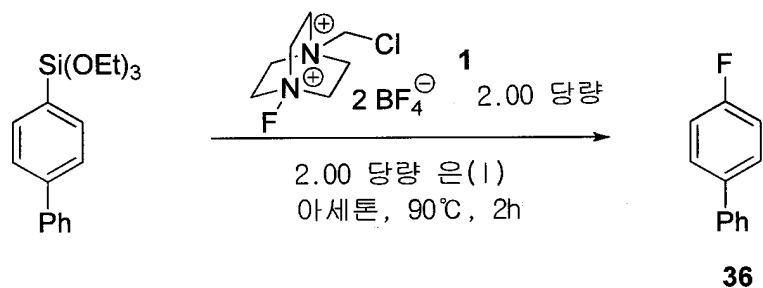


[0587]

[0588]

$23^\circ\text{C}$ 에서 페닐아세틸렌 (35) (10.2 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량)에 피나콜보란 (32.0 mg, 0.250 mmol, 2.50 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은  $100^\circ\text{C}$ 로 가열되고 36시간 동안 교반되고, 이후  $23^\circ\text{C}$ 로 냉각되었다. 잔류물에 MeOH (0.50 ml)에서 NaOH (4.8 mg, 0.12 mmol, 1.2 당량)가 첨가되었다.  $23^\circ\text{C}$ 에서 15분 동안 교반후, 반응 혼합물은  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각되고 AgOTf (77.1 mg, 0.300 mmol, 3.00 당량)에 첨가되었다.  $0^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반후, 상기 용매는  $0^\circ\text{C}$ 에서 감압 하에 제거되고, 그리고 잔여 MeOH는 아세톤 (0.5 ml x 2)과의 동시-증발에 의해 완전하게 제거되었다. 잔류물에 아세톤- $d_6$  (0.5 ml), MS3A (50 mg), 그리고 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아 비시클로[2.2.2]옥탄 비스(트리플루오르보산염) (1) (37.2 mg, 0.105 mmol, 1.05 당량)이 첨가되고, 그리고 반응 혼합물은 1.0시간 동안 교반되었다. 수율은 아릴플루오르화물의  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz, 아세톤- $d_6$ ,  $23^\circ\text{C}$ ) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 76%인 것으로 확인되었다.

[0589] 실시예 69. 실란 반응물에서 최적 은(I) 염의 확인



[0590]

[0591] 아세톤 (0.4 ml)에서 4-(비페닐)트리에톡시실란 (6.32 mg, 0.0200 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 은 염 (0.0400 mmol, 2.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오르보산염) (1) (14.2 mg, 0.0400 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 90°C에서 2시간 동안 교반되고, 이후 23°C로 냉각되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (2.00  $\mu$ l, 0.0188 mmol)이 첨가되었다. 수율은 4-플루오르비페닐 (-118.1 ppm)의  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz, 아세톤- $d_6$ , 23°C) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 수율은 표 9에 보고된다.

표 9

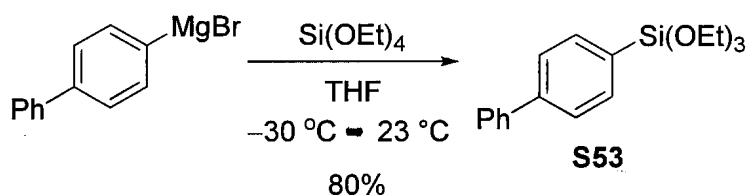
[0592]

실란 반응물에서 최적 은 (I) 염의 확인

은 염	수율 [%] ( $^{19}\text{F}$ NMR)	은 염	수율 [%] ( $^{19}\text{F}$ NMR)
AgF	21	AgOCN	0
AgOAc	12	AgSCN	0
AgBF <sub>4</sub>	11	AgOTf	6
AgClO <sub>4</sub>	5	AgPF <sub>6</sub>	10
AgNO <sub>3</sub>	0	AgSbF <sub>6</sub>	0
Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5	Ag <sub>2</sub> O	69
AgCN	0	없음	0

[0593]

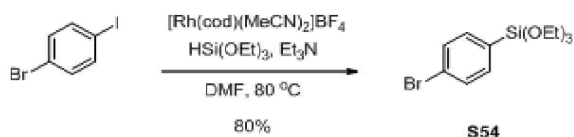
실시예 70. (4-비페닐)트리에톡시실란 (S53)



[0594]

[0595] 20 ml의 THF에서 테트라에틸 오르토규산염 (6.70 ml, 30.0 mmol, 3.00 당량)에 -30°C에서, 비페닐마그네슘 브롬화물 용액 (THF에서 0.50 M, 20 ml, 10 mmol, 1.0 당량)이 10분에 걸쳐 방울방울 첨가되었다. -30°C에서 1시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23°C로 가온되고 12시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 100 ml의 펜탄에 부어지고, 물 (3 x 20 ml)로 3회 세척되고, 그리고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조되었다. 여과후, 상기 용매는 감압 하에 제거되었다. 벌브-벌브 (bulb-to-bulb) 증류 (125°C, 0.5 Torr)는 2.52 g의 표제 화합물을 무색 오일 (80% 수율)로서 제공하였다.  $R_f$  = 0.50 (헥산). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C,  $\delta$ ): 7.75 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.62-7.60 (m, 4H), 7.45 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.90 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 6H), 1.27 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23°C,  $\delta$ ): 142.96, 140.95, 135.28, 129.59, 128.76, 127.50, 127.17, 126.56, 58.76, 18.23.

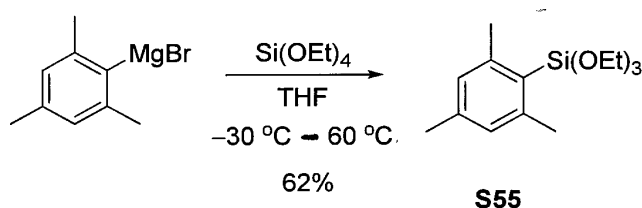
[0596] **실시예 71. (4-브로모페닐)트리에톡시실란 (S54)**



[0597]

[0598] [Rh(cod)(MeCN)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (22.0 mg, 0.0600 mmol, 0.0300 당량) 및 1-브로모-4-요오드벤젠 (563 mg, 2.00 mmol, 1.00 당량)은 고무 격벽으로 씌워진 20 ml 바이알 내에 채워졌다. 상기 바이알은 비워지고 질소로 다시 채워졌다. 이러한 바이알에, DMF (8 ml), 트리에틸아민 (0.830 ml, 6.00 mmol, 3.00 당량) 및 트리에톡시실란 (0.730 ml, 4.00 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 80℃에서 2시간 동안 교반되고, 이후 23℃로 냉각되었다. 생성된 혼합물은 에테르 (100 ml)로 희석되고, 물 (3 x 40 ml)로 3회 세척되고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조되고, 여과되고, 그리고 감압 하에 농축되었다. 잔류물은 Kugelrohr 증류에 의해 정제되어 508 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (80% 수율)로서 제공되었다. R<sub>f</sub> = 0.63 (헥산). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 7.53-7.52 (m, 4H), 3.85 (q, J = 7.0 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 9H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 136.34, 131.04, 129.86, 125.33, 58.77, 18.16.

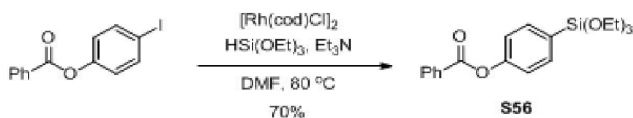
[0599] **실시예 72. (2, 4, 6-트리메틸페닐)트리에톡시실란 (S55)**



[0600]

[0601] 10 ml의 THF에서 테트라에틸 오르토규산염 (3.30 ml, 15.0 mmol, 3.00 당량)에 -30℃에서, 2,4,6-트리메틸페닐 마그네슘 브롬화물 용액 (THF에서 1.0 M, 5.0 ml, 5.0 mmol, 1.0 당량)이 10분에 걸쳐 방울방울 첨가되었다. -30℃에서 1시간 동안 교반후, 반응 혼합물은 23℃로 가온되고 12시간 동안 더욱 교반되었다. 반응 혼합물은 100 ml의 펜탄에 부어지고, 그리고 물 (3 x 20 ml)로 3회 세척되고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조되었다. 여과후, 상기 용매는 감압 하에 제거되었다. 벌브-벌브 증류 (125℃, 0.5 Torr)는 0.87 g의 표제 화합물을 무색 오일 (62% 수율)로서 제공하였다. R<sub>f</sub> = 0.14 (헥산). NMR 분광법: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 6.80 (s, 2H), 3.83 (q, J = 7.0 Hz, 6H), 2.51 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 23℃, δ): 145.92, 139.79, 128.81, 124.99, 58.10, 23.73, 21.08, 18.15.

[0602] **실시예 73. 4-(트리에톡시실릴)페닐벤조산염 (S56)**



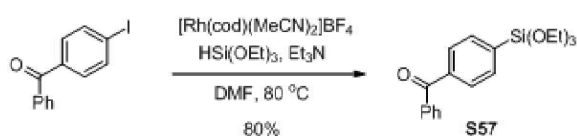
[0603]

[0604] [Rh(cod)Cl]<sub>2</sub> (15.0 mg, 0.0300 mmol, 0.0300 당량) 및 4-요오드페닐 벤조산염 (323 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)은 고무 격벽으로 씌워진 10 ml 바이알 내에 채워졌다. 상기 바이알은 비워지고 질소로 다시 채워졌다. 이러한 바이알에, DMF (4 ml), 트리에틸아민 (0.420 ml, 3.00 mmol, 3.00 당량) 및 트리에톡시실란 (0.360 ml, 2.00 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 80℃에서 2시간 동안 교반되고, 이후 23℃로 냉각되었다. 생성된 혼합물은 에테르 (50 ml)로 희석되고, 물 (3 x 20 ml)로 3회 세척되고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조되고, 여과되고,

그리고 감압 하에 농축되었다. 잔류물은 Kugelrohr 증류에 의해 정제되어 252 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (70% 수율)로서 제공되었다.

[0605]  $R_f = 0.30$  (헥산/EtOAc 1:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 8.24-8.21 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 3.90 (q,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 1.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 164.93, 152.82, 136.25, 133.63, 130.19, 129.52, 128.63, 128.58, 121.22, 58.78, 18.22. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대하여 계산됨, 378.17313. 관찰됨, 378.17314.

[0606] **실시예 74. 4-(트리에톡시실릴)벤조페논 (S57)**

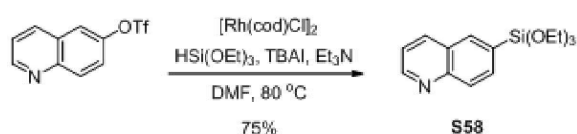


[0607]

[0608]  $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{MeCN})_2]\text{BF}_4$  (11.0 mg, 0.0300 mmol, 0.0300 당량) 및 4-요오드벤조페논 (307 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)은 고무 격벽으로 씌워진 10 ml 바이알 내에 채워졌다. 상기 바이알은 비워지고 질소로 다시 채워졌다. 이러한 바이알에, DMF (4 ml), 트리에틸아민 (0.420 ml, 3.00 mmol, 3.00 당량) 및 트리에톡시실란 (0.360 ml, 2.00 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은  $80^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반되고, 이후  $23^\circ\text{C}$ 로 냉각되었다. 생성된 혼합물은 에테르 (50 ml)로 희석되고, 물 (3 x 20 ml)로 3회 세척되고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조되고, 여과되고, 그리고 감압 하에 농축되었다. 잔류물은 Kugelrohr 증류에 의해 정제되어 275 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (80% 수율)로서 제공되었다.

[0609]  $R_f = 0.45$  (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 7.82-7.77 (m, 6H), 7.59 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 7.5 Hz, 2H), 3.90 (q,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 1.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 196.84, 139.05, 137.29, 136.34, 134.66, 132.54, 130.11, 129.00, 128.28, 58.91, 18.21. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대하여 계산됨, 367.13361. 관찰됨, 367.13347.

[0610] **실시예 75. 6-(퀴놀리닐)트리에톡시실란 (S58)**



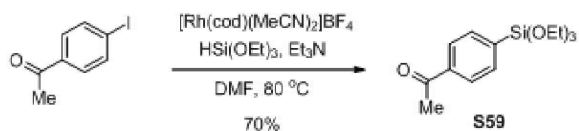
[0611]

[0612]  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (15.0 mg, 0.0300 mmol, 0.0300 당량), 6-(퀴놀리닐)트리플루오르메탄설포산염 (307 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량) 및 테트라-*n*-부틸암모늄 요오드화물 (369 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)은 고무 격벽으로 씌워진 10 ml 바이알 내에 채워졌다. 상기 바이알은 비워지고 질소로 다시 채워졌다. 이러한 바이알에, DMF (4 ml), 트리에틸아민 (0.420 ml, 3.00 mmol, 3.00 당량) 및 트리에톡시실란 (0.360 ml, 2.00 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은  $80^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반되고, 이후  $23^\circ\text{C}$ 로 냉각되었다. 생성된 혼합물은 에테르 (50 ml)로 희석되고, 물 (3 x 20 ml)로 3회 세척되고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조되고, 여과되고, 그리고 감압 하에 농축되었다. 잔류물은 Kugelrohr 증류에 의해 정제되어 218 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (75% 수율)로서 제공되었다.

[0613]  $R_f = 0.50$  (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 8.94 (dd,  $J = 4.0$ ,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.19-8.18 (m, 2H), 8.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.5$ ,

4.5 Hz, 1 H), 3.92 (q,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 1.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 151.26, 149.18, 136.46, 136.18, 134.11, 129.87, 128.67, 127.69, 121.21, 58.91, 18.23.

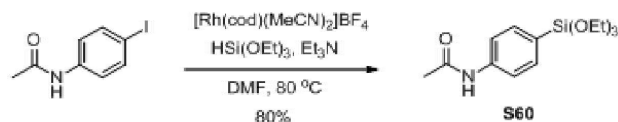
**실시예 76. 4-(트리에톡시실릴)아세트페논 (S59)**



[Rh(cod)(MeCN)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (11.0 mg, 0.0300 mmol, 0.0300 당량) 및 4-요오드아세트페논 (246 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)은 고무 격벽으로 씌워진 10 ml 바이알 내에 채워졌다. 상기 바이알은 비워지고 질소로 다시 채워졌다. 이러한 바이알에, DMF (4 ml), 트리에틸아민 (0.420 ml, 3.00 mmol, 3.00 당량) 및 트리에톡시실란 (0.360 ml, 2.00 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 80°C에서 2시간 동안 교반되고, 이후 23°C로 냉각되었다. 생성된 혼합물은 에테르 (50 ml)로 희석되고, 물 (3 x 20 ml)로 3회 세척되고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조되고, 여과되고, 그리고 감압 하에 농축되었다. 잔류물은 Kugelrohr 증류에 의해 정제되어 197 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (70% 수율)로서 제공되었다.

$R_f = 0.56$  (헥산). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 7.93 (dd,  $J = 6.5$ ,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 7.78 (dd,  $J = 6.5$ ,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 3.88 (q,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 2.61 (s, 3H), 1.25 (t,  $J = 7.0$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 198.37, 138.33, 137.32, 135.02, 127.28, 58.88, 26.68, 18.19.

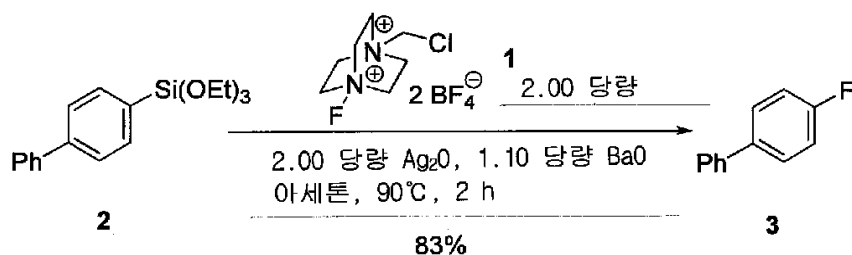
**실시예 77. 4-(트리에톡시실릴)아세타닐리드 (S60)**



[Rh(cod)(MeCN)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (11.0 mg, 0.0300 mmol, 0.0300 당량) 및 4-요오드아세타닐리드 (260 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량)는 고무 격벽으로 씌워진 10 ml 바이알 내에 채워졌다. 상기 바이알은 비워지고 질소로 다시 채워졌다. 이러한 바이알에, DMF (4 ml), 트리에틸아민 (0.420 ml, 3.00 mmol, 3.00 당량) 및 트리에톡시실란 (0.360 ml, 2.00 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 80°C에서 2시간 동안 교반되고, 이후 23°C로 냉각되었다. 생성된 혼합물은 에테르 (50 ml)로 희석되고, 물 (3 x 20 ml)로 3회 세척되고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조되고, 여과되고, 그리고 감압 하에 농축되었다. 잔류물은 Kugelrohr 증류에 의해 정제되어 238 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (80% 수율)로서 제공되었다.

$R_f = 0.25$  (헥산/EtOAc 1:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.42 (br s, 1H), 3.85 (q,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 168.39, 139.79, 135.77, 126.28, 118.89, 58.69, 24.66, 18.18.

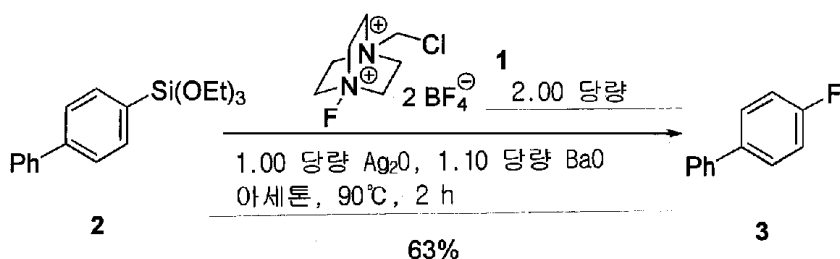
[0622] 실시예 78. F-TEDA-BF<sub>4</sub>로 아릴실란의 플루오르화



[0623]

[0624] 아세톤 (2.0 ml)에서 4-(비페닐)트리에톡실실란 (2) (31.6 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 은 산화물 (46.4 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량), 바륨 산화물 (17.2 mg, 0.110 mmol, 1.10 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오르보산염) (1) (70.8 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 90°C에서 2시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 23°C로 냉각되고, 그리고 감압 하에 농축되었다. 잔류물에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml)가 첨가되고, 그리고 생성된 혼합물은 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 Celite의 패드를 통하여 여과되었다. 여과액은 감압 하에 농축되고, 그리고 잔류물은 헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 14.3 mg의 표제 화합물이 백색 고체 (83% 수율)로서 제공되었다.

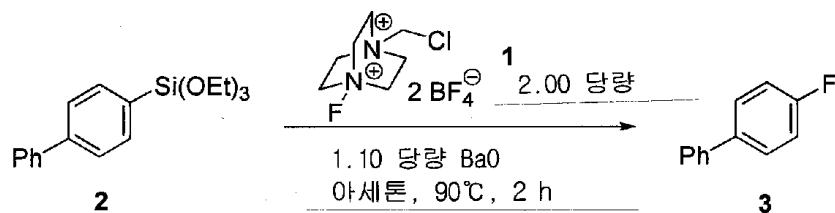
[0625] 1.00 당량의 Ag<sub>2</sub>O에서



[0626]

[0627] 아세톤 (2.0 ml)에서 4-(비페닐)트리에톡실실란 (2) (31.6 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 은 산화물 (23.2 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량), 바륨 산화물 (17.2 mg, 0.110 mmol, 1.10 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오르보산염) (1) (70.8 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 90°C에서 2시간 동안 교반되고, 이후 23°C로 냉각되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (2.00 μl, 0.0188 mmol)이 첨가되었다. 수율은 4-플루오르비페닐 (-118.1 ppm)의 <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>, 23°C) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 63%인 것으로 확인되었다.

[0628] Ag<sub>2</sub>O가 없는 배경 반응



[0629]

[0630] 아세톤 (0.40 ml)에서 4-(비페닐)트리에톡실실란 (2) (6.32 mg, 0.0200 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 바륨 산화물 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오르보산염) (1) (14.2 mg, 0.0200 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 90°C에서 2시간 동안 교반되고, 이후 23°C로 냉각되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (2.00 μl, 0.0188 mmol)이 첨가되었다. 수율은 4-플루오르비페닐 (-118.1 ppm)의 <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>, 23°C) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 0%인 것으로 확인되었다.

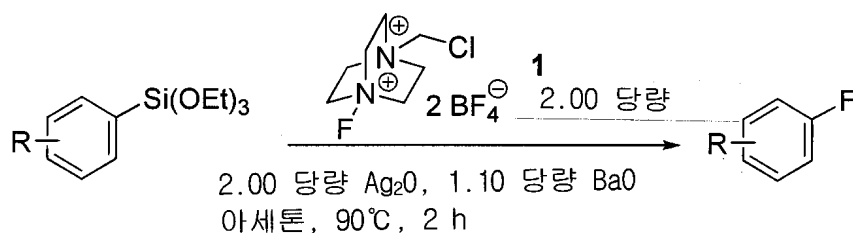
은 4-플루오르비페닐 (-118.1 ppm)의  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz, 아세톤- $d_6$ , 23°C) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 수율은 표 10에 보고된다.

### 표 10

$\text{Ag}_2\text{O}$ 가 없는 배경 반응

BaO	수율 [%] ( $^{19}\text{F}$ NMR)
없음	0
1.1 당량	0

일반적인 절차 A (휘발성 화합물의 경우)



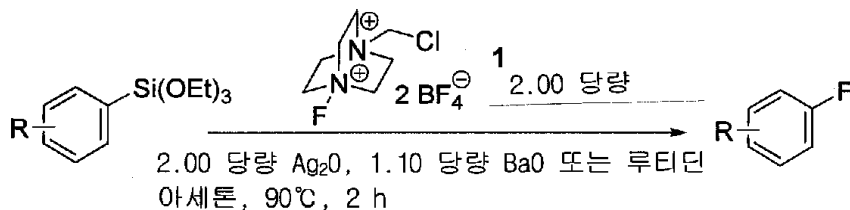
아세톤 (2.0 ml)에서 아릴실란 (0.100 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 은 산화물 (46.4 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량), 바륨 산화물 (15.6 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로 [2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오르보산염) (1) (70.8 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 90°C에서 2시간 동안 교반되고, 이후 23°C로 냉각되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (10.0  $\mu\text{l}$ , 0.0939 mmol)이 첨가되었다. 수율은 아릴플루오르화물의  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz, 아세톤- $d_6$ , 23°C) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 수율은 표 11에 보고된다.

### 표 11

휘발성 아릴플루오르화물의 합성

R	$^{19}\text{F}$ 화학적 이동	수율 [%] ( $^{19}\text{F}$ NMR)
4-Br (37)	-117.1 ppm	85
H (38)	-115.3 ppm	90
2,4,6-트리메틸 (39)	-129.7 ppm	73
3-(1,3-디옥솔란) (40)	-115.1 ppm	74
4-Me (41)	-120.5 ppm	79
4-OMe (42)	-126.8 ppm	76

일반적인 절차 B (비-휘발성 화합물의 경우)

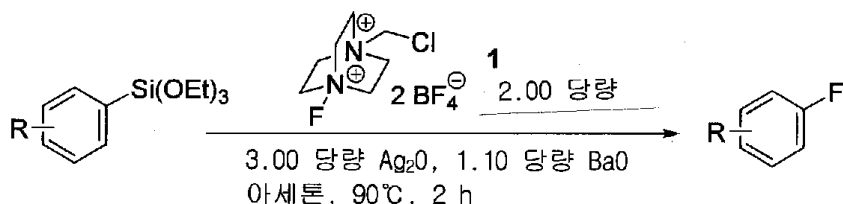


아세톤 (2.0 ml)에서 아릴실란 (0.100 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 은 산화물 (46.4 mg, 0.200 mmol, 2.00



당량), 바륨 산화물 (17.2 mg, 0.110 mmol, 1.10 당량) 또는 2,6-루티딘 (12.8  $\mu$ l, 0.110 mmol, 1.10 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로 [2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오르보산염) (1) (70.8 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 90℃에서 2시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고 감압 하에 농축되었다. 잔류물에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 가 첨가되고, 그리고 생성된 혼합물은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 용리하는 Celite의 패드를 통하여 여과되었다. 여과액은 감압 하에 농축되고, 그리고 잔류물은 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 또는 예비 TLC에 의해 정제되었다.

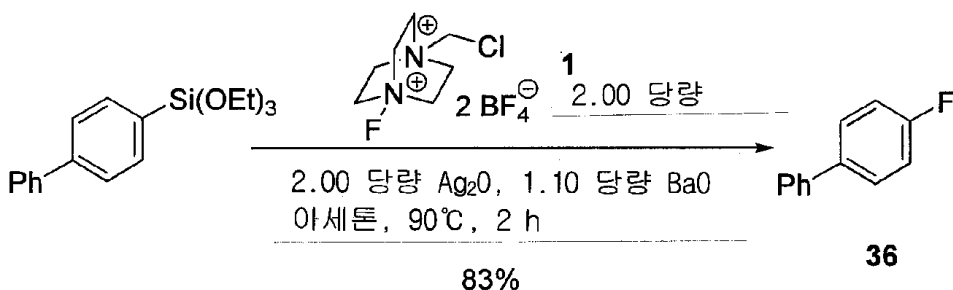
[0639] 일반적인 절차 C (헤테로환상 화합물의 경우)



[0640]

[0641] 아세톤 (2.0 ml)에서 아릴실란 (0.100 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 은 산화물 (69.6 mg, 0.300 mmol, 3.00 당량), 바륨 산화물 (17.2 mg, 0.110 mmol, 1.10 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로-[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오르보산염) (1) (70.8 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 90℃에서 2시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고, Celite의 패드에 통과 되고, 그리고 감압 하에 농축되었다. 잔류물에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) 및  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml)의 포화된 수성 용액이 첨가되었다. 유기 상은 분리되고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조되고, 여과되고, 그리고 감압 하에 농축되었다. 잔류물은 예비 TLC에서 정제되었다.

[0642] 4-(비페닐)트리에톡시실란의 5-mmol-규모 플루오르화

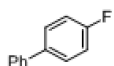


[0643]

[0644] 아세톤 (100 ml)에서 4-(비페닐)트리에톡시실란 (1.58 g, 5.00 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 은 산화물 (2.32 g, 10.0 mmol, 2.00 당량), 바륨 산화물 (0.780 g, 5.00 mmol, 1.10 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]-옥탄 비스(트리플루오르보산염) (1) (3.54 g, 10.0 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 350 ml 밀봉된 바이알 내에서 90℃에서 2시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고, 그리고 감압 하에 농축되었다. 잔류물에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 가 첨가되고, 그리고 생성된 혼합물은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 용리하는 Celite의 패드를 통하여 여과되었다. 여과액은 감압 하에 농축되고, 그리고 잔류물은 헥산으로 용리하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 714 mg의 표제 화합물이 백색 고체 (83% 수율)로서 제공되었다.

[0645] 실시예 79. F-TEDA-BF<sub>4</sub>로 아릴실란의 플루오르화

[0646] 4-플루오르비페닐 (36)



[0647]

[0648] 수율: 14.3 mg (83%).  $R_f = 0.60$  (헥산/EtOAc 19:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 7.60–7.54 (m, 4H), 7.47 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 7.0 Hz, 2H), 7.36 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 7.5 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 162.44 (d,  $J = 244$  Hz), 140.25, 137.30, 128.80, 128.75 (d,  $J = 8.5$  Hz), 127.24, 127.00, 115.59 (d,  $J = 21$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -117.2. 이들 분광분석 데이터는 앞서 보고된 데이터에 상응한다.

[0649]

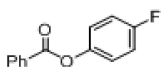
[0650] 1-플루오르나프탈렌 (43)



[0651]

[0652] 수율: 10.9 mg (75%).  $R_f = 0.40$  (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 8.13–8.11 (m, 1H), 7.88–7.86 (m, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.56–7.53 (m, 1H), 7.43–7.38 (m, 1H), 7.17–7.13 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 158.78 (d,  $J = 250$  Hz), 134.87 (d,  $J = 4.5$  Hz), 127.50 (d,  $J = 3.6$  Hz), 126.80, 126.15 (d,  $J = 1.9$  Hz), 125.58 (d,  $J = 9.1$  Hz), 123.76, 123.62 (d,  $J = 3.6$  Hz), 120.53 (d,  $J = 5.5$  Hz), 109.39 (d,  $J = 20$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -125.6. 이들 분광분석 데이터는 앞서 보고된 데이터에 상응한다.

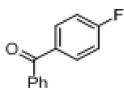
[0653] 4-플루오르페닐 벤조산염 (44)



[0654]

[0655] 수율: 16.9 mg (78%).  $R_f = 0.20$  (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 8.21–8.18 (m, 2H), 7.66–7.63 (m, 1H), 7.54–7.51 (m, 2H), 7.20–7.17 (m, 2H), 7.13–7.09 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 165.19, 160.30 (d,  $J = 242$  Hz), 146.75 (d,  $J = 2.8$  Hz), 133.71, 130.17, 129.29, 128.61, 123.10 (d,  $J = 9.0$  Hz), 116.14 (d,  $J = 24$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -119.2. 이들 분광분석 데이터는 앞서 보고된 데이터에 상응한다.

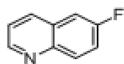
[0656] 4-플루오르벤조페논 (45)



[0657]

[0658] 수율: 17.0 mg (85%).  $R_f = 0.50$  (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 7.86–7.84 (m, 2H), 7.78–7.76 (m, 2H), 7.61–7.58 (m, 1H), 7.51–7.48 (m, 2H), 7.18–7.15 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 195.27, 165.39 (d,  $J = 252$  Hz), 137.51, 133.79, 132.66 (d,  $J = 9.1$  Hz), 132.45, 129.87, 128.35, 115.45 (d,  $J = 22$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -108.7. 이들 분광분석 데이터는 앞서 보고된 데이터에 상응한다.

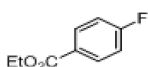
[0659] 6-플루오르퀴놀린 (46)



[0660]

[0661] 수율: 8.8 mg (60%).  $R_f = 0.47$  (EtOAc). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 8.91 (dd,  $J = 4.5$  Hz,  $1.5$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.53 (ddd,  $J = 9.0$  Hz,  $8.5$  Hz,  $2.0$  Hz, 1H), 7.50–7.45 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 160.43 (d,  $J = 247$  Hz), 149.56, 145.11, 135.70 (d,  $J = 5.3$  Hz), 131.80 (d,  $J = 9.1$  Hz), 128.86, 121.79, 119.94 (d,  $J = 26$  Hz), 110.74 (d,  $J = 21$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -113.0. 이들 분광분석 데이터는 앞서 보고된 데이터에 상응한다.

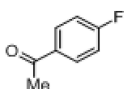
[0662] 에틸 4-플루오르벤조산염 (47)



[0663]

[0664] 수율: 14.3 mg (85%).  $R_f = 0.30$  (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 8.06 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 7.10 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.37 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.39 (t,  $J = 9.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 165.68 (d,  $J = 252$  Hz), 165.65, 132.04 (d,  $J = 10$  Hz), 126.72, 115.42 (d,  $J = 22$  Hz), 61.07, 14.30.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -108.4. 이들 분광분석 데이터는 앞서 보고된 데이터에 상응한다.

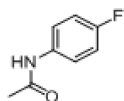
[0665] 4-플루오르아세트페논 (48)



[0666]

[0667] 수율: 11.3 mg (82%).  $R_f = 0.30$  (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 7.99–7.96 (m, 2H), 7.14–7.11 (m, 2H), 2.58 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 196.68, 165.99 (d,  $J = 253$  Hz), 133.84, 131.16 (d,  $J = 9.1$  Hz), 115.88 (d,  $J = 22$  Hz), 26.75.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): -108.4. 이들 분광분석 데이터는 앞서 보고된 데이터에 상응한다.

[0668] 4-플루오르아세트페논 (49)

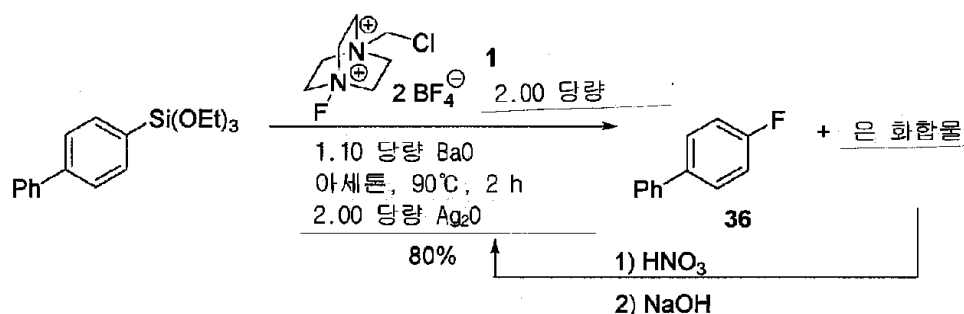


[0669]

[0670] 수율: 10.7 mg (70%).  $R_f = 0.30$  (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 7.99–7.96 (m, 2H), 7.14–7.11 (m, 2H), 2.58 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $23^\circ\text{C}$ ,  $\delta$ ): 168.43, 159.35 (d,  $J = 242$  Hz), 133.83, 121.81 (d,  $J = 7.3$  Hz), 115.56 (d,  $J = 23$  Hz), 24.32.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,

23℃, δ):-121.4. 이들 분광분석 데이터는 앞서 보고된 데이터에 상응한다.

[0671] 실시예 80. Ag<sub>2</sub>O의 재생

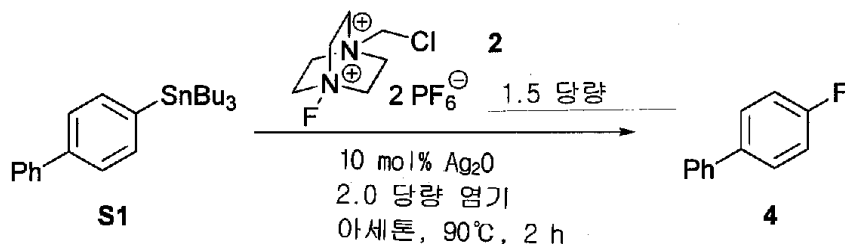


[0672]

[0673] 아세톤 (10.0 ml)에서 4-(비페닐)트리에톡시실란 (158 mg, 0.500 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 은 산화물 (232 mg, 1.00 mmol, 2.00 당량), 바륨 산화물 (86.0 mg, 0.550 mmol, 1.10 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]-옥탄 비스(테트라플루오르보산염) (1) (354 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 90℃에서 2시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 23℃로 냉각되고, 그리고 감압 하에 농축되었다. 잔류물은 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml)로 세척되고, 그리고 생성된 고체는 50 ml HNO<sub>3</sub> (10%, H<sub>2</sub>O에서 v/v)에 용해되었다. 23℃에서 30분 동안 교반후, 반응 혼합물은 여과되었다. 여과액에 NaOH (10%, H<sub>2</sub>O에서 v/v, 50 ml)가 첨가되었다. 생성된 현탁액은 여과되고, 그리고 고체 잔류물은 물 (3 x 20 ml)로 세척되어 188 mg Ag<sub>2</sub>O (81%)가 갈색 분말로써 제공되었다.

[0674] 아세톤 (2.0 ml)에서 4-(비페닐)트리에톡시실란 (31.6 g, 0.100 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 재생된 은 산화물 (46.4 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량), 바륨 산화물 (17.2 mg, 0.110 mmol, 1.10 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]-옥탄 비스(테트라플루오르보산염) (1) (70.8 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 90℃에서 2시간 동안 교반되고, 이후 23℃로 냉각되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (2.00 μl, 0.0188 mmol)이 첨가되었다. 수율은 4-플루오르비페닐 (-118.1 ppm)의 <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>, 23℃) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 80%인 것으로 확인되었다.

[0675] 실시예 81. 아릴스탄난과의 Ag-촉매된 플루오르화 반응에서 염기의 효과



[0676]

[0677] 아세톤 (0.4 ml)에서 4-(비페닐)트리부틸스탄난 (S1) (8.9 mg, 0.020 mmol, 1.0 당량)에 23℃에서, 은 산화물 (0.46 mg, 0.002 mmol, 0.10 당량), 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]-옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (14.1 mg, 0.0300 mmol, 1.50 당량) 및 염기 (0.040 mmol, 2.0 당량)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 90℃에서 2시간 동안 교반되고, 이후 23℃로 냉각되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (2.00 μl, 0.0188 mmol)이 첨가되었다. 수율은 4-플루오르비페닐 (-118.1 ppm)의 <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, 아세톤-d<sub>6</sub>, 23℃) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 수율은 표 12에 보고된다.

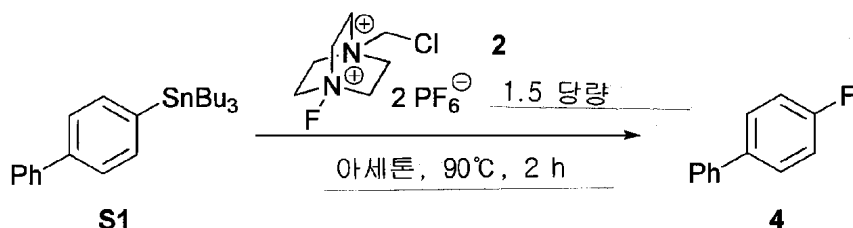
[0678]

아릴스탄난과의 Ag-촉매된 플루오르화 반응에서 염기의 효과

염기	수율 [%] ( <sup>19</sup> F NMR)	염기	수율 [%] ( <sup>19</sup> F NMR)
없음	38	Ba(OH) <sub>2</sub>	48
NaHCO <sub>3</sub>	85	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5
KHCO <sub>3</sub>	17	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0
NaOH	0	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0
KOH	21	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	0

[0679]

Ag<sub>2</sub>O가 없는 배경 반응



[0680]

[0681]

아세톤 (0.4 ml)에서 4-(비페닐)트리부틸스탄난 (S1) (8.9 mg, 0.020 mmol, 1.0 당량)에 23°C에서, 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (14.1 mg, 0.0300 mmol, 1.50 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 90°C에서 2시간 동안 교반되고, 이후 23°C로 냉각되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (2.00  $\mu$ l, 0.0188 mmol)이 첨가되었다. 수율은 4-플루오르비페닐 (-118.1 ppm)의 <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, 아세톤-*d*<sub>6</sub>, 23°C) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 수율은 표 13에 보고된다.

### 표 13

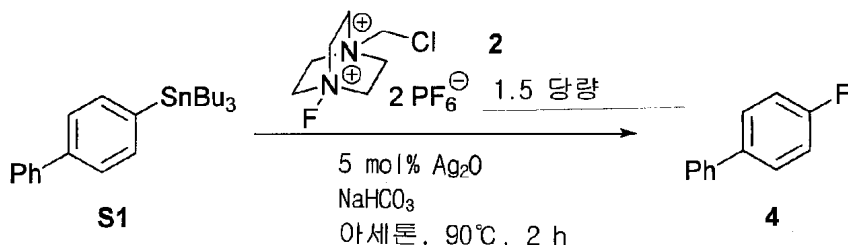
[0682]

Ag<sub>2</sub>O가 없는 배경 반응

NaHCO <sub>3</sub>	수율 [%] ( <sup>19</sup> F NMR)
없음	1
2.0 당량	4

[0683]

실시예 82. NaHCO<sub>3</sub>의 효과



[0684]

[0685]

아세톤 (0.4 ml)에서 4-(비페닐)트리부틸스탄난 (S1) (8.9 mg, 0.020 mmol, 1.0 당량)에 23°C에서, 은 산화물 (0.23 mg, 0.0010 mmol, 0.050 당량), 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (14.1 mg, 0.0300 mmol, 1.50 당량) 및 나트륨 중탄산염이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 90°C에서 2시간 동안 교반되고, 이후 23°C로 냉각되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (2.00  $\mu$ l, 0.0188 mmol)이 첨가되었다. 수율은 4-플루오르비페닐 (-118.1 ppm)의 <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, 아세

톤-*d*6, 23℃) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 수율은 표 14에 보고된다.

## 표 14

NaHCO<sub>3</sub>의 효과

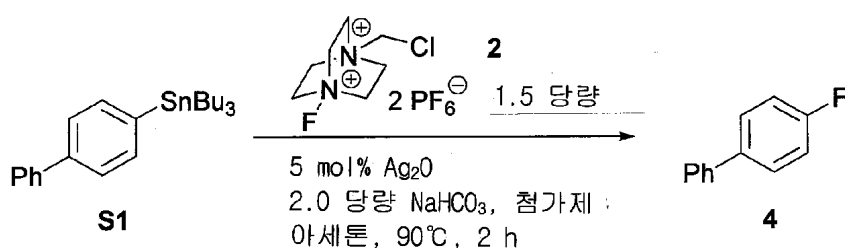
NaHCO <sub>3</sub>	수율 [%] ( <sup>19</sup> F NMR)
0.5 당량	59
1.0 당량	70
2.0 당량 (Merck로부터)	85
2.0 당량 (Mallinckrodt로부터)	86
2.0 당량 (아세톤으로 세척됨)	86
5.0 당량	85

## 표 15

다른 회사로부터 NaHCO<sub>3</sub>의 불순물

최대 불순물 및 내역	Merck	Mallinckrodt
분석물 (NaHCO <sub>3</sub> )	99.7-100.3%	100.0%
불용성 물질	0.015%	<0.003%
염화물	0.003%	<0.003%
인산염	0.001%	<0.001%
황 화합물 (가령, SO <sub>4</sub> )	0.003%	<0.003%
중금속 (가령, Pb)	5 ppm	<0.0005%
암모늄	5 ppm	<0.0005%
칼슘	0.02%	<0.02%
철	0.001%	<0.001%
칼륨	0.005%	<0.005%

실시예 83. 아릴스탄난과의 Ag-촉매된 플루오르화 반응에서 첨가물의 효과



아세톤 (0.4 mL)에서 4-(비페닐)트리부틸스탄난 (S1) (8.9 mg, 0.020 mmol, 1.0 당량)에 23℃에서, 은 산화물 (0.23 mg, 0.001 mmol, 0.050 당량), 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (14.1 mg, 0.0300 mmol, 1.50 당량), 나트륨 중탄산염 (3.36 mg, 0.0400 mmol, 2.00 당량) 및 첨가제가 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 65℃에서 5시간 동안 교반되고, 이후 23℃로 냉각되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (2.00  $\mu$ L, 0.0188 mmol)이 첨가되었다. 수율은 4-플루오르비페닐 (-118.1 ppm)의 <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, 아세톤-*d*6, 23℃) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 수율은 표 16에 보고된다.

## 표 16

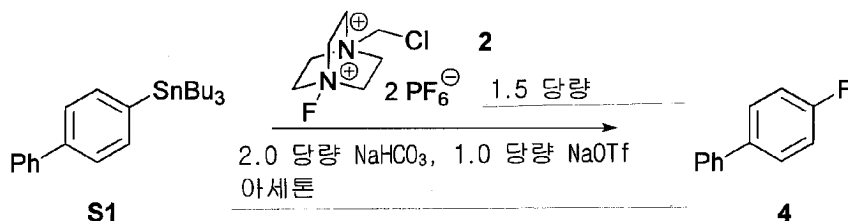
[0691]

Ag-촉매된 플루오르화 반응에서 첨가물의 효과

첨가물 (1 당량)	수율 [%] ( <sup>19</sup> F NMR)	첨가물	수율 [%] ( <sup>19</sup> F NMR)
없음	76	3 Å MS	15
루티딘	44	NaOTf (0.5 당량)	81
LiCl	0	NaOTf (1.0 당량)	89
BaO	78	NaOTf (2.0 당량)	86

[0692]

실시예 84. Ag-촉매된 플루오르화 반응에서 촉매 적하의 효과



[0693]

[0694]

아세톤 (0.4 ml)에서 4-(비페닐)트리부틸스탄난 (S1) (8.9 mg, 0.020 mmol, 1.0 당량)에 23℃에서, 은 염, 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (14.1 mg, 0.0300 mmol, 1.50 당량) 및 나트륨 중탄산염 (3.4 mg, 0.040 mmol, 2.0 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 교반되고, 이후 23℃로 냉각되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (2.00 μl, 0.0188 mmol)이 첨가되었다. 수율은 4-플루오르비페닐 (-118.1 ppm)의 <sup>19</sup>F NMR (375 MHz, 아세톤-*d*6, 23℃) 공명의 적 분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 수율은 표 17에 보고된다.

### 표 17

[0695]

Ag-촉매된 플루오르화 반응에서 촉매 적하의 효과

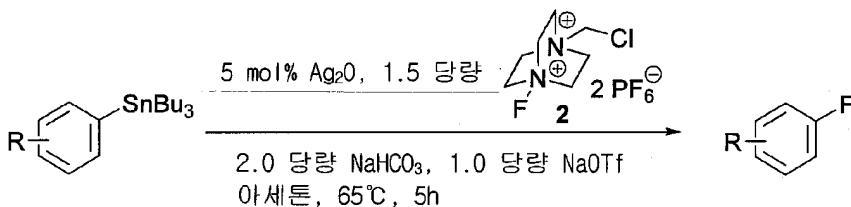
Ag (mol%)	온도	시간 (h)	수율 [%] ( <sup>19</sup> F NMR)
Ag <sub>2</sub> O (5 mol%)	65	5	85
Ag <sub>2</sub> O (2 mol%)	65	12	80
Ag <sub>2</sub> O (1 mol%)	65	12	70
Ag <sub>2</sub> O (1 mol%)	90	12	85

[0696]

실시예 85. Ag<sub>2</sub>O의 존재에서 아릴스탄난의 플루오르화

[0697]

일반적인 절차 A (휘발성 화합물의 경우)



[0698]

[0699]

아세톤 (2.0 ml)에서 아릴스탄난 (0.100 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 은 산화물 (1.16 mg, 0.00500 mmol, 0.05 당량), 나트륨 중탄산염 (16.8 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량), 나트륨 트리플루오르메탄설포네이트 (17.2 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (1) (70.5 mg, 0.150 mmol, 1.50 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 65℃에서 5 시간 동안 교반되고, 이후 23℃로 냉각되었다. 반응 혼합물에 3-니트로플루오르벤젠 (10.0 μl, 0.0939 mmol)이



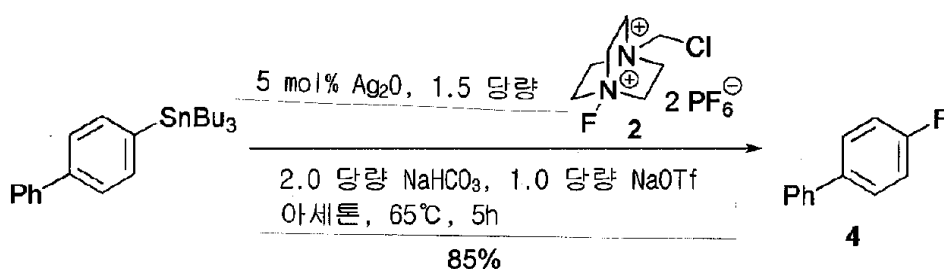
첨가되었다. 수율은 아릴플루오르화물의  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz, 아세톤- $d_6$ , 23°C) 공명의 적분값 및 3-니트로플루오르벤젠 (-112.0 ppm)의 것을 비교함으로써 결정되었다. 수율은 표 18에 보고된다.

표 18

휘발성 아릴플루오르화물의 합성

R	$^{19}\text{F}$ 화학적 이동	수율 [%] ( $^{19}\text{F}$ NMR)
4-CN (50)	-105.0 ppm	86
4-Br (51)	-117.1 ppm	72
2,4,6-트리메틸 (52)	-129.7 ppm	76
4-OMe (53)	-126.8 ppm	73

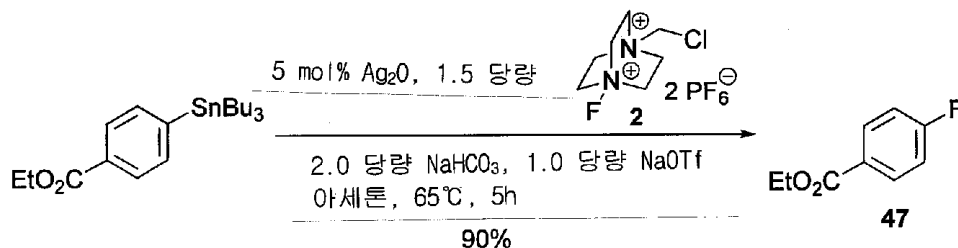
4-플루오르비페닐 (2)



아세톤 (2.0 ml)에서 (4-비페닐)트리부틸스탄난 (44.4 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 은 산화물 (1.16 mg, 0.00500 mmol, 0.05 당량), 나트륨 중탄산염 (16.8 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량), 나트륨 트리플루오르메탄설포산염 (17.2 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로 [2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오로인산염) (2) (70.5 mg, 0.150 mmol, 1.50 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 65°C에서 5시간 동안 교반되고, 이후 23°C로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 19:1 (v/v)을 이용한 예비 TLC에 의해 정제되어 14.6 mg의 표제 화합물이 백색 고체 (85% 수율)로서 제공되었다.

$R_f$  = 0.60 (헥산/EtOAc 19:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 7.60-7.54 (m, 4H), 7.47 (dd,  $J$  = 7.5 Hz, 7.0 Hz, 2H), 7.36 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J$  = 8.0 Hz, 7.5 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 162.44 (d,  $J$  = 244 Hz), 140.25, 137.30, 128.80, 128.75 (d,  $J$  = 8.5 Hz), 127.24, 127.00, 115.59 (d,  $J$  = 21 Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): -117.2. 이들 분광분석 데이터는 앞서 보고된 데이터에 상응한다.

에틸 4-플루오르벤조산염 (47)

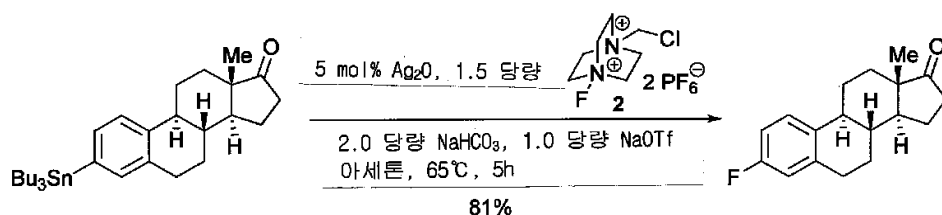


아세톤 (2.0 ml)에서 에틸 4-(트리부틸스탄난)벤조산염 (44.0 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 은 산화물 (1.16 mg, 0.00500 mmol, 0.05 당량), 나트륨 중탄산염 (16.8 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량), 나트륨 트리플루오르메탄설포산염 (17.2 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로

[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (70.5 mg, 0.150 mmol, 1.50 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 65℃에서 5시간 동안 교반되고, 이후 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 3:1 (v/v)을 이용한 예비 TLC에 의해 정제되어 15.1 mg의 표제 화합물이 백색 고체 (90% 수율)로서 제공되었다.

[0708]  $R_f = 0.30$  (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 8.06 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 5.5 Hz, 2H), 7.10 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 8.5 Hz, 2H), 4.37 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.39 (t,  $J = 9.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 165.68 (d,  $J = 252$  Hz), 165.65, 132.04 (d,  $J = 10$  Hz), 126.72, 115.42 (d,  $J = 22$  Hz), 61.07, 14.30.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): -108.4. 이들 분광분석 데이터는 앞서 보고된 데이터에 상응한다.

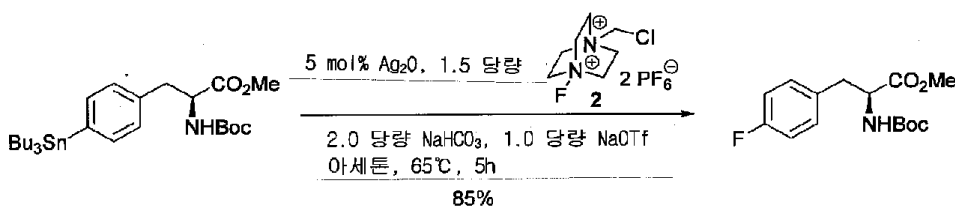
[0709] 3-디옥시-3-플루오르에스트론 (15)



[0710] 아세톤 (2.0 ml)에서 3-디옥시-3-(트리부틸스탄닐)에스트론 (54.4 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 은 산화물 (1.16 mg, 0.00500 mmol, 0.05 당량), 나트륨 중탄산염 (16.8 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량), 나트륨 트리플루오르메탄설포산염 (17.2 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (70.5 mg, 0.150 mmol, 1.50 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 65℃에서 5시간 동안 교반되고, 이후 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 9:1 (v/v)을 이용한 예비 TLC에 의해 정제되어 22.0 mg의 표제 화합물이 백색 고체 (81% 수율)로서 제공되었다.

[0712]  $R_f = 0.33$  (헥산/EtOAc 9:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 7.23 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 6.0 Hz, 1H), 6.85-6.77 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.51 (dd,  $J = 19.0$  Hz, 9.0 Hz, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.18-1.94 (m, 4H), 1.67-1.41 (m, 6H), 0.91 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 220.69, 160.99 (d,  $J = 242$  Hz), 138.65 (d,  $J = 7.3$  Hz), 135.31, 126.76 (d,  $J = 7.3$  Hz), 115.10 (d,  $J = 20$  Hz), 112.48 (d,  $J = 20$  Hz), 50.38, 47.92, 43.98, 38.10, 35.82, 31.52, 29.45, 26.30, 25.88, 21.56, 13.81.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): -118.5. 이들 분광분석 데이터는 앞서 보고된 데이터에 상응한다.

[0713] N-Boc-4-(플루오르)-L-페닐알라닌 메틸 에스테르 (50)

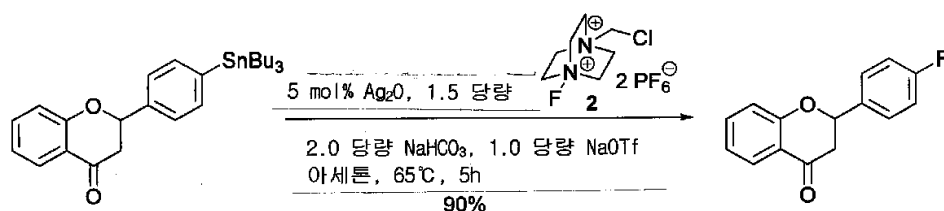


[0714] 아세톤 (2.0 ml)에서 N-Boc-4-(트리부틸스탄닐)-L-페닐알라닌 메틸 에스테르 (56.9 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 은 산화물 (1.16 mg, 0.00500 mmol, 0.05 당량), 나트륨 중탄산염 (16.8 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량), 나트륨 트리플루오르메탄설포산염 (17.2 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르

-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (70.5 mg, 0.150 mmol, 1.50 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 65℃에서 5시간 동안 교반되고, 이후 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 5:1 (v/v)을 이용한 예비 TLC에 의해 정제되어 25.2 mg의 표제 화합물이 백색 고체 (85% 수율)로서 제공되었다.

[0716]  $R_f = 0.30$  (헥산/EtOAc 5:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 7.08 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 5.5 Hz, 2H), 6.98–6.96 (m, 2H), 4.98 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.57–4.54 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.09 (dd,  $J = 14.0$  Hz, 5.5 Hz, 1H), 3.00 (dd,  $J = 14.0$  Hz, 5.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 172.16, 161.97 (d,  $J = 243$  Hz), 154.99, 131.75, 130.75 (d,  $J = 8.1$  Hz), 115.35 (d,  $J = 21$  Hz), 80.00, 54.40, 52.23, 37.61, 28.25.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): -118.5. 이들 분광분석 데이터는 앞서 보고된 데이터에 상응한다.

[0717] 4'-(플루오르)플라바논 (51)

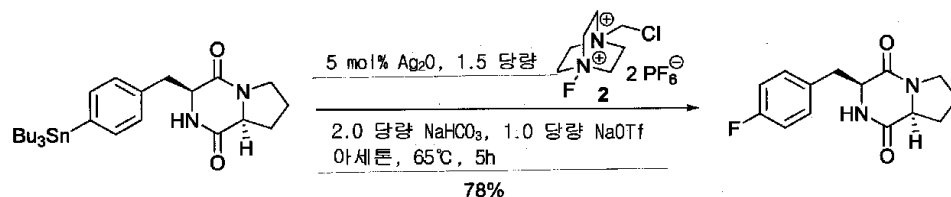


[0718]

[0719] 아세톤 (2.0 ml)에서 4'-(트리플루오르메탄설포닐)플라바논 (51.4 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 은 산화물 (1.16 mg, 0.00500 mmol, 0.05 당량), 나트륨 중탄산염 (16.8 mg, 0.200 mmol, 2.00 당량), 나트륨 트리플루오르메탄설포네이트 (17.2 mg, 0.100 mmol, 1.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (70.5 mg, 0.150 mmol, 1.50 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 65℃에서 5시간 동안 교반되고, 이후 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 5:1 (v/v)을 이용한 예비 TLC에 의해 정제되어 21.8 mg의 표제 화합물이 백색 고체 (90% 수율)로서 제공되었다.

[0720]  $R_f = 0.50$  (헥산/EtOAc 5:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 7.93 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.53–7.46 (m, 3H), 7.14–7.04 (m, 4H), 5.87 (dd,  $J = 13.0$  Hz, 2.5 Hz, 1H), 3.06 (dd,  $J = 16.5$  Hz, 2.5 Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J = 16.5$  Hz, 3.5 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 191.68, 162.79 (d,  $J = 247$  Hz), 161.37, 136.25, 134.57 (d,  $J = 3.6$  Hz), 128.01 (d,  $J = 9.1$  Hz), 127.06, 121.74, 120.87, 118.06, 115.78 (d,  $J = 22$  Hz), 78.90, 44.64.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): -115.5. 이들 분광분석 데이터는 앞서 보고된 데이터에 상응한다.

[0721] 4-(플루오르)마쿨로신 (52)



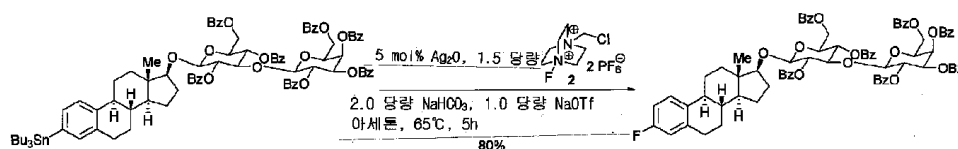
[0722]

[0723] 아세톤 (1.4 ml)에서 4-(트리부틸스테인)마쿨로신 (37.3 mg, 0.0698 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 은 산화물 (0.81 mg, 0.0035 mmol, 0.050 당량), 나트륨 중탄산염 (11.8 mg, 0.140 mmol, 2.00 당량), 나트륨 트리플루오르메탄설포네이트 (11.9 mg, 0.0698 mmol, 1.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (49.3 mg, 0.105 mmol, 1.50 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은

밀봉된 바이알 내에서 65℃에서 5시간 동안 교반되고, 이후 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 DCM/MeOH 10:1 (v/v)을 이용한 예비 TLC에 의해 정제되어 14.3 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (78% 수율)로서 제공되었다.

[0724]  $R_f = 0.30$  (DCM/MeOH 10:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 7.18 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 5.5 Hz, 1H), 7.01 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.18 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.86-1.69 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 168.93, 164.55, 162.31 (d,  $J = 246$  Hz), 131.38 (d,  $J = 8.3$  Hz), 130.94 (d,  $J = 3.6$  Hz), 115.74 (d,  $J = 22$  Hz), 59.03, 57.82, 45.23, 39.70, 28.78, 21.66.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): -117.5. 이들 분광분석 데이터는 앞서 보고된 데이터에 상응한다.

[0725] 3-(플루오르)- $\beta$ -에스트라디올- $\beta$ -헵타-벤조일-락토오스 (53)

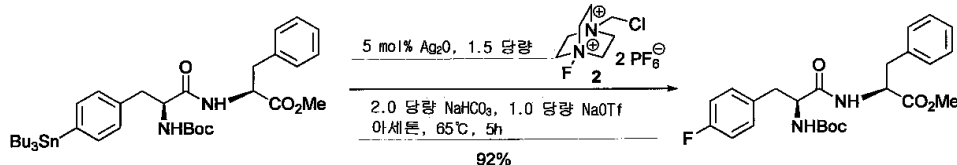


[0726]

[0727] 아세톤 (0.66 ml)에서 3-(트리부틸스탄닐)- $\beta$ -에스트라디올- $\beta$ -헵타-벤조일-락토오스 (53.3 mg, 0.0333 mmol, 1.00 당량)에 23℃에서, 은 산화물 (0.38 mg, 0.0017 mmol, 0.050 당량), 나트륨 중탄산염 (5.54 mg, 0.0666 mmol, 2.00 당량), 나트륨 트리플루오르메탄설포산염 (5.67 mg, 0.0333 mmol, 1.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (23.5 mg, 0.0500 mmol, 1.50 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 65℃에서 5시간 동안 교반되고, 이후 23℃로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 3:1 (v/v)을 이용한 예비 TLC에 의해 정제되어 35.0 mg의 표제 화합물이 무색 오일 (80% 수율)로서 제공되었다.

[0728]  $R_f = 0.3$  (헥산/EtOAc 3:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 8.02-7.96 (m, 10H), 7.91 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1.0 Hz, 2H), 7.73 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 1.0 Hz, 2H), 7.65-7.30 (m, 18H), 7.22 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 7.5 Hz, 2H), 7.16-7.11 (m, 3H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.72 (dd,  $J = 10.0$  Hz, 2.5 Hz, 1H), 5.81 (dd,  $J = 9.5$  Hz, 9.0 Hz, 1H), 5.75-5.71 (m, 2H), 5.47 (dd,  $J = 10.0$  Hz, 8.5 Hz, 1H), 5.38 (dd,  $J = 10.0$  Hz, 3.5 Hz, 1H), 4.88 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 4.50 (dd,  $J = 11.5$  Hz, 5.0 Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J = 10.0$  Hz, 9.0 Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 6.5$  Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.75 (dd,  $J = 11.5$  Hz, 7.0 Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 11.5$  Hz, 7.0 Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 4H), 1.30-1.22 (m, 4H), 1.15-1.01 (m, 2H), 0.57 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): 165.82, 165.57, 165.43, 165.39, 165.20, 165.12, 164.79, 160.84 (d,  $J = 242$  Hz), 138.78 (d,  $J = 7.3$  Hz), 135.71, 133.52, 133.37, 133.34, 133.29, 133.23, 133.14, 133.09, 129.99, 129.74, 129.73, 129.71, 129.66, 129.63, 129.59, 129.49, 129.40, 128.84, 128.69, 128.62, 128.56, 128.49, 128.29, 128.22, 126.68 (d,  $J = 8.1$  Hz), 114.98 (d,  $J = 20$  Hz), 112.20 (d,  $J = 21$  Hz), 101.81, 100.98, 90.02, 76.32, 72.98, 72.96, 71.94, 71.74, 71.39, 69.92, 67.54, 62.57, 61.13, 49.60, 43.79, 43.11, 38.15, 37.16, 29.50, 28.67, 26.85, 25.99, 22.96, 11.33.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23℃,  $\delta$ ): -120.5. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 에 대하여 계산됨, 1344.4963. 관찰됨, 1344.4962.

[0729] N-Boc-4-(플루오르)-L-페닐알라닌-L-페닐알라닌 메틸 에스테르 (54)

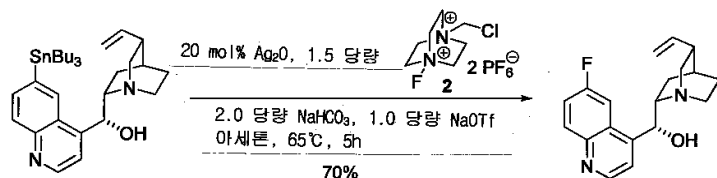


[0730]

[0731] 아세톤 (40 ml)에서 *N*-Boc-4-(트리부틸스탄닐)-*L*-페닐알라닌-*L*-페닐알라닌 메틸 에스테르 (1.43 g, 2.00 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 은 산화물 (23.2 mg, 0.100 mmol, 0.050 당량), 나트륨 중탄산염 (336 mg, 4.00 mmol, 2.00 당량), 나트륨 트리플루오르메탄설포산염 (342 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (1.41 g, 3.00 mmol, 1.50 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 65°C에서 5시간 동안 교반되고, 이후 23°C로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 2:1 (v/v)을 이용한 예비 TLC에 의해 정제되어 817 mg의 표제 화합물이 백색 고체 (92% 수율)로서 제공되었다.

[0732]  $R_f = 0.30$  (헥산/EtOAc 2:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 7.28-7.22 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.03-7.93 (m, 4H), 6.38 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.32 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 171.32, 170.61, 161.82 (d,  $J = 244$  Hz), 155.17, 135.52, 132.19, 130.79 (d,  $J = 7.3$  Hz), 129.12, 128.49, 127.08, 115.59 (d,  $J = 21$  Hz), 80.13, 55.60, 53.17, 52.22, 37.85, 37.48, 28.17.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): -118.8.

[0733] 6-디메톡시-6-플루오르퀴닌 (55)

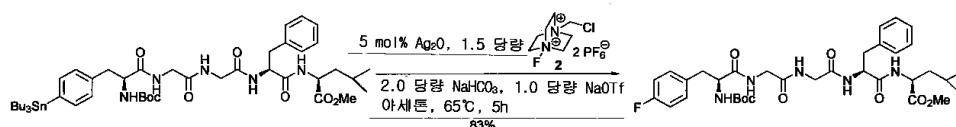


[0734]

[0735] 아세톤 (1 ml)에서 6-디메톡시-6-(트리부틸스탄닐)퀴닌 (29.2 mg, 0.0500 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 은 산화물 (2.32 mg, 0.0100 mmol, 0.200 당량), 나트륨 중탄산염 (8.4 mg, 1.0 mmol, 2.0 당량), 나트륨 트리플루오르메탄설포산염 (8.5 mg, 1.0 mmol, 1.0 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (35.3 mg, 0.075 mmol, 1.50 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 65°C에서 5시간 동안 교반되고, 이후 23°C로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1 (v/v)을 이용한 예비 TLC에 의해 정제되어 10.9 mg의 표제 화합물이 백색 고체 (70% 수율)로서 제공되었다.

[0736]  $R_f = 0.40$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 23°C,  $\delta$ ): 8.85 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 5.4 Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 3.0 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.54 (ddd,  $J = 9.0$  Hz, 9.0 Hz, 3.0 Hz, 1H), 5.83 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.78-5.72 (m, 1H), 5.06 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 1H), 3.35 (dd,  $J = 13.2$  Hz, 7.2 Hz, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.68 (s br, 1H), 2.05-1.99 (m, 3H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 23°C,  $\delta$ ): 161.48 d,  $J = 244$  Hz), 150.63, 146.83 (d,  $J = 6.1$  Hz), 146.45, 139.78, 133.81 (d,  $J = 9.9$  Hz), 126.76 (d,  $J = 9.9$  Hz), 120.78, 120.18 (d,  $J = 26$  Hz), 116.68, 108.25 (d,  $J = 24$  Hz), 68.99, 61.30, 55.61, 4.78, 38.38, 27.87, 25.32, 20.44.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 23°C,  $\delta$ ): -113.6.

[0737] 4-(플루오르)-류-엔케팔린 (56)

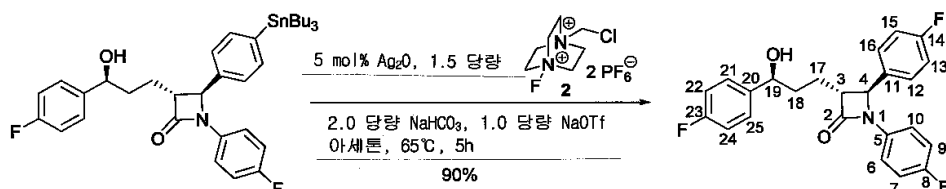


[0738]

[0739] 아세톤 (0.40 ml)에서 N-Boc-4-(트리부틸스탄닐)-L-페닐알라닌-글리실글리실-L-페닐알라닌-L-류신 메틸 에스테르 (18.9 mg, 0.0200 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 은 산화물 (0.23 mg, 0.0010 mmol, 0.050 당량), 나트륨 중탄산염 (3.36 mg, 0.0400 mmol, 2.00 당량), 나트륨 트리플루오르메탄설포산염 (3.42 mg, 0.0200 mmol, 1.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (14.1 mg, 0.0300 mmol, 1.50 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 65°C에서 5시간 동안 교반되고, 이후 23°C로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 DCM/MeOH 10:1 (v/v)을 이용한 예비 TLC에 의해 정제되어 11.2 mg의 표제 화합물이 백색 고체 (83% 수율)로서 제공되었다.

[0740]  $R_f = 0.40$  (DCM/MeOH 10:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 7.86 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.23-7.15 (m, 5H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.92-6.88 (m, 2H), 5.77 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.63-4.58 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.14-3.10 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.88 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 173.02, 171.99, 170.72, 168.79, 168.28, 161.82 (d,  $J = 243$  Hz), 155.76, 136.49, 132.33, 130.82 (d,  $J = 8.1$  Hz), 129.52, 128.34, 126.78, 115.22 (d,  $J = 21$  Hz), 80.05, 55.50, 54.16, 52.18, 50.81, 43.07, 41.18, 39.0, 38.13, 29.68, 28.33, 24.77, 22.71, 22.03.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): -118.5. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[M + H]^+$ 에 대하여 계산됨, 672.3403. 관찰됨, 672.3397.

[0741] (14-플루오르)에제티미브 (57)



[0742]

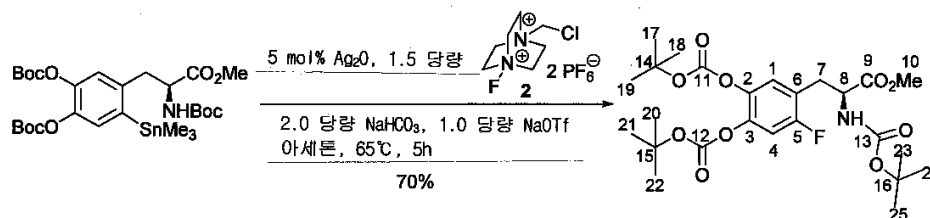
[0743] 아세톤 (0.6 ml)에서 (트리부틸스탄닐)에제티미브 (19.8 mg, 0.0290 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 은 산화물 (0.34 mg, 0.0015 mmol, 0.050 당량), 나트륨 중탄산염 (4.87 mg, 0.0580 mmol, 2.00 당량), 나트륨 트리플루오르메탄설포산염 (4.96 mg, 0.0290 mmol, 1.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (20.5 mg, 0.0436 mmol, 1.50 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 65°C에서 5시간 동안 교반되고, 이후 23°C로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 2:1 (v/v)을 이용한 예비 TLC에 의해 정제되어 10.7 mg의 표제 화합물이 백색 고체 (90% 수율)로서 제공되었다.

[0744]  $R_f = 0.3$  (헥산/EtOAc 2:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 7.31-7.28 (m, 4H, H-12, H-16, H-21, H-25), 7.22-7.20 (m, 2H, H-6, H-10), 7.08-7.00 (m, 4H, H-13, H-15, H-22, H-24), 6.95-6.92 (m, 2H, H-7, H-9), 4.72 (m, 1H, H-19), 4.61 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H-2), 3.07-3.05 (m, 1H, H-3), 2.17 (br s, 1H, OH), 2.03-1.89 (m, 4H, H-17, H-18).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 167.25 (C-4), 162.75 (d,  $J = 246$  Hz, C-23), 162.23 (d,  $J = 244$  Hz, C-14), 159.04 (d,  $J = 241$  Hz, C-8), 139.97 (C-11), 133.66 (C-5), 133.30 (C-20), 127.55 (d,  $J = 8.7$  Hz, C-12, C-16), 127.36 (d,  $J = 7.4$  Hz, C-21, C-25), 118.32 (d,  $J = 7.4$  Hz, C-6, C-10), 116.32 (d,  $J = 22$  Hz, C-22, C-24), 115.89 (d,  $J = 23$  Hz, C-7, C-9), 115.38 (d,  $J = 21$  Hz, C-13, C-15), 73.16 (C-19), 60.77 (C-2), 60.48 (C-3), 36.56 (C-18), 25.07 (C-17).  $^{19}\text{F}$  NMR



(375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): -115.71, -118.20, -120.62. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대하여 계산됨, 434.1338. 관찰됨, 434.1344.

[0745] (5-플루오르)DOPA (58)

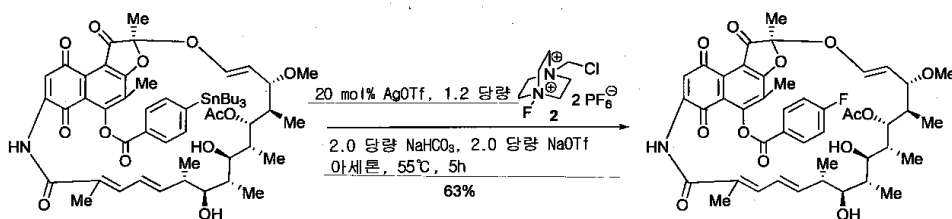


[0746]

[0747] 아세톤 (1.6 ml)에서 (트리부틸스탄닐)DOPA (54 mg, 0.0800 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 은 산화물 (0.93 mg, 0.0040 mmol, 0.050 당량), 나트륨 중탄산염 (13.4 mg, 0.160 mmol, 2.00 당량), 나트륨 트리플루오르메탄설포산염 (13.7 mg, 0.0800 mmol, 1.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (56.4 mg, 0.120 mmol, 1.50 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 65°C에서 5시간 동안 교반되고, 이후 23°C로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 2:1 (v/v)을 이용한 예비 TLC에 의해 정제되어 29.7 mg의 표제 화합물이 백색 고체 (70% 수율)로서 제공되었다.

[0748]  $R_f = 0.3$  (헥산/EtOAc 2:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 7.05 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H-1), 7.01 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, H-4), 5.08 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, NH), 4.56-4.55 (m, 1H, H-8), 3.71 (s, 3H, H-10), 3.15-3.06 (m, 2H, H-7), 1.54 (s, 18H, H-17, H-18, H-19, H-20, H-21, H-22), 1.41 (s, 9H, H-23, H-24, H-25).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 171.85 (C-9), 158.05 (d,  $J = 244$  Hz, C-5), 154.97 (C-13), 150.62 (C-11), 150.21 (C-12), 141.94 (C-3), 138.48 (C-2), 125.18 (C-1), 121.31 (d,  $J = 17$  Hz, C-6), 110.66 (d,  $J = 27$  Hz, C-4), 84.20 (C-14), 83.91 (C-15), 80.04 (C-16), 53.38 (C-8), 52.43 (C-10), 31.48 (C-7), 28.22 (C-23, C-24, C-25), 27.57 (C-17, C-18, C-19, C-20, C-21, C-22).  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): -120.11. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 에 대하여 계산됨, 552.2216. 관찰됨, 552.2215.

[0749] 리파마이신 S 유도체 (59)



[0750]

[0751] 아세톤 (0.6 ml)에서 리파마이신 S 유도체 (32.7 mg, 0.0300 mmol, 1.00 당량)에 23°C에서, 은 트리플레이트 (1.54 mg, 0.00600 mmol, 0.200 당량), 나트륨 중탄산염 (5.04 mg, 0.0600 mmol, 2.00 당량), 나트륨 트리플루오르메탄설포산염 (10.3 mg, 0.0600 mmol, 2.00 당량) 및 1-클로로메틸-4-플루오르-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(헥사플루오르인산염) (2) (16.9 mg, 0.0360 mmol, 1.20 당량)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 밀봉된 바이알 내에서 55°C에서 5시간 동안 교반되고, 이후 23°C로 냉각되고 진공에서 농축되었다. 잔류물은 헥산/EtOAc 2:1 (v/v)을 이용한 예비 TLC에 의해 정제되어 15.4 mg의 표제 화합물이 황색 고체 (63% 수율)로서 제공되었다.

[0752]  $R_f = 0.20$  (헥산/EtOAc 2:1 (v/v)). NMR 분광법:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 8.31 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 5.0 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.25-6.17 (m, 3H), 5.89 (dd,  $J = 15.5$  Hz,



6.5 Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 12.5$  Hz, 7.5 Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.70 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.59 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.38-3.37 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.81-1.80 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.08 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.68 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.18 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): 192.37, 182.00, 177.77, 173.28, 173.11, 168.47 (d,  $J = 229$  Hz), 165.52, 163.22, 155.61, 144.76, 141.89, 139.94, 133.51 (d,  $J = 9.1$  Hz), 132.22, 130.78, 124.67, 124.12, 124.01, 118.47, 116.14, 115.88 (d,  $J = 20$  Hz), 114.81, 108.83, 81.53, 73.48, 73.14, 60.37, 56.89, 39.02, 37.38, 37.27, 32.76, 22.03, 21.06, 21.02, 19.99, 16.93, 14.18, 11.75, 11.18, 8.84, 8.79.  $^{19}\text{F}$  NMR (375 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23°C,  $\delta$ ): -106.55. 질량 분석법: HRMS-FIA ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대하여 계산됨, 818.3183. 관찰됨, 818.3164.