

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-503401

(P2016-503401A)

(43) 公表日 平成28年2月4日 (2016. 2. 4)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 C 71/00 (2006. 01)</b>	C 0 7 C 71/00 C S P	4 C 0 3 3
<b>C 0 7 D 413/12 (2006. 01)</b>	C 0 7 D 413/12	4 C 0 3 4
<b>C 0 7 D 217/26 (2006. 01)</b>	C 0 7 D 217/26	4 C 0 3 7
<b>C 0 7 D 277/30 (2006. 01)</b>	C 0 7 D 277/30	4 C 0 5 0
<b>C 0 7 D 213/57 (2006. 01)</b>	C 0 7 D 213/57	4 C 0 5 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 129 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-539844 (P2015-539844)	(71) 出願人	515114407
(86) (22) 出願日	平成25年10月25日 (2013. 10. 25)		グラント・フルーア・ファーマスーティカルズ・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成27年6月26日 (2015. 6. 26)		アメリカ合衆国・ネブラスカ・68503
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/066830		・リンカーン・ワイ・ストリート・212
(87) 国際公開番号	W02014/066772		4・フラット・101
(87) 国際公開日	平成26年5月1日 (2014. 5. 1)	(74) 代理人	100108453
(31) 優先権主張番号	61/719, 387		弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成24年10月27日 (2012. 10. 27)	(74) 代理人	100110364
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 実広 信哉
		(74) 代理人	100133400
			弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジアリアルヨードニウム塩を製造するための方法及び試薬

## (57) 【要約】

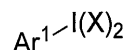
本開示は、フッ素化、ヨウ素化、アスタチン化及びラジオフッ素化芳香族化合物の製造に有用な、ジアリアルヨードニウム塩を製造するための方法及び試薬に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

次に示す式 I の化合物の製造方法であって、

## 【化 1】



I

次に示す式 I I の化合物を、

10

## 【化 2】



I I

S i に結合した少なくとも 1 個の X 基を有する四価ケイ素部分、及び、(1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1 , 4 - ジアゾニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)、(1 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 4 - ジアゾニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)、又は、必要に応じて置換された N

20

- フルオロピリジニウムテトラフルオロボレートによって処理することを含み、

X は、それぞれ独立して、酸 H X の共役塩基である配位子であり、H X は、1 2 以下の

p K a を有し、

A r <sup>1</sup> は、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、A r <sup>1</sup> は、保護されていないプロトン性基を有さない、

方法。

## 【請求項 2】

添加酸のない状態で行われる、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

(1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1 , 4 - ジアゾニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)を利用する、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

30

## 【請求項 4】

(1 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 4 - ジアゾニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)を利用する、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

## 【請求項 5】

N - フルオロ - 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ペンタクロロピリジニウムテトラフルオロボレートを利用する、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記式 I I の化合物 1 当量につき、2 未満の当量の、(1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1 , 4 - ジアゾニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)、(1 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 4 - ジアゾニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)、又は、必要に応じて置換された N - フルオロピリジニウムテトラフルオロボレートを利用する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

## 【請求項 7】

前記式 I I の化合物 1 当量につき、1 . 5 未満の当量の、(1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1 , 4 - ジアゾニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)、(1 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 4 - ジアゾニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)、又は、必要に応じて置換された N - フルオロピリジニウムテトラフルオロボレートを利用する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の

50

方法。

【請求項 8】

X が、それぞれ独立して、酸 H X の共役塩基である配位子であり、H X が、5 以下の p K a を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

X がそれぞれ O ( C = O ) C H <sub>3</sub> である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記四価ケイ素部分が、( R <sup>1</sup> ) <sub>3</sub> S i - X であり、R <sup>1</sup> が、それぞれ独立して、C <sub>1</sub> - <sub>1 2</sub> アルキル又はアリールである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

R <sup>1</sup> がそれぞれメチルである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

( R <sup>1</sup> ) <sub>3</sub> S i - X が、( C H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> S i - X である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

( R <sup>1</sup> ) <sub>3</sub> S i - X が、( C H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> S i - O ( C = O ) C H <sub>3</sub> である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

前記式 I I の化合物 1 当量につき、2 以上の当量の前記四価ケイ素部分を利用する、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記式 I I の化合物 1 当量につき、2 . 5 当量から 3 当量までの前記四価ケイ素部分を利用する、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

前記四価ケイ素部分が、( R <sup>1</sup> ) <sub>3</sub> S i - X であり、R <sup>1</sup> が、それぞれ独立して、C <sub>1</sub> - <sub>1 2</sub> アルキル又はアリールである、請求項 15 のうちのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

( C H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> S i - O ( C = O ) C H <sub>3</sub>、及び ( 1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1 , 4 - ジアゾニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン ) ビス ( テトラフルオロボレート ) によって、式 I I の化合物を処理することを含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

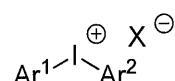
【請求項 18】

式 I I の化合物を、2 . 5 当量から 3 当量までの ( C H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> S i - O ( C = O ) C H <sub>3</sub>、及び 1 . 5 未満の当量の ( 1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1 , 4 - ジアゾニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン ) ビス ( テトラフルオロボレート ) によって処理することを含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記式 I の化合物を、次に示す式 I I I の化合物に変換することを更に含む、請求項 1 ~ 18 のうちのいずれか 1 項に記載の方法

【化 3】



I I I

( 式中、A r <sup>2</sup> は、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールである。 ) 。

【請求項 20】

前記変換が、前記式 I の化合物を、次に示す式 I V の化合物と反応させることを含む、請求項 20 に記載の方法

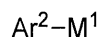
10

20

30

40

## 【化 4】



## I V

(式中、 $\text{M}^1$  は、ボレート、スタンナン、シラン又は亜鉛部分である。 )。

## 【請求項 2 1】

$\text{M}^1$  が、 $\text{Sn}(\text{R}^x)_3$ 、 $\text{Si}(\text{R}^y)_3$ 、 $\text{B}(\text{OR}^z)_2$  若しくは  $\text{B}(\text{X}^2)_3$   $\text{M}^2$  であり、

$\text{R}^x$  が、それぞれ独立して、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり、

$\text{R}^y$  が、それぞれ独立して、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり、

$\text{R}^z$  が、それぞれ独立して、OH 若しくは  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシであるか、又は、

2つの  $\text{R}^z$  基は、これらが結合している酸素原子、及び酸素原子が結合しているホウ素原子と一緒に、5員から6員までの複素環であって、必要に応じて1、2、3若しくは4個の  $\text{C}_{1-4}$  アルキル基によって置換された5員から6員までの複素環を形成し、

$\text{X}^2$  が、それぞれ独立して、ハロゲンであり、

$\text{M}^2$  が対イオンである、請求項 2 1 に記載の方法。

10

## 【請求項 2 2】

前記式 I V の化合物が、 $\text{Ar}^2\text{BF}_3\text{M}^2$  である、請求項 2 1 に記載の方法。

## 【請求項 2 3】

前記式 I V の化合物が、 $\text{Ar}^2\text{BF}_3\text{K}$  である、請求項 2 1 に記載の方法。

20

## 【請求項 2 4】

触媒の存在下で行われる、請求項 2 2 又は 2 3 に記載の方法。

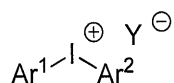
## 【請求項 2 5】

前記触媒が、トリメチルシリルトリフルオロアセテートである、請求項 2 4 に記載の方法。

## 【請求項 2 6】

前記式 I I I の化合物をイオン交換に供して、次に示す式 V の化合物を形成することを更に含む、請求項 1 9 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法

## 【化 5】



## V

(式中、Y は、X と異なる対イオンである。 )。

## 【請求項 2 7】

Y が、 $\text{PF}_6^-$  又はトリフレートである、請求項 2 6 に記載の方法。

## 【請求項 2 8】

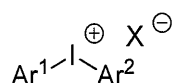
前記イオン交換が、ヘキサフルオロホスフェートイオンの水溶液によって前記式 I I I の化合物を処理することを含み、Y が  $\text{PF}_6^-$  である、請求項 2 6 に記載の方法。

40

## 【請求項 2 9】

次に示す式 I I I の化合物を形成する方法であって、

## 【化 6】



## I I I

前記方法は、

50

( a ) 次 に 示 す 式 I I の 化 合 物 を 、  
【 化 7 】

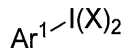


I I

添 加 酸 の な い 状 態 で 、 2 を 超 え る 当 量 の  $(\text{R}^1)_3\text{Si-X}$  、 及 び 2 未 満 の 当 量 の 、 ( 1 - ク ロ ロ メ チ ル - 4 - フ ル オ ロ - 1 , 4 - ジ ア ゾ ニ ア ビ シ ク ロ [ 2 . 2 . 2 ] オ ク タ ン )  
ビ ス ( テ ト ラ フ ル オ ロ ボ レ ー ト ) 、 又 は ( 1 - フ ル オ ロ - 4 - メ チ ル - 1 , 4 - ジ ア ゾ ニ  
ア ビ シ ク ロ [ 2 . 2 . 2 ] オ ク タ ン ) ビ ス ( テ ト ラ フ ル オ ロ ボ レ ー ト ) に よ っ て 処 理 し て  
、 次 に 示 す 式 I の 化 合 物 を 形 成 す る こ と と 、

10

【 化 8 】



I

( b ) 触 媒 の 存 在 下 で 、 前 記 式 I の 化 合 物 を  $\text{Ar}^2\text{BF}_3\text{M}^2$  と 反 応 さ せ て 、 前 記 式 I  
I I の 化 合 物 を 形 成 す る こ と と 、 を 含 み 、

X が 、 そ れ ぞ れ 独 立 し て 、 酸 H X の 共 役 塩 基 で あ る 配 位 子 で あ り 、 H X が 、 1 2 以 下 の  
p K a を 有 し 、

20

A r <sup>1</sup> が 、 必 要 に 応 じ て 置 換 さ れ た ア リ ー ル 又 は ヘ テ ロ ア リ ー ル で あ り 、 A r <sup>1</sup> が 、 保  
護 さ れ て い な い プ ロ ト ン 性 基 を 有 さ ず 、

A r <sup>2</sup> が 、 必 要 に 応 じ て 置 換 さ れ た ア リ ー ル 又 は ヘ テ ロ ア リ ー ル で あ り 、

R <sup>1</sup> が 、 そ れ ぞ れ 独 立 し て 、 C <sub>1</sub> - 4 ア ル キ ル で あ り 、

M <sup>2</sup> が カ チ オ ン で あ る 、

方 法 。

【 請 求 項 3 0 】

( 1 - ク ロ ロ メ チ ル - 4 - フ ル オ ロ - 1 , 4 - ジ ア ゾ ニ ア ビ シ ク ロ [ 2 . 2 . 2 ] オ ク  
タ ン ) ビ ス ( テ ト ラ フ ル オ ロ ボ レ ー ト ) を 利 用 し 、  $(\text{R}^1)_3\text{Si-X}$  が 、  $(\text{CH}_3)_3$   
S i - O ( C = O ) C H <sub>3</sub> で あ る 、 請 求 項 2 9 に 記 載 の 方 法 。

30

【 請 求 項 3 1 】

前 記 工 程 ( a ) 及 び ( b ) が 、 単 一 ポ ッ ト で 行 わ れ る 、 請 求 項 2 9 又 は 3 0 に 記 載 の 方  
法 。

【 請 求 項 3 2 】

A r <sup>2</sup> が 、 独 立 し て 選 択 さ れ る 1 又 は 2 個 の C <sub>1</sub> - 6 ア ル コ キ シ 基 に よ っ て 置 換 さ れ た  
、 フ ェ ニ ル で あ る 、 請 求 項 1 9 ~ 3 1 の い ず れ か 1 項 に 記 載 の 方 法 。

【 請 求 項 3 3 】

A r <sup>2</sup> が 、 1 又 は 2 個 の メ ト キ シ 基 に よ っ て 置 換 さ れ た フ ェ ニ ル で あ る 、 請 求 項 1 9 ~  
3 1 の い ず れ か 1 項 に 記 載 の 方 法 。

40

【 請 求 項 3 4 】

A r <sup>2</sup> が p - メ ト キ シ フ ェ ニ ル で あ る 、 請 求 項 1 9 ~ 3 1 の い ず れ か 1 項 に 記 載 の 方  
法 。

【 請 求 項 3 5 】

請 求 項 1 ~ 3 4 の い ず れ か 1 項 に 記 載 の 方 法 で あ っ て 、

A r <sup>1</sup> が 、 ア リ ー ル 又 は ヘ テ ロ ア リ ー ル で あ っ て 、 必 要 に 応 じ て 、 ハ ロ 、 シ ア ノ 、 ニ ト  
ロ 、 C <sub>1</sub> - 1 6 ア ル キ ル 、 C <sub>1</sub> - 6 ハ ロ ア ル キ ル 、 C <sub>2</sub> - 1 6 ア ル ケ ニ ル 、 C <sub>2</sub> - 1 6 ア  
ル キ ニ ル 、 C <sub>1</sub> - 6 ア ル コ キ シ 、 C <sub>3</sub> - 1 4 シ ク ロ ア ル キ ル 、 C <sub>3</sub> - 1 4 シ ク ロ ア ル キ ル  
- C <sub>1</sub> - 4 - ア ル キ ル 、 C <sub>2</sub> - 1 4 ヘ テ ロ シ ク ロ ア ル キ ル 、 C <sub>2</sub> - 1 4 ヘ テ ロ シ ク ロ ア ル  
キ ル - C <sub>1</sub> - 4 - ア ル キ ル 、 C <sub>6</sub> - 1 4 ア リ ー ル 、 C <sub>6</sub> - 1 4 ア リ ー ル - C <sub>1</sub> - 4 - ア ル

50

キル、 $C_{1-4}$  ヘテロアリール、 $C_{1-14}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^gR^h$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)NR^gR^h$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)NR^gR^h$ 、 $-NR^kC(=O)R^a$ 、 $-NR^kC(=O)OR^b$ 、 $-NR^kC(=O)NR^gNR^h$ 、 $-NR^kS(=O)_2R^a$ 、 $-NR^kS(=O)_2NR^gR^h$ 、 $C(=NR^i)NR^gR^h$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^gR^h$ 、 $-OR^c$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(=O)_2OR^e$ 、 $-C(=O)OR^f$  及び  $-NR^gR^h$  から独立して選択される 1 以上の基によって置換されたアリール又はヘテロアリールであり、前記  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-14}$  シクロアルキル、 $C_{3-14}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-14}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-14}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-14}$  アリール、 $C_{6-14}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-14}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-14}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルがそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^2$  基によって置換され、

10

$R^i$  が、それぞれ独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $CN$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ、又は  $C(O)C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^a$  が、それぞれ独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前記  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルがそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^2$  基によって置換され、

20

$R^b$  が、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前記  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルがそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^2$  基によって置換され、

30

$R^c$  が、それぞれ独立して、保護基、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前記  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルがそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^2$  基によって置換され、

40

$R^d$  が、それぞれ独立して、保護基、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$

50

または、代替的に、 $R^k$  及び  $R^g$  が、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテ

50

ロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて1以上の $R^2$ 基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^g$ 及び $R^h$ が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて1以上の $R^4$ 基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成し、

$R^2$ が、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ ヘテロアリール、 $C_{1-10}$ ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^gR^h$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)NR^gR^h$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)NR^gR^h$ 、 $-NR^kC(=O)R^a$ 、 $-NR^kC(=O)OR^b$ 、 $-NR^kC(=O)NR^gNR^h$ 、 $-NR^kS(=O)_2R^a$ 、 $-NR^kS(=O)_2NR^gR^h$ 、 $C(=NR^i)NR^gR^h$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^gR^h$ 、 $-OR^c$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(=O)_2OR^e$ 、 $-C(=O)OR^f$ 及び $-NR^gR^h$ から選択され、前記 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ ヘテロアリール、及び $C_{1-10}$ ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキルがそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される1以上の $R^3$ 基によって置換され、

$R^a$ が、それぞれ独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ ヘテロアリール、及び $C_{1-10}$ ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキルがそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される1以上の $R^3$ 基によって置換され、

$R^b$ が、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ ヘテロアリール、及び $C_{1-10}$ ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキルがそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される1以上の $R^3$ 基によって置換され、

$R^c$ が、それぞれ独立して、保護基、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$

10

20

30

40

50



R<sup>k1</sup>、R<sup>g1</sup>及びR<sup>h2</sup>が、それぞれ独立して、保護基、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>2-10</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2-10</sub>ヘテロシクロアルキル-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-10</sub>ヘテロアリールから選択され、前記C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>2-10</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2-10</sub>ヘテロシクロアルキル-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-10</sub>ヘテロアリール、及びC<sub>1-10</sub>ヘテロアリール-C<sub>1-4</sub>-アルキルがそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される1以上のR<sup>3</sup>基によって置換されるか、

50

または、代替的に、 $R^{k1}$  及び  $R^{a1}$  が、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて1以上の $R^3$ 基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^{k1}$  及び  $R^{b1}$  が、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて1以上の $R^3$ 基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^{k1}$  及び  $R^{g1}$  が、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて1以上の $R^3$ 基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^{g1}$  及び  $R^{h1}$  が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて1以上の $R^3$ 基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成し、

10

$R^3$  が、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(=O)R^{a2}$ 、 $-S(=O)_2R^{a2}$ 、 $-S(=O)_2NR^{g2}R^{h2}$ 、 $-C(=O)R^{b2}$ 、 $-C(=O)NR^{g2}R^{h2}$ 、 $-OC(=O)R^{a2}$ 、 $-OC(=O)NR^{g2}R^{h2}$ 、 $-NR^k$  20  
 $^2C(=O)R^{a2}$ 、 $-NR^k^2C(=O)OR^{b2}$ 、 $-NR^k^2C(=O)NR^{g2}NR^{h2}$ 、 $-NR^k^2S(=O)_2R^{a2}$ 、 $-NR^k^2S(=O)_2NR^{g2}R^{h2}$ 、 $C(=NR^i)NR^{g2}R^{h2}$ 、 $NR^k^2C(=NR^i)NR^{g2}R^{h2}$ 、 $-OR^c^2$ 、 $-SR^d^2$ 、 $-S(=O)_2OR^e^2$ 、 $-C(=O)OR^f^2$  及び  $-NR^{g2}R^{h2}$  から選択され、前記  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキルがそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される1以上の $R^4$ 基によって置換され、

30

$R^{a2}$  が、それぞれ独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前記  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキルがそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される1以上の $R^4$ 基によって置換され、

40

$R^{b2}$  が、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前記  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール-

50

10

20

30

40

50

$R^k$ 、 $R^g$  及び  $R^h$  が、それぞれ独立して、保護基、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$

アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前記  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルがそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^4$  基によって置換されるか、

または、代替的に、 $R^{k2}$  及び  $R^{a2}$  が、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^4$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^{k2}$  及び  $R^{b2}$  が、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^4$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^{k2}$  及び  $R^{g2}$  が、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^4$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^{g2}$  及び  $R^{h2}$  が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^4$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成し、

$R^4$  が、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキル -  $NR^4$ 、 $C_{1-6}$  アルキレン、 $C_{1-6}$  アルキル -  $O$  -  $C_{1-6}$  アルキレン、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルバミル、ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) カルバミル、カルボキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル、ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノカルボニルアミノから選択され、前記  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル -  $NR^4$ 、 $C_{1-6}$  アルキレン、 $C_{1-6}$  アルキル -  $O$  -  $C_{1-6}$  アルキレン、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールがそれぞれ、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルバミル、ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) カルバミル、カルボキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル、ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミ

10

20

30

40

50

ノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルアミノ、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノカルボニルアミノ、及び  $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択される 1 以上の基によって置換され、

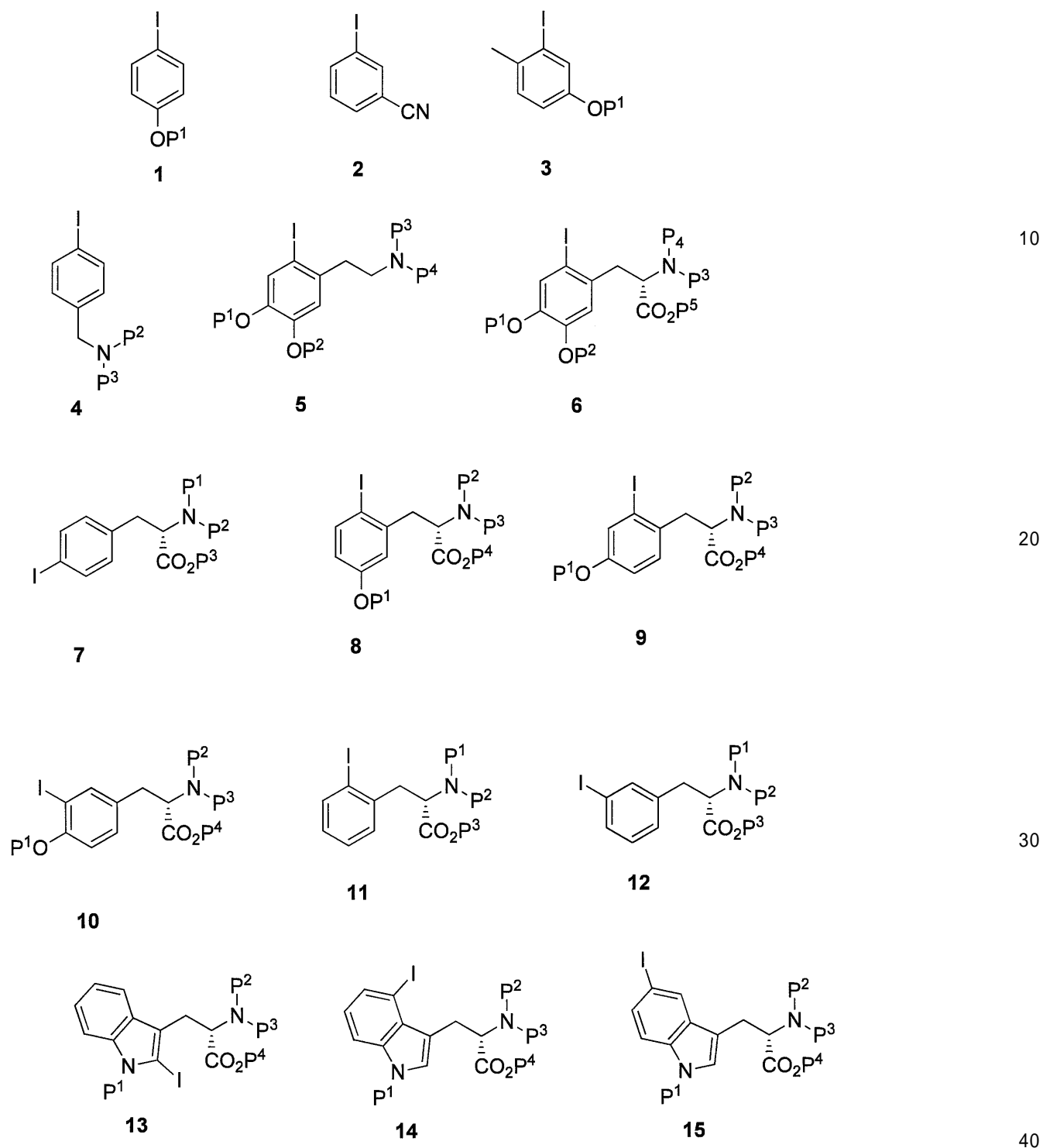
$R^{4a}$  が、それぞれ独立して、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択されるが、

ただし、前記基のうちのいずれかの窒素原子、硫黄原子又は酸素原子に直接結合している水素原子がそれぞれ、保護基によって置換される、  
方法。

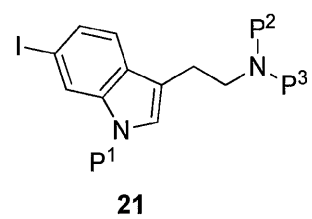
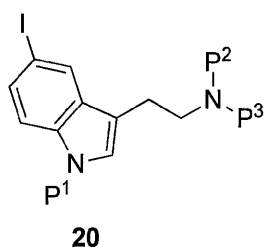
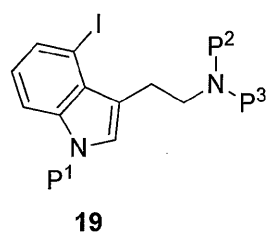
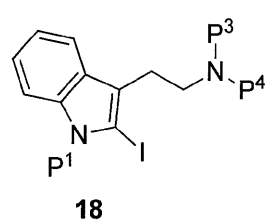
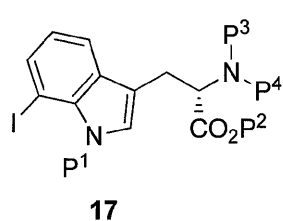
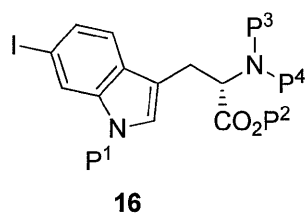
【請求項 36】

前記式 I I の化合物が、

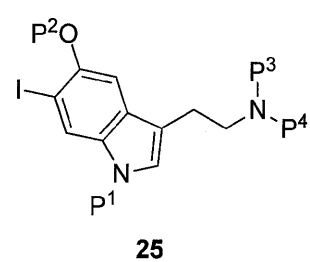
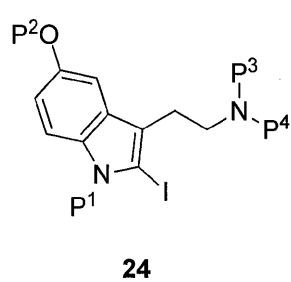
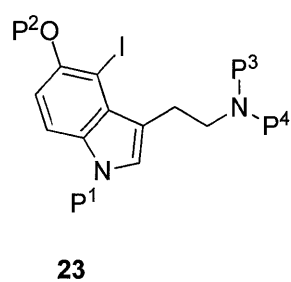
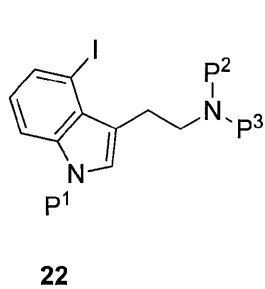
## 【化 9 A】



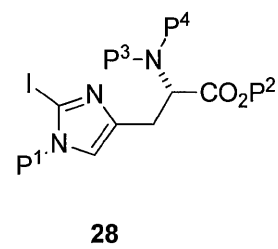
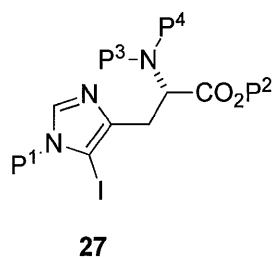
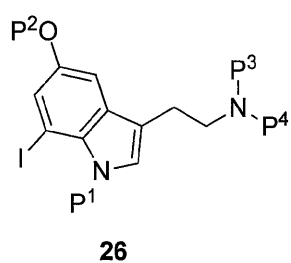
【化 9 B】



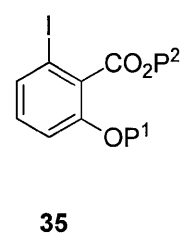
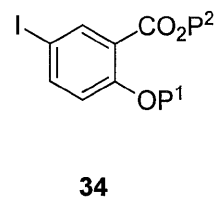
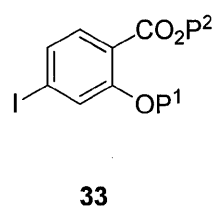
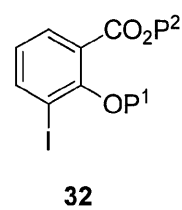
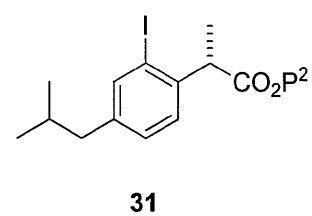
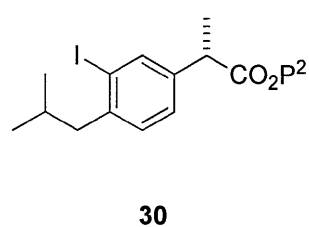
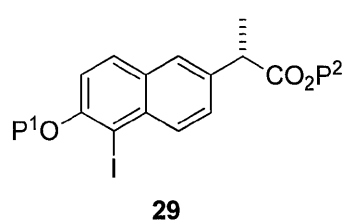
10



20

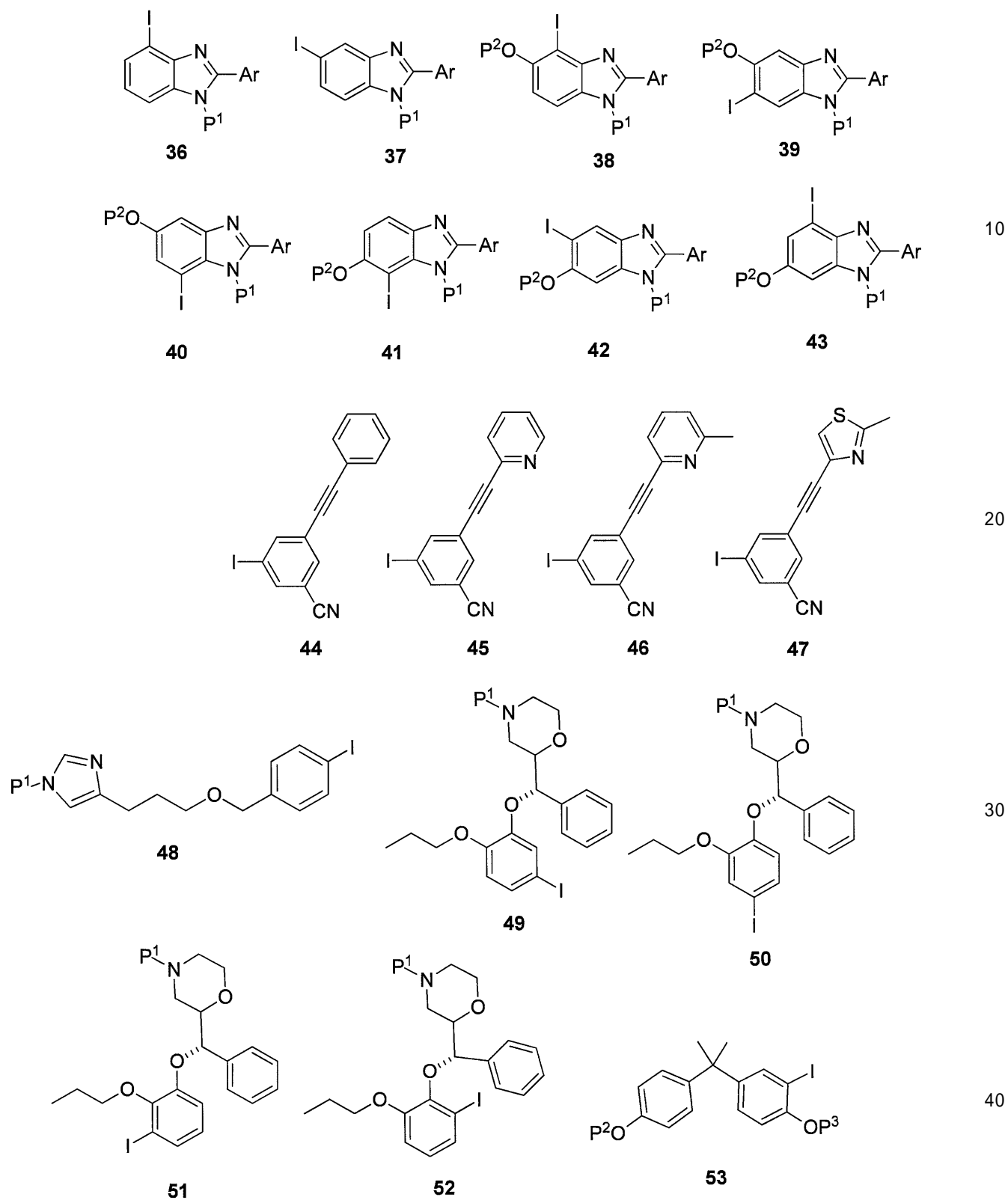


30



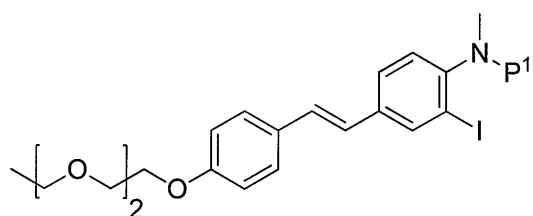
40

## 【化 9 C】

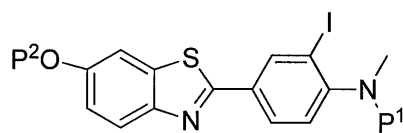




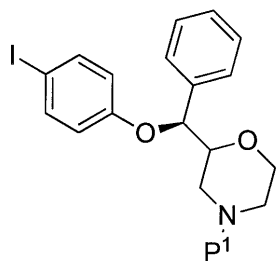
【化 9 D】



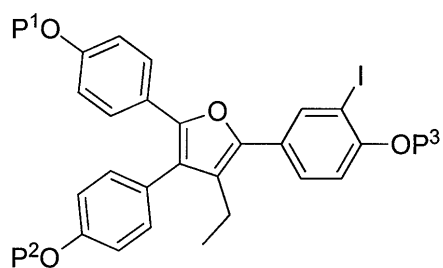
54



55

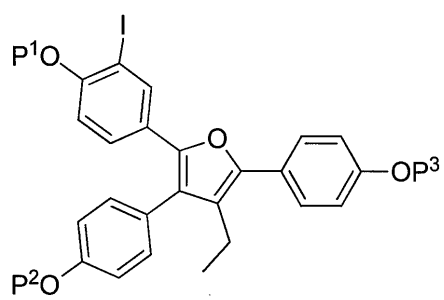


56

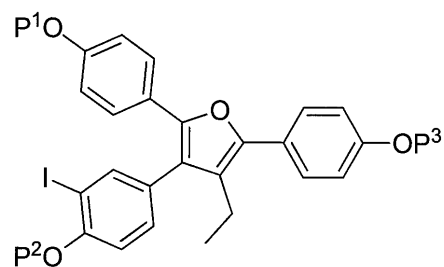


57

10

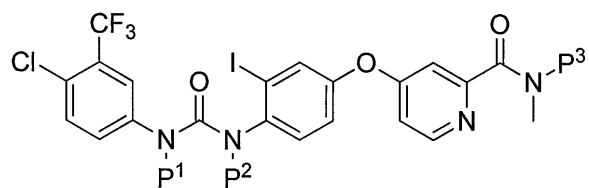


58

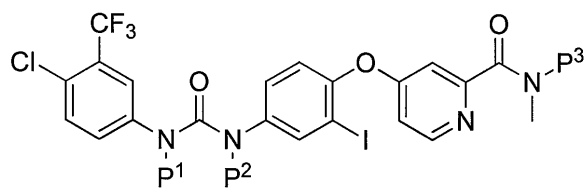


59

20

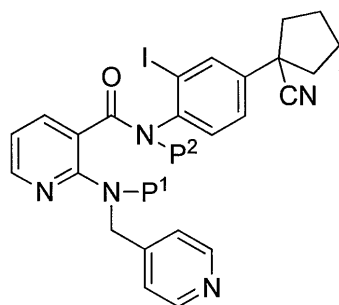


60

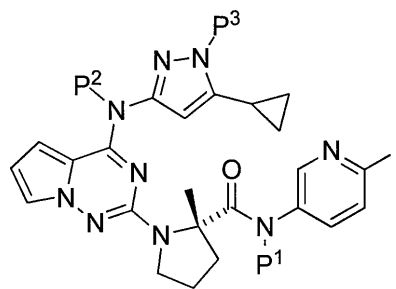


61

30



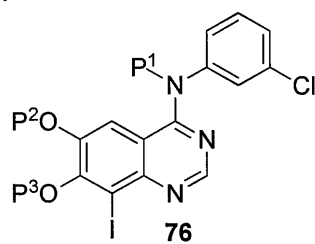
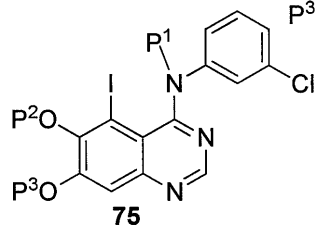
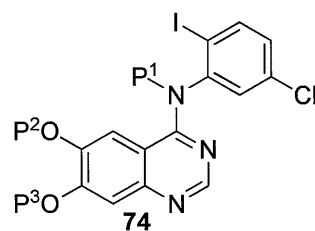
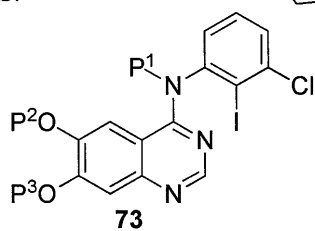
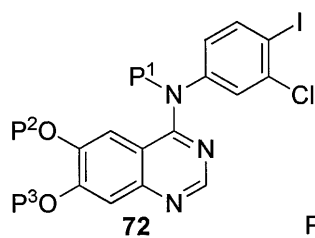
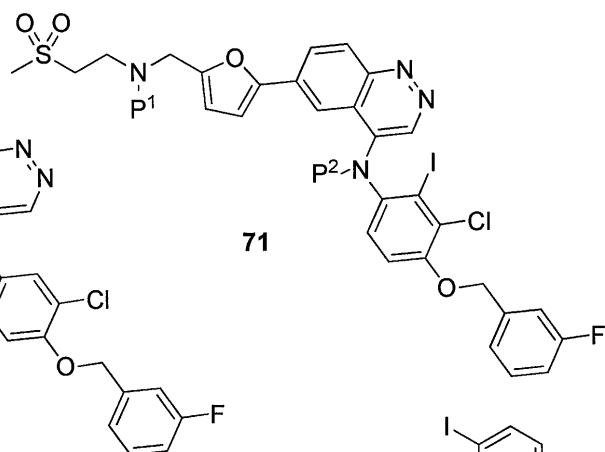
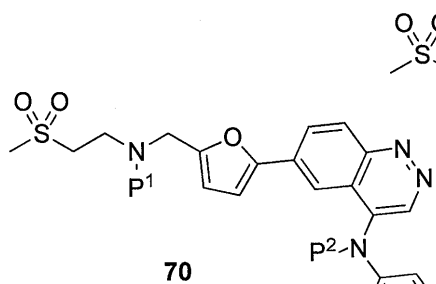
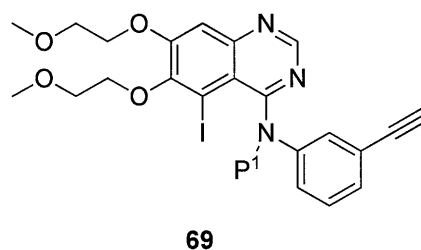
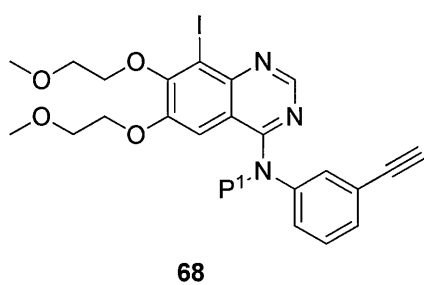
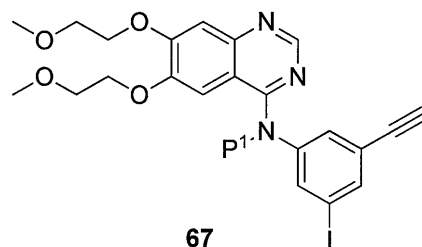
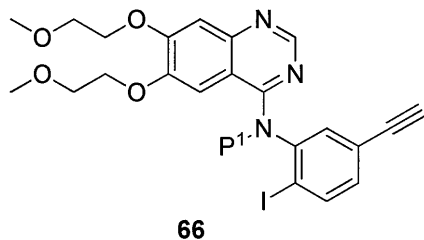
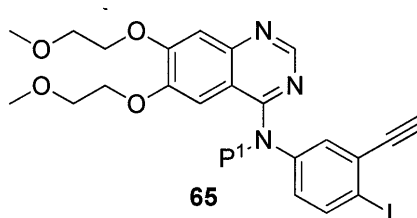
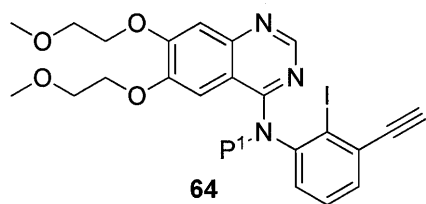
62



63

40

## 【化 9 E】



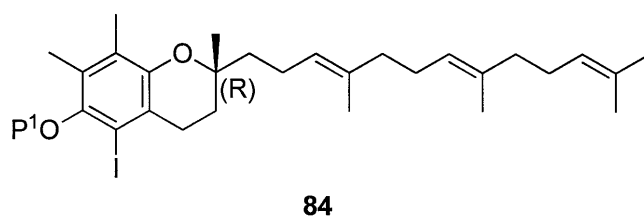
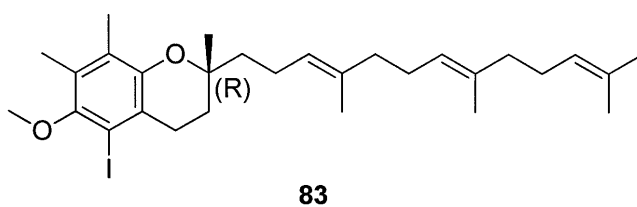
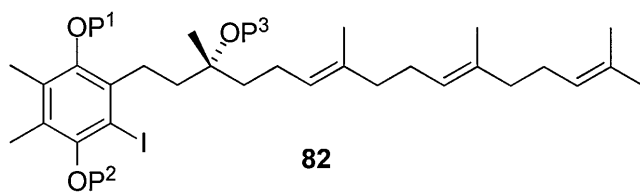
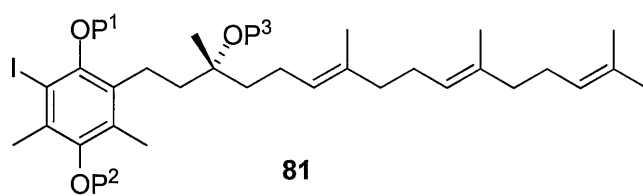
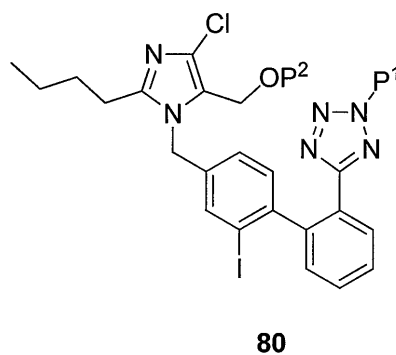
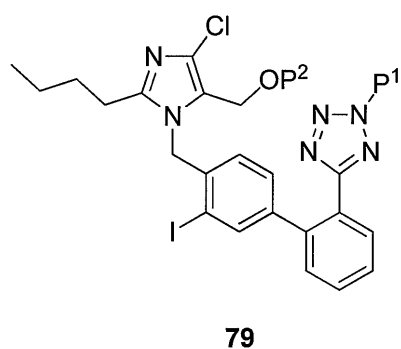
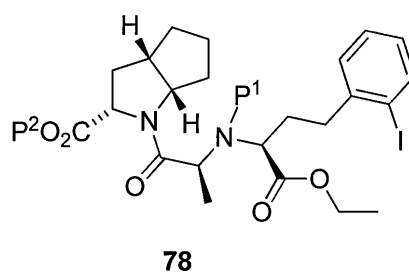
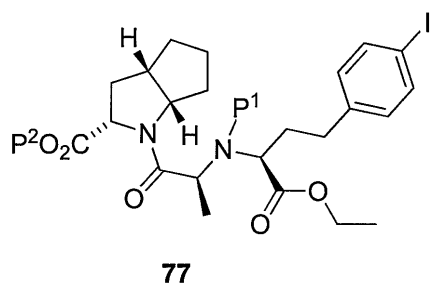
10

20

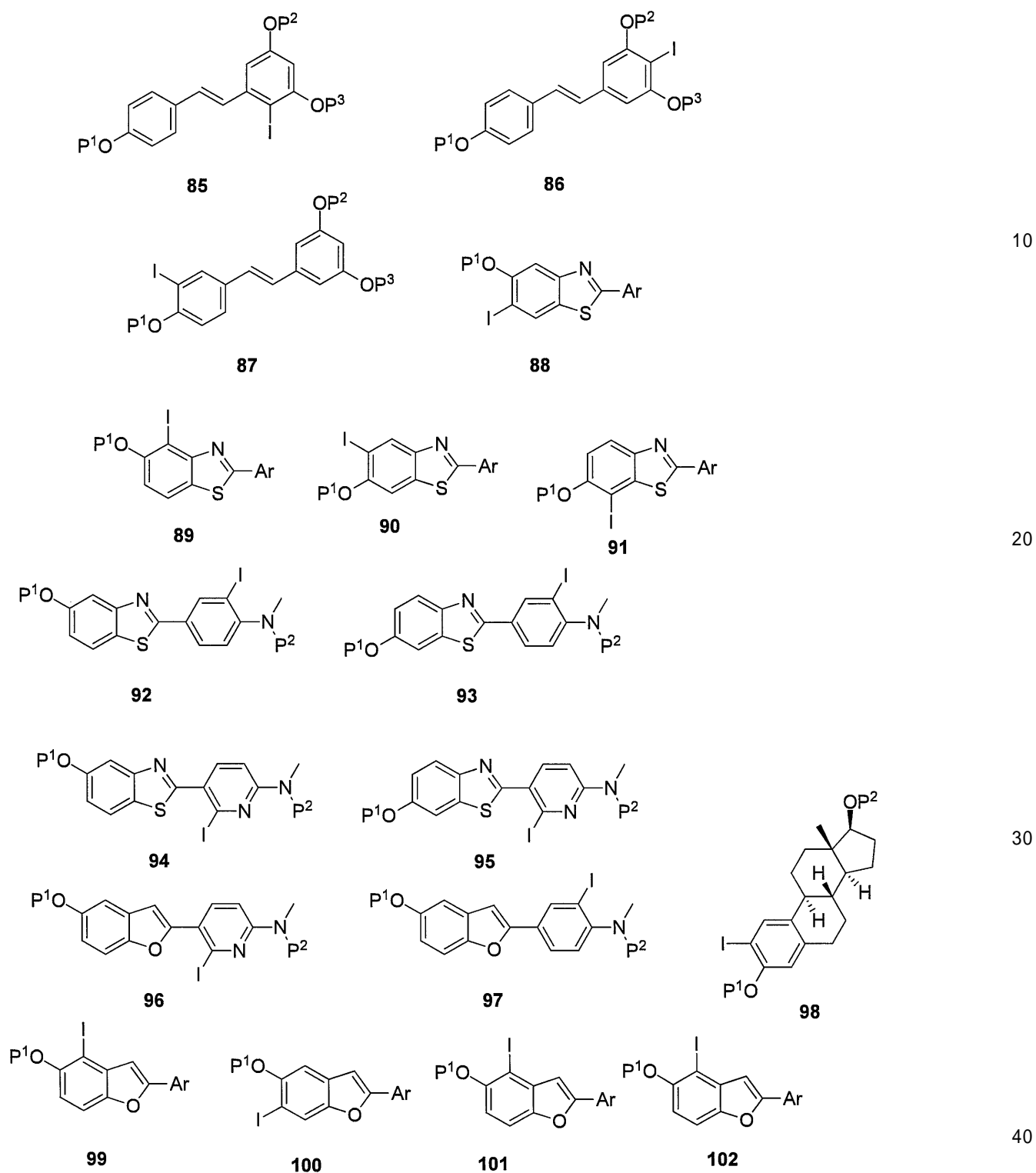
30

40

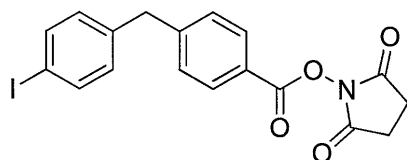
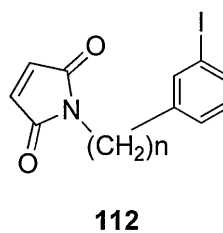
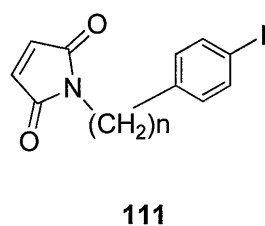
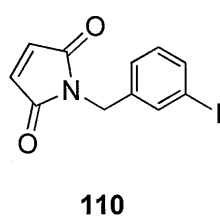
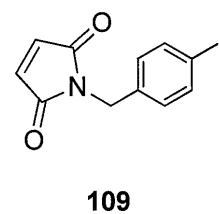
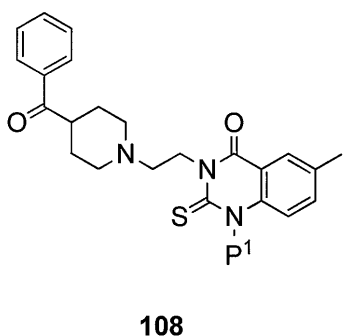
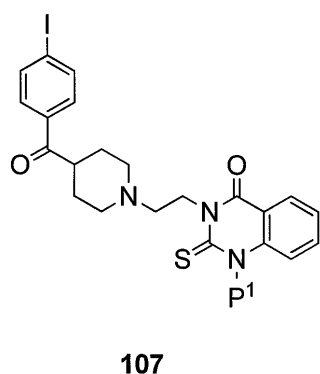
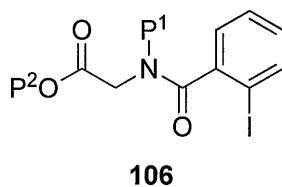
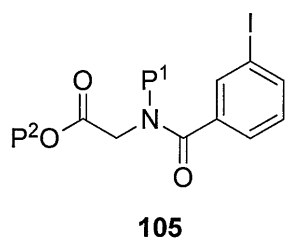
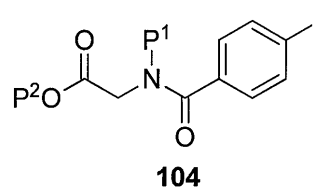
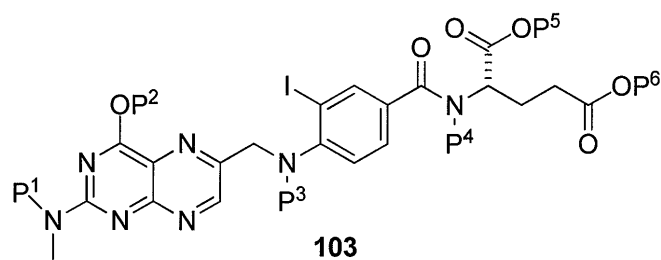
【化 9 F】



【化 9 G】



## 【化 9 H】



10

20

30

40

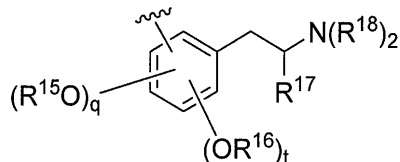
から選択され、

A r が、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、A r が、保護されていないプロトン性基を有さず、P<sup>1</sup>、P<sup>2</sup>、P<sup>3</sup>、P<sup>4</sup>、P<sup>5</sup>及びP<sup>6</sup>が、それぞれ独立して、保護基である、請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 37】

A r<sup>1</sup> が、

## 【化 1 0】



であり、

式中、

q が 0 又は 1 であり、

t が 0 又は 1 であり、

R<sup>15</sup> 及び R<sup>16</sup> が、それぞれ独立して、酸に不安定な保護基であり、

R<sup>17</sup> が、水素及び C(O)<sub>2</sub>R<sup>19</sup> から選択され、

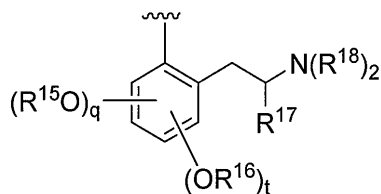
それぞれの発生において、R<sup>18</sup> が、独立して、水素及び t - ブトキシカルボニルから選択され、

R<sup>19</sup> が、水素、メチル及び t - ブチルから選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 3 8】

Ar<sup>1</sup> が、

## 【化 1 1】



であり、

式中、

q が 0 又は 1 であり、

t が 0 又は 1 であり、

R<sup>15</sup> 及び R<sup>16</sup> が、それぞれ独立して、酸に不安定な保護基であり、

R<sup>17</sup> が、水素及び C(O)<sub>2</sub>R<sup>19</sup> から選択され、

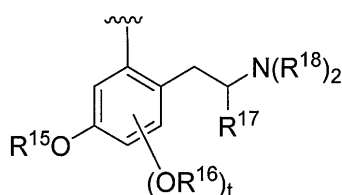
それぞれの発生において、R<sup>18</sup> が、独立して、水素及び t - ブトキシカルボニルから選択され、

R<sup>19</sup> が、水素、メチル及び t - ブチルから選択される、請求項 1 ~ 5 及び 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 3 9】

Ar<sup>1</sup> が、

## 【化 1 2】



であり、

式中、

t が 0 又は 1 であり、

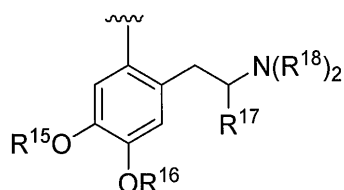
$R^{15}$  及び  $R^{16}$  がそれぞれ、独立して選択されるアルコキシメチルであり、  
 $R^{17}$  が、水素及び  $C(O)_2 R^{19}$  から選択され、  
 それぞれの発生において、 $R^{18}$  が、独立して、水素及び *t*-ブトキシカルボニルから  
 選択され、

$R^{19}$  が、水素、メチル及び *t*-ブチルから選択される、請求項 1 ~ 5、37 及び 38  
 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 40】

$Ar^1$  が、

【化 13】



10

であり、

式中、

$R^{15}$  及び  $R^{16}$  が、それぞれ独立して、ベンジルオキシメチル、エトキシメチル、メ  
 トキシエトキシメチル、及びメトキシメチルから選択され、

20

$R^{17}$  が、水素及び  $C(O)_2 R^{19}$  から選択され、

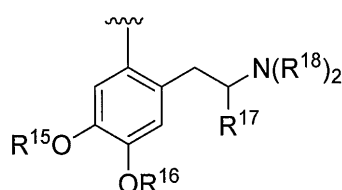
それぞれの発生において、 $R^{18}$  が、独立して、水素及び *t*-ブトキシカルボニルから  
 選択され、

$R^{19}$  が、水素、メチル及び *t*-ブチルから選択される、請求項 1 ~ 5 及び 37 ~ 39  
 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 41】

$Ar^1$  が、

【化 14】



30

であり、

式中、

$R^{15}$  及び  $R^{16}$  がエトキシメチルであり、

$R^{17}$  が、水素及び  $C(O)_2 R^{19}$  から選択され、

それぞれの発生において、 $R^{18}$  が、独立して、水素及び *t*-ブトキシカルボニルから  
 選択され、

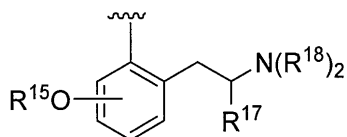
40

$R^{19}$  が、水素、メチル及び *t*-ブチルから選択される、請求項 1 ~ 5 及び 37 ~ 40  
 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 42】

$Ar^1$  が、

## 【化 1 5】



であり、

式中、

$R^{15}$  がアルコキシメチルであり、

$R^{17}$  が、水素及び  $C(O)_2R^{19}$  から選択され、

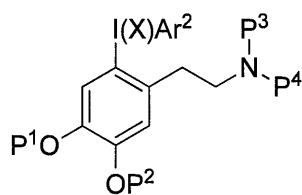
10

それぞれの発生において、 $R^{18}$  が、独立して、水素及び *t*-ブトキシカルボニルから選択され、

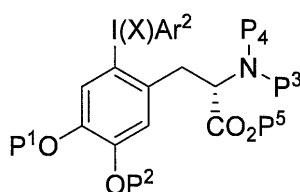
$R^{19}$  が、水素、メチル及び *t*-ブチルから選択される、請求項 1 ~ 5 及び 38 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 4 3】

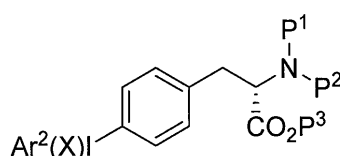
## 【化 1 6】



231



232



233

及び

20

からなる群より選択され、

式中、 $Ar^2$  は、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、

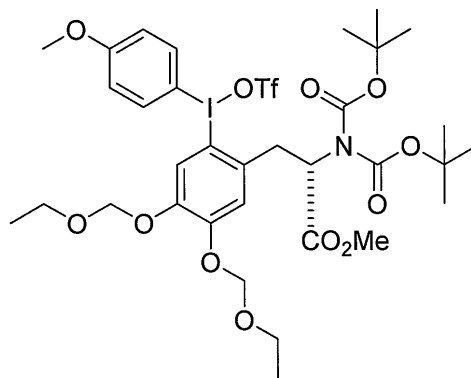
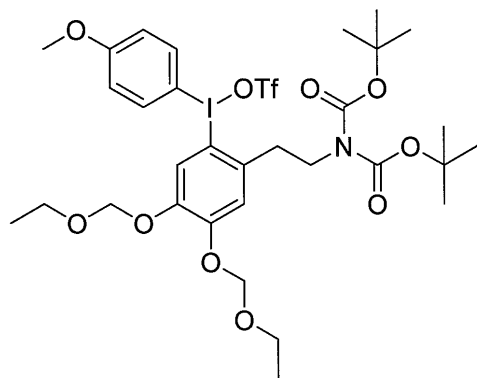
$X$  は、酸  $HX$  の共役塩基である配位子であり、 $HX$  は、5 以下の  $pK_a$  を有し、

$P^1$ 、 $P^2$ 、 $P^3$ 、 $P^4$  及び  $P^5$  は、それぞれ独立して、保護基である、式 I I I の化合物。

30

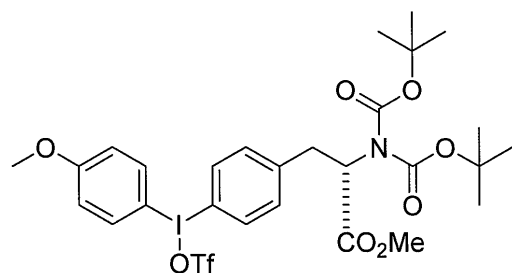
## 【請求項 4 4】

## 【化 1 7】



及び

40



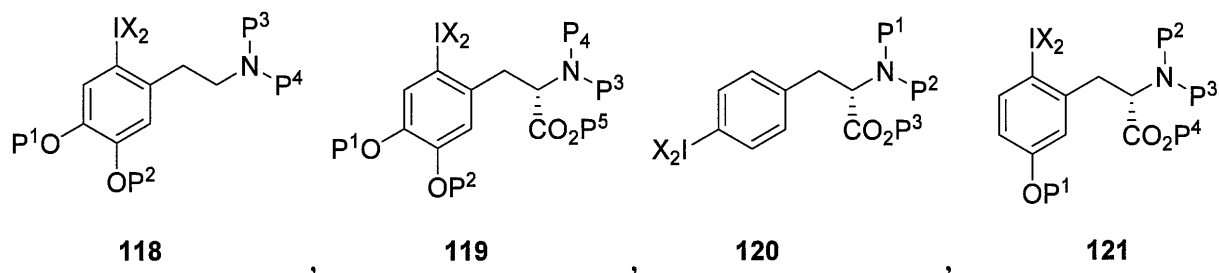
50



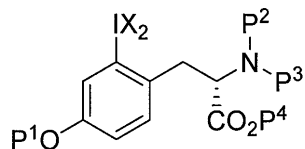
からなる群より選択される、請求項 4 3 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

【化 1 8】



10



及び                      122

からなる群より選択され、

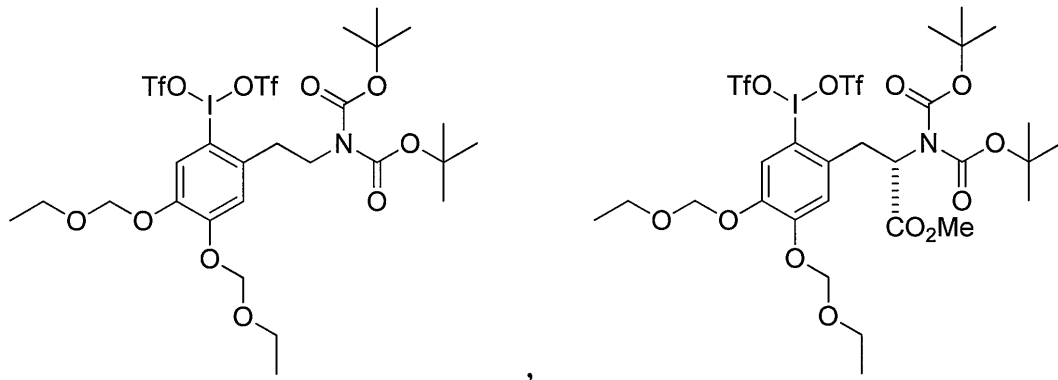
20

式中、X は、酸 H X の共役塩基である配位子であり、H X は、5 以下の p K a を有し、  
P<sup>1</sup>、P<sup>2</sup>、P<sup>3</sup>、P<sup>4</sup> 及び P<sup>5</sup> は、それぞれ独立して、保護基である、式 I の化合物

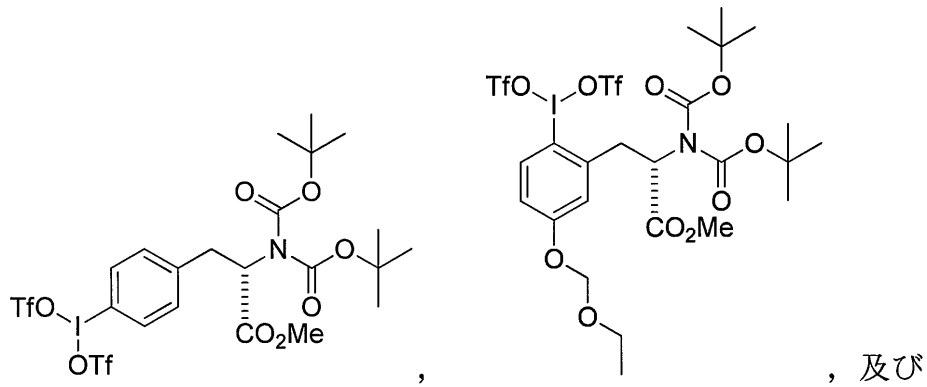
。

【請求項 4 6】

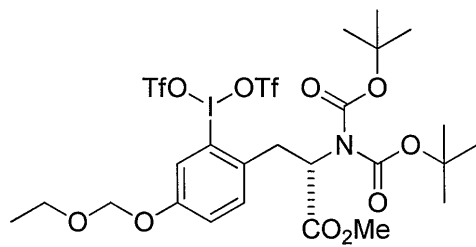
【化 1 9】



10



20

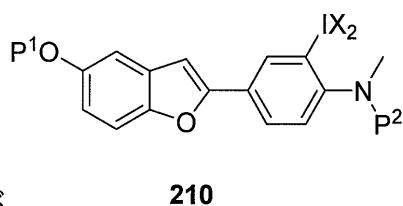
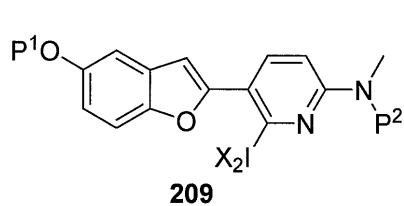
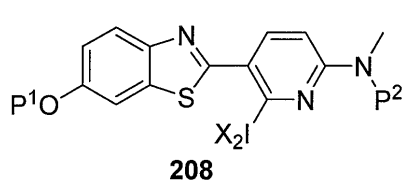
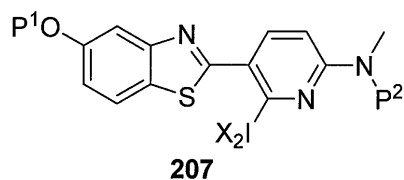
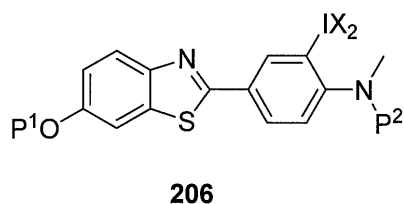
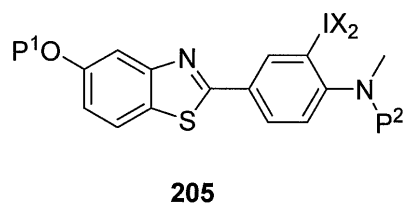


からなる群より選択される、請求項 4 5 に記載の化合物。

30

【請求項 4 7】

## 【化 2 0】



, 及び

10

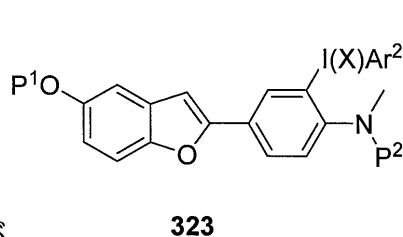
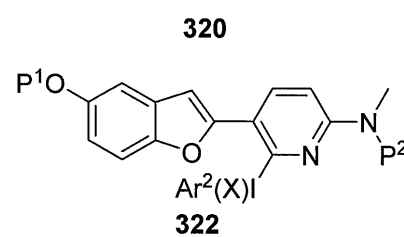
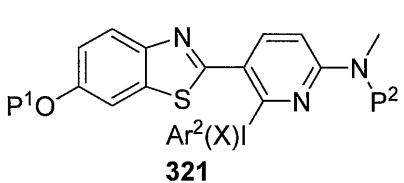
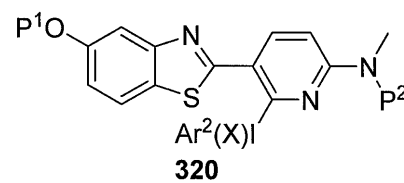
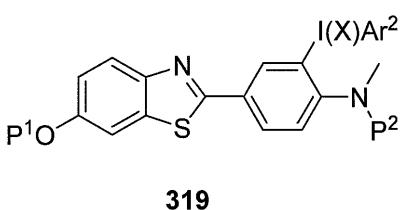
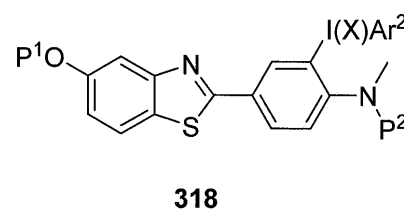
20

からなる群より選択され、

式中、X は、酸 H X の共役塩基である配位子であり、H X は、5 以下の p K a を有し、  
P<sup>1</sup> 及び P<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、保護基である、式 I の化合物。

## 【請求項 4 8】

## 【化 2 1】



, 及び

30

40

からなる群より選択され、

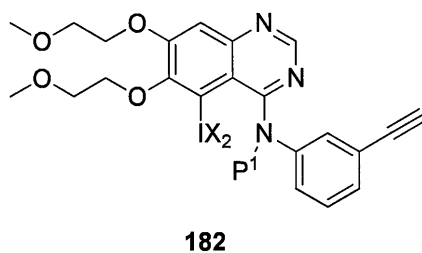
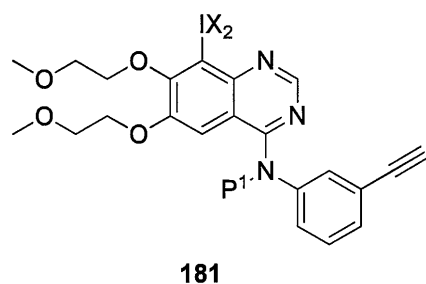
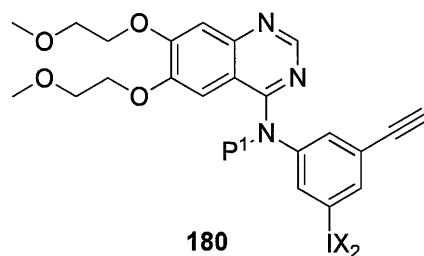
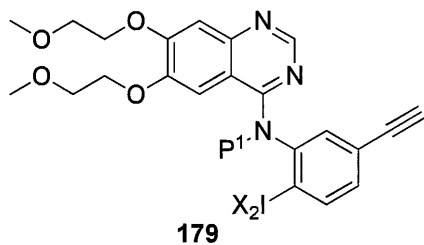
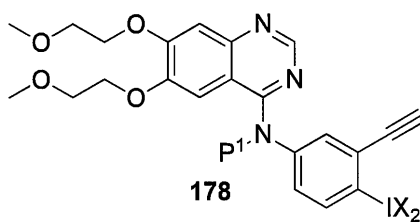
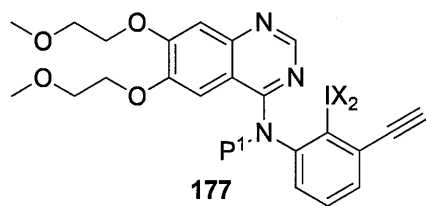
式中、A r<sup>2</sup> は、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、  
X は、酸 H X の共役塩基である配位子であり、H X は、5 以下の p K a を有し、

50

$P^1$  及び  $P^2$  は、それぞれ独立して、保護基である、式 I I I の化合物。

【請求項 49】

【化 22】



10

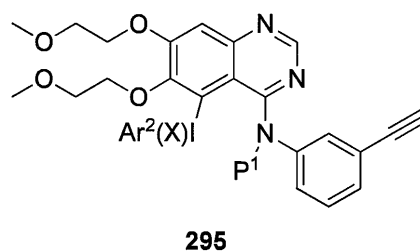
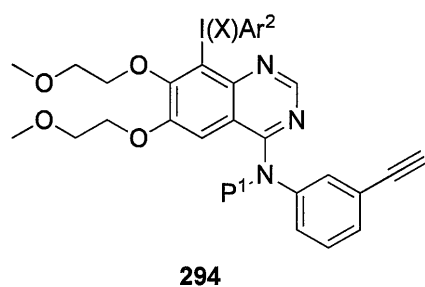
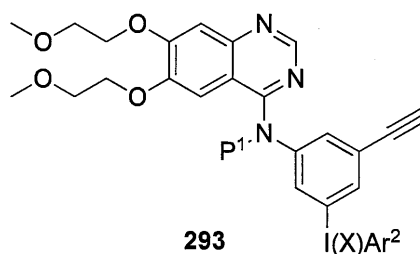
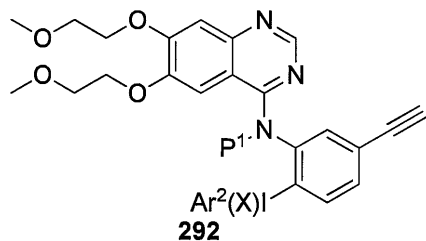
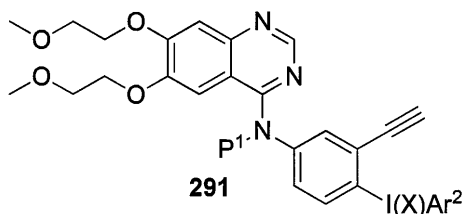
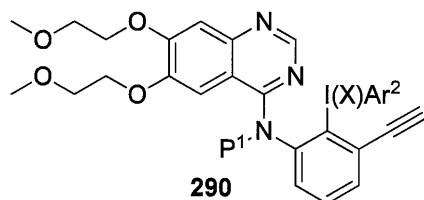
20

からなる群より選択され、

式中、X は、酸 H X の共役塩基である配位子であり、H X は、5 以下の p K a を有し、 $P^1$  は保護基である、式 I の化合物。

【請求項 50】

## 【化 2 3】



10

20

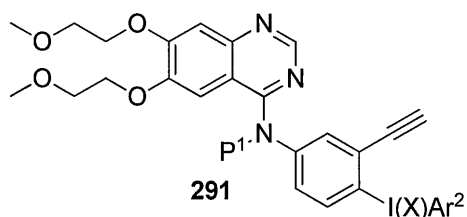
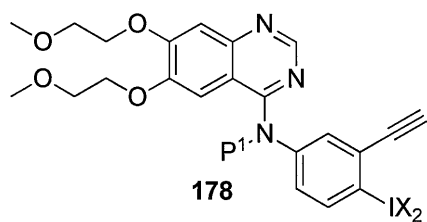
からなる群より選択され、

式中、 $Ar^2$  は、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、

$X$  は、酸  $HX$  の共役塩基である配位子であり、 $HX$  は、5 以下の  $pK_a$  を有し、 $P^1$  は保護基である、式 I I I の化合物。

## 【請求項 5 1】

## 【化 2 4】



及び

30

からなる群より選択され、

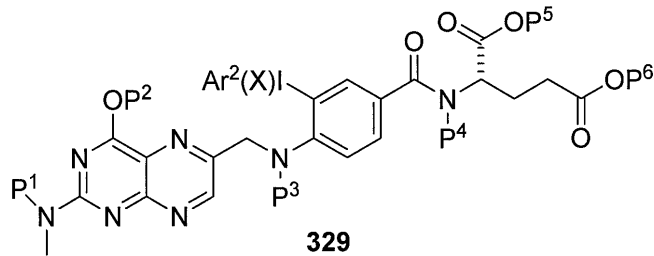
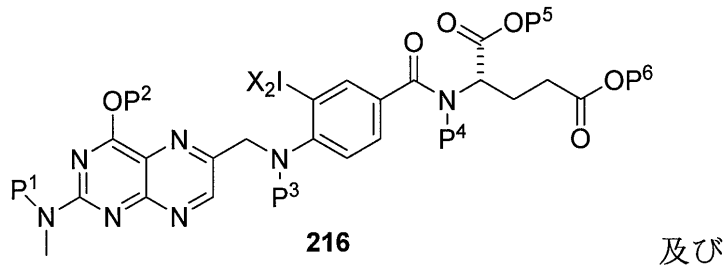
式中、 $Ar^2$  は、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、

$X$  は、酸  $HX$  の共役塩基である配位子であり、 $HX$  は、5 以下の  $pK_a$  を有し、 $P^1$  は保護基である、化合物。

40

## 【請求項 5 2】

## 【化 2 5】



10

からなる群より選択され、

式中、 $Ar^2$  は、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、

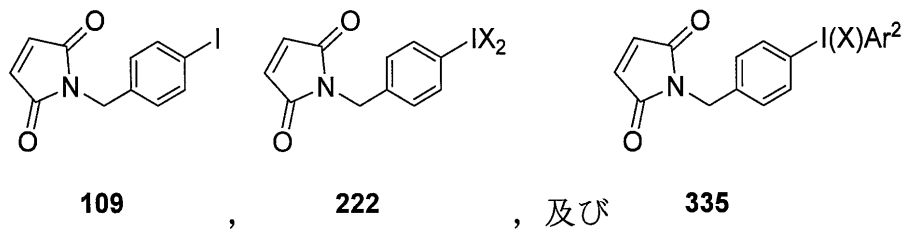
X は、酸 HX の共役塩基である配位子であり、HX は、5 以下の pKa を有し、

$P^1$ 、 $P^2$ 、 $P^3$ 、 $P^4$ 、 $P^5$  及び  $P^6$  は、それぞれ独立して、保護基である、化合物

20

。【請求項 5 3】

## 【化 2 6】



30

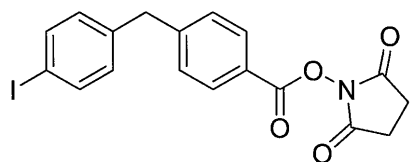
からなる群より選択され、

式中、 $Ar^2$  は、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、

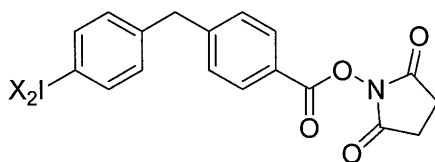
X は、酸 HX の共役塩基である配位子であり、HX は、5 以下の pKa を有する、化合物。

【請求項 5 4】

## 【化 2 7】

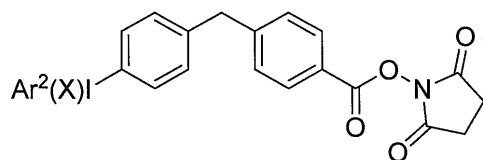


113



226

, 及び



339

10

からなる群より選択され、

式中、 $Ar^2$  は、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、

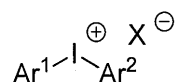
$X$  は、酸  $HX$  の共役塩基である配位子であり、 $HX$  は、5 以下の  $pK_a$  を有する、化合物。

20

## 【請求項 5 5】

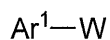
次に示す式 V I の化合物の製造における式 I I I の化合物の使用であって、

## 【化 2 8】



I I I

## 【化 2 9】



V I

30

式中、 $Ar^1$  及び  $Ar^2$  が、独立して、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、

$X$  が、酸  $HX$  の共役塩基である配位子であり、 $HX$  が 5 以下の  $pK_a$  を有し、

$W$  が、フッ素、ヨウ素、フッ素及びヨウ素の放射性同位体、並びにアスタチンからなる群より選択される、使用。

40

## 【請求項 5 6】

$W$  が、 $F$ 、 $^{18}F$ 、 $I$ 、 $^{123}I$  及び  $^{131}I$  から選択される、請求項 5 5 に記載の使用。

## 【請求項 5 7】

前記式 I I I の化合物が、化合物 2 2 7 ~ 3 3 9 からなる群より選択される、請求項 5 5 または 5 6 に記載の使用。

## 【請求項 5 8】

前記式 I I I の化合物が、化合物 2 3 1 ~ 2 3 3、3 1 8 ~ 3 2 3、3 2 9、3 3 5 及び 3 3 9 からなる群より選択される、請求項 5 7 に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

50

## 【技術分野】

## 【0001】

本特許出願は、2012年10月27日に出願された米国仮特許出願シリアル番号第61/719,387号に対する優先権を主張し、その内容は、その全体において、参照により本明細書に援用される。

## 【0002】

本発明は、フッ素化、ヨウ素化、アスタチン化及びラジオフッ素化(radiofluorinated)芳香族化合物の製造に有用な、ジアリールヨードニウム塩を製造するための方法及び試薬に関する。

## 【背景技術】

10

## 【0003】

ジアリールヨードニウム塩は、多種多様な有機及び無機求核化合物のアリール化剤として有用である。また、ジアリールヨードニウム塩は、ヨウ化アリール部分の優れた脱離能により(Okuyama, T., et al, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 3360-7)、金属触媒クロスカップリング反応にも適用されている(Ryan, J.H. and P.J. Stang, Tetrahedron Lett. 1997, 38, 5061-5064; Zhang, B.-X., et al., Heterocycles 2004, 64, 199-206; Kang, S.-K., et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 4720-4724; Al-Qahtani, M.H. and V.W. Pike, Perkin 1 2000, 1033-1036; Kang, S.-K., et al., Tetrahedron Lett. 1997, 38, 1947-1950)。これらの適用以外に、ジアリールヨードニウム塩は、フェノール類の脱芳香族化のオキシダントとして(Moriarty, R.M. and O. Prakash, Org. React. (N. Y.) 2001, 57, 327-415; Moore, J.D. and P.R. Hanson, Chemtracts 2002, 15, 74-80; Ciufolini, M.A., et al., Synthesis 2007, 3759-3772)、及び、光化学作用におけるカチオン性光開始剤として(Toba, Y., J. Photopolym. Sci. Technol. 2003, 16, 115-118; Crivello, J.V., J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. 2009, 47, 866-875; Crivello, J.V., Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.) 2006, 47, 208-209)役割を果たすことが分かっている。

20

## 【0004】

また、ジアリールヨードニウム塩は、例えば、 $^{18}\text{F}$  標識放射性トレーサの製造において、フッ化アリールの合成にも有用である。フッ化アリールは、天然物の構造部分であるとともに、医薬及び陽電子放射断層撮影(PET)トレーサを含む治療上重要な多くの化合物でもある。ジアリールヨードニウム塩は、従来の求核性フッ素化法を用いて得ることができない化合物のクラスである、電子数が豊富なアレーンの求核性フッ素化に特に有用である。

30

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0005】

【非特許文献1】Okuyama, T., et al, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 3360-7

【非特許文献2】Ryan, J.H. and P.J. Stang, Tetrahedron Lett. 1997, 38, 5061-5064

【非特許文献3】Zhang, B.-X., et al., Heterocycles 2004, 64, 199-206

【非特許文献4】Kang, S.-K., et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 4720-4724

40

【非特許文献5】Al-Qahtani, M.H. and V.W. Pike, Perkin 1 2000, 1033-1036

【非特許文献6】Kang, S.-K., et al., Tetrahedron Lett. 1997, 38, 1947-1950

【非特許文献7】Moriarty, R.M. and O. Prakash, Org. React. (N. Y.) 2001, 57, 327-415

【非特許文献8】Moore, J.D. and P.R. Hanson, Chemtracts 2002, 15, 74-80

【非特許文献9】Ciufolini, M.A., et al., Synthesis 2007, 3759-3772

【非特許文献10】Toba, Y., J. Photopolym. Sci. Technol. 2003, 16, 115-118

【非特許文献11】Crivello, J.V., J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. 2009, 47, 866-875

【非特許文献12】Crivello, J.V., Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Che

50



m.) 2006, 47, 208-209

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

少なくともこれらの理由により、ジアリールヨードニウム塩、特に広範囲の官能基を有するものの新しい経路を開発する必要がある。本出願は、このような必要性及び他のものに対処する。

【課題を解決するための手段】

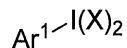
【0007】

本出願は、とりわけ、次に示す式 I の化合物の製造方法であって、

10

【0008】

【化 1】



I

【0009】

この方法は、

次に示す式 II の化合物を、

20

【0010】

【化 2】



II

【0011】

Si に結合した少なくとも 1 個の X 基を有する四価ケイ素部分、及び、(1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)(SelectFluor(商標))、(1-フルオロ-4-メチル-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)(SelectFluor II(商標))、又は、必要に応じて置換された N-フルオロピリジニウムテトラフルオロボレートによって処理することを含み、

30

X は、それぞれ独立して、酸 HX の共役塩基である配位子であり、HX は、12 以下の pKa を有し、

Ar<sup>1</sup> は、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、Ar<sup>1</sup> は、保護されていないプロトン性基(protic group)を有さない、製造方法を提供する。

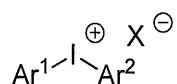
【0012】

さらに、本出願は、式 I の化合物を、次に示す式 III の化合物に変換する方法を提供する。

40

【0013】

【化 3】



III

【0014】

式中、Ar<sup>2</sup> は、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールである。

【0015】

50

式 I の化合物は、単離することができ、そして、式 I I I の化合物を製造するのに用いることができるか、又は、2つの工程は、効率的なワンポット合成により実行することができる。

【0016】

この方法は、酸性条件を用いずに、又は、他の合成手順のように、酸性媒体において製造する必要がある試薬を用いずに、式 I のヨウ素 ( I I I ) 前駆体を製造することができる。酸性条件は、プロトン化又は酸化を受けやすい酸感受性部分又はヘテロ原子を特徴とする基質と適合性がない。したがって、この方法によって、以前に得ることができなかった広範囲のジアリールヨードニウム塩を合成することができる。例えば、この方法は、電子数が豊富なアレーン及び電子数が不十分なアレーンにともに適用可能であることが示されており、酸感受性部分及び保護された L - アミノ酸基を特徴とする分子に耐性がある。さらに、この方法は、非常に過剰な酸化剤を用いる他の方法とは異なり、酸化を達成させるのに2未満の当量の等価物を用いることができる点でもより経済的である。

10

【0017】

また、本出願は、式 I 、 I I 、 I I I 及び V の特定の新規化合物も提供する。

【発明を実施するための形態】

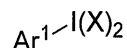
【0018】

本出願は、とりわけ、次に示す式 I の化合物の製造方法であって、この方法は、

【0019】

【化4】

20



I

【0020】

次に示す式 I I の化合物を、

【0021】

【化5】

30



II

【0022】

S i に結合した少なくとも1個のX基を有する四価ケイ素部分、及び、(1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)、(1-フルオロ-4-メチル-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)、又は、必要に応じて置換されたN-フルオロピリジニウムテトラフルオロボレートによって処理することを含み、

40

Xは、それぞれ独立して、酸HXの共役塩基である配位子であり、HXは、12以下のpKaを有し、

Ar<sup>1</sup>は、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールである、製造方法を提供する。

【0023】

一部の実施形態において、Ar<sup>1</sup>は、いずれのヨード基も有していない(例えば、Ar<sup>1</sup>-Iは、単一のヨード基しか有さない。 )。

【0024】

一部の実施形態において、Ar<sup>1</sup>は、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、Ar<sup>1</sup>は、保護されていないプロトン性基を有さない。本明細書に用いられ

50

る「プロトン性基」とは、酸素、窒素又は硫黄原子に直接結合した水素原子を有する基を意味する（これらの基の非限定的な例としては、アルコール、第一及び第二アミン、カルバメート、尿素、アミド、スルホン酸、チオール、ヒドラジン、ヒドラジド並びにセミカルバジドが挙げられる。）。

#### 【 0 0 2 5 】

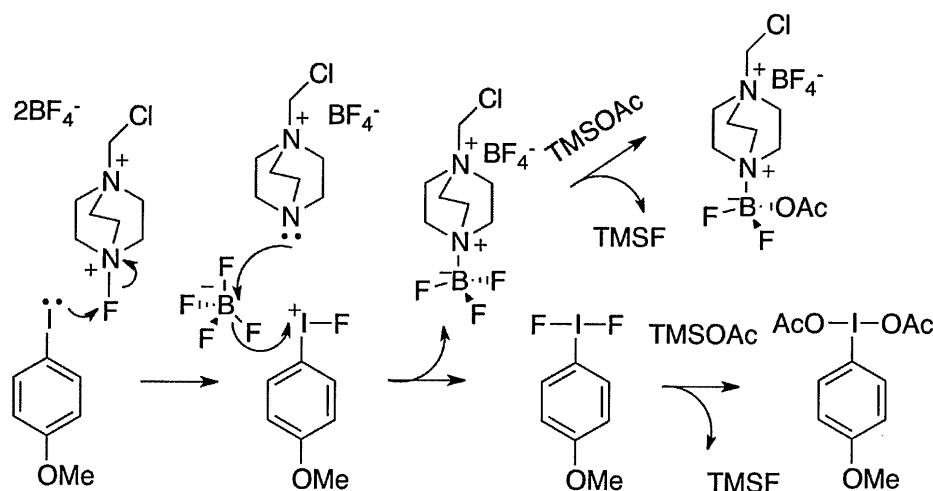
上述したように、この方法は、電子数が豊富なアレーン及び電子数が不十分なアレーンをともに含む、広範囲のジアリールヨードニウム塩を合成することができ、酸感受性部分及び保護されたL-アミノ酸基を特徴とする分子に耐性がある。いかなる理論に拘束されることなく、この方法は、以下の例に示す方法によって行われると考えられている。F-TEDA-BF<sub>4</sub>によるヨウ化アリールの二電子酸化から形成された高度活性化I(I I I)中間体アリール-I F + が、BF<sub>4</sub>からフッ化物を除去して、アリール-I F<sub>2</sub>トリフルオロボラン複合体を形成するのに十分なルイス酸性(sufficiently Lewis acidic)であると考えられている。アリール-I F<sub>2</sub>は、その後、TMS-Xと反応し、1 a 及び TMSF が得られるが、三フッ化ホウ素は、還元Selectfluorの遊離アミンによって配位され、フッ化物を過剰TMS-X（例えば、TMSOAc）に交換することが可能な両性イオン付加体を形成する。アリール-I F<sub>2</sub>化合物は、X-との高速配位子交換工程を経る。したがって、あらかじめ混合されたTMSOAcは、Ar I F<sub>2</sub>の形成直後に、アリール-I F<sub>2</sub>を、対応するAr I (OAc)<sub>2</sub>に変換した。

10

#### 【 0 0 2 6 】

##### 【 化 6 】

20



30

#### 【 0 0 2 7 】

一部の実施形態において、この方法は、添加酸（例えば、プロトン酸）がない状態で行われる。

#### 【 0 0 2 8 】

一部の実施形態において、この方法は、（1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン）ビス（テトラフルオロボレート）を利用する。

40

#### 【 0 0 2 9 】

一部の実施形態において、この方法は、（1-フルオロ-4-メチル-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン）ビス（テトラフルオロボレート）を利用する。

#### 【 0 0 3 0 】

一部の実施形態において、この方法は、N-フルオロピリジニウムテトラフルオロボレートであって、ピリジン環が、必要に応じて、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>シクロアルキル-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>ヘテロ-シクロアルキル-C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>6</sub>-<sub>1</sub>

50

<sub>0</sub> アリール、C<sub>6</sub> - <sub>10</sub> アリール - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - <sub>10</sub> ヘテロアリール、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルチオ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルスルホニル、カルバミル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルカルバミル、ジ(C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル)カルバミル、カルボキシ、アミノ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルアミノ、ジ - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルカルボニルオキシ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルカルボニルアミノ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルアミノスルホニル、ジ(C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される、1、2、3、4又は5個の基によって置換され、前述のC<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - <sub>10</sub> シクロアルキル - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> - アルキル、C<sub>2</sub> - <sub>10</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub> - <sub>10</sub> ヘテロシクロアルキル - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> - アルキル、C<sub>6</sub> - <sub>10</sub> アリール、C<sub>6</sub> - <sub>10</sub> アリール - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - <sub>10</sub> ヘテロアリールがそれぞれ、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> - ハロアルキル、C<sub>2</sub> - <sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - <sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルチオ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルスルホニル、カルバミル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルカルバミル、ジ(C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル)カルバミル、カルボキシ、アミノ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルアミノ、ジ - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルカルボニルオキシ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルカルボニルアミノ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルアミノスルホニル、ジ(C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキルアミノカルボニルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - <sub>6</sub> アルキル)アミノカルボニルアミノ、及びC<sub>3</sub> - <sub>10</sub> シクロアルキル - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> - アルキル、C<sub>2</sub> - <sub>10</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub> - <sub>10</sub> ヘテロシクロアルキル - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> - アルキル、C<sub>6</sub> - <sub>10</sub> アリール、C<sub>6</sub> - <sub>10</sub> アリール - C<sub>1</sub> - <sub>4</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - <sub>10</sub> ヘテロアリールから選択される1以上の基によって置換される、N - フルオロピリジニウムテトラフルオロボレートを利用する。

10

20

30

#### 【0031】

一部の実施形態において、この方法は、N - フルオロピリジニウムテトラフルオロボレートであって、ピリジン環が、必要に応じて、独立して選択されるハロ基の1、2、3、4又は5個の基によって置換される、N - フルオロピリジニウムテトラフルオロボレートを利用する。

#### 【0032】

一部の実施形態において、この方法は、N - フルオロピリジニウムテトラフルオロボレートであって、ピリジン環が、必要に応じて、独立して選択されるハロ基の1、2、3、4又は5個の基によって置換される、N - フルオロピリジニウムテトラフルオロボレートを利用する。

40

#### 【0033】

一部の実施形態において、この方法は、N - フルオロ - 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタクロロピリジニウムテトラフルオロボレートを利用する。

#### 【0034】

一部の実施形態において、この方法は、式IIの化合物1当量につき、2未満の当量の、(1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1, 4 - ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)、(1 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 4 - ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)、又は、必要に応じて置換されたN - フルオロピリジニウムテトラフルオロボレートを利用する。一部の実施形態において、この方法は、式IIの化合物1当量につき、1.5未満の当量の、(

50

1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1 , 4 - ジアゾニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)、( 1 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 4 - ジアゾニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)、又は、必要に応じて置換されたフルオロピリジニウムテトラフルオロボレートを利用する。

【 0 0 3 5 】

一部の実施形態において、X は、それぞれ独立して、酸 H X の共役塩基である配位子であり、H X は、5 以下の p K a を有する。

【 0 0 3 6 】

一部の実施形態において、X は、ハロゲン化物、アリアルカルボキシレート、アルキルカルボキシレート、リン酸塩、ホスホネート、ホスホナイト、アジド、チオシアネート、シアネート、フェノキシド、トリフレート、チオレート及び安定化エノレートから選択することができる。

10

【 0 0 3 7 】

一部の実施形態において、X は、 $O(C=O)CH_3$  である。

【 0 0 3 8 】

一部の実施形態において、四価ケイ素部分は、 $(R^1)_3Si-X$ 、 $(R^1)_2Si-(X)_2$ 、 $R^1Si-(X)_3$  及び  $Si(X)_4$  であり、 $R^1$  は、それぞれ独立して、 $C_{1-12}$  アルキル又はアリアルである。

【 0 0 3 9 】

一部の実施形態において、四価ケイ素部分は、 $(R^1)_3Si-X$  であり、 $R^1$  は、それぞれ独立して、 $C_{1-12}$  アルキル又はアリアルである。

20

【 0 0 4 0 】

一部の実施形態において、 $R^1$  は、それぞれ独立して、 $C_{1-12}$  アルキルである。

【 0 0 4 1 】

一部の実施形態において、 $R^1$  は、それぞれ独立して、 $C_{1-4}$  アルキルである。

【 0 0 4 2 】

一部の実施形態において、 $R^1$  は、それぞれ独立して、メチルである。

【 0 0 4 3 】

一部の実施形態において、 $(R^1)_3Si-X$  は、 $(CH_3)_3Si-X$  である。

【 0 0 4 4 】

一部の実施形態において、 $(R^1)_3Si-X$  は、 $(CH_3)_3Si-O(C=O)CH_3$  である。

30

【 0 0 4 5 】

種々の時点において、この方法は、保護基を利用する。種々の官能基に対する適切な保護基としては、その全体において参照により本明細書に援用される、Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey に説明されている保護基が挙げられるが、これに限定されない。例えば、アミンに対する保護基としては、t - ブトキシカルボニル (B O C)、ベンジルオキシカルボニル (C b z)、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル (T r o c)、2 - (4 - トリフルオロメチルフェニルスルホニル)エトキシカルボニル (T s c)、1 - アダマンチルオキシカルボニル (A d o c)、2 - アダマンチルカルボニル (2 - A d o c)、2, 4 - ジメチルペンタ - 3 - イルオキシカルボニル (D o c)、シクロヘキシルオキシカルボニル (H o c)、1, 1 - ジメチル - 2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル (T c B O C)、ビニル、2 - クロロエチル、2 - フェニルスルホニルエチル、アリル、ベンジル、2 - ニトロベンジル、4 - ニトロベンジル、ジフェニル - 4 - ピリジルメチル、N', ' - ジメチルヒドラジニル、メトキシメチル、t - ブトキシメチル (B u m)、ベンジルオキシメチル (B O M)、又は 2 - テトラヒドロピラニル (T H P) が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【 0 0 4 6 】

カルボン酸は、他の基のうち、これらのアルキル、アリル又はベンジルエステルとして

50

保護することができる。

【0047】

アルコールは、アセチル、ベンゾイル若しくはピバロイルなどのエステル、又はエーテルとして保護することができる。アルコールに対するエーテル保護基の例としては、アルキル、アリル、ベンジル、メトキシメチル(MOM)、t-ブトキシメチル、テトラヒドロピラニル(THP)、p-メトキシベンジル(PMB)、トリチル、及びメトキシエトキシメチル(MEM)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0048】

一部の実施形態において、保護基は、酸に不安定な保護基である。

【0049】

一部の実施形態において、保護基は、塩基に不安定な保護基である。

【0050】

一部の実施形態において、保護基は、酸に不安定な保護基であって、酸性脱保護条件下において全合成工程終了時に容易に除去することができる、酸に不安定な保護基である。

【0051】

一般に、本明細書に記載されている方法は、N-H結合又はO-H結合を有する化合物と適合性がない。

【0052】

一部の実施形態において、この方法は、式IIの化合物1当量につき、2以上の当量の四価ケイ素部分を利用する。本明細書に用いられる当量は、四価ケイ素部分のSi原子に結合したX基当たりのものである(例えば、2個のX基がSi原子に結合する場合、1以上の当量の四価ケイ素部分のみが、式IIの化合物1当量につき必要である)。一部の実施形態において、この方法は、式IIの化合物1当量につき、2.5当量から3当量までの四価ケイ素部分を利用する。一部の実施形態において、この方法は、式IIの化合物1当量につき、2以上の当量の $(R^1)_3Si-X$ を利用する。一部の実施形態において、この方法は、式IIの化合物1当量につき、3当量の $(R^1)_3Si-X$ を利用する。

【0053】

一部の実施形態において、この方法は、式IIの化合物を、 $(CH_3)_3Si-O(C=O)CH_3$ 及び(1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)によって処理することを含む。一部の実施形態において、この方法は、式IIの化合物を、2.5当量から3当量までの $(CH_3)_3Si-O(C=O)CH_3$ 、及び1.5未満の当量の(1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン)ビス(テトラフルオロボレート)によって処理することを含む。

【0054】

一部の実施形態において、

$Ar^1$ は、アリール又はヘテロアリールであって、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-16}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-16}$ アルケニル、 $C_{2-16}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-14}$ シクロアルキル、 $C_{3-14}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-14}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-14}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{6-14}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ ヘテロアリール、 $C_{1-14}$ ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^gR^h$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)NR^gR^h$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)NR^gR^h$ 、 $-NR^kC(=O)R^a$ 、 $-NR^kC(=O)OR^b$ 、 $-NR^kC(=O)NR^gNR^h$ 、 $-NR^kS(=O)_2R^a$ 、 $-NR^kS(=O)_2NR^gR^h$ 、 $C(=NR^i)NR^gR^h$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^gR^h$ 、 $-OR^c$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(=O)_2OR^e$ 、 $-C(=O)OR^f$ 及び $-NR^gR^h$ から独立して選択される1以上の基によって置換されたアリール又はヘテロアリールであり、前述の $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-14}$

10

20

30

40

50

R<sup>i</sup> は、それぞれ独立して、H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、CN、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、又は C(O)C<sub>1</sub> - 6 アルキルから選択され、

R<sup>b</sup> は、それぞれ独立して、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル - C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>2-10</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>2-10</sub> ヘテロシクロアルキル - C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>6-10</sub> アリール、C<sub>6-10</sub> アリール - C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>1-10</sub> ヘテロアリールから選択され、前述の C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、アリール、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル - C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>2-10</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>2-10</sub> ヘテロシクロアルキル - C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>6-10</sub> アリール、C<sub>6-10</sub> アリール - C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>1-10</sub> ヘテロアリール、及び C<sub>1-10</sub> ヘテロアリール - C<sub>1-4</sub> - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の R<sup>2</sup> 基によって置換され、

R<sup>d</sup> は、それぞれ独立して、保護基、C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 ハロアルキル、C<sub>2</sub>-6 アルケニル、C<sub>2</sub>-6 アルキニル、C<sub>3</sub>-10 シクロアルキル、C<sub>3</sub>-10 シクロアルキル-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>2</sub>-10 ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-10 ヘテロシクロアルキル-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>6</sub>-10 アリール、C<sub>6</sub>-10 アリール-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>1</sub>-10 ヘテロアリールから選択され、前述のC<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 ハロアルキル、C<sub>2</sub>-6 アルケニル、C<sub>2</sub>-6 アルキニル、アリール、C<sub>3</sub>-10 シクロアルキル、C<sub>3</sub>-10 シクロアルキル-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>2</sub>-10 ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-10 ヘテロシクロアルキル-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>6</sub>-10 アリール、C<sub>6</sub>-10 アリール-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>1</sub>-10 ヘテロアリール、及びC<sub>1</sub>-10 ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-4-アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される。

R<sup>d</sup> は、それぞれ独立して、保護基、C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 ハロアルキル、C<sub>2</sub>-6 アルケニル、C<sub>2</sub>-6 アルキニル、C<sub>3</sub>-10 シクロアルキル、C<sub>3</sub>-10 シクロアルキル-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>2</sub>-10 ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-10 ヘテロシクロアルキル-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>6</sub>-10 アリール、C<sub>6</sub>-10 アリール-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>1</sub>-10 ヘテロアリールから選択され、前述のC<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 ハロアルキル、C<sub>2</sub>-6 アルケニル、C<sub>2</sub>-6 アルキニル、アリール、C<sub>3</sub>-10 シクロアルキル、C<sub>3</sub>-10 シクロアルキル-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>2</sub>-10 ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-10 ヘテロシクロアルキル-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>6</sub>-10 アリール、C<sub>6</sub>-10 アリール-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>1</sub>-10 ヘテロアリール、及びC<sub>1</sub>-10 ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-4-アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される。

1 以上の  $R^2$  基によって置換され、

$R^e$  は、それぞれ独立して、保護基、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前述の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^2$  基によって置換され、

$R^f$  は、それぞれ独立して、保護基、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前述の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^2$  基によって置換され、

$R^k$ 、 $R^g$  及び  $R^h$  は、それぞれ独立して、保護基、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前述の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^2$  基によって置換されるか、

または、代替的に、 $R^k$  及び  $R^a$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^2$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^k$  及び  $R^b$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^2$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^k$  及び  $R^g$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^2$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^g$  及び  $R^h$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^4$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成し、

$R^2$  は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - ア

10

20

30

40

50



ルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^gR^h$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)NR^gR^h$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)NR^gR^h$ 、 $-NR^kC(=O)R^a$ 、 $-NR^kC(=O)OR^b$ 、 $-NR^kC(=O)NR^gNR^h$ 、 $-NR^kS(=O)_2R^a$ 、 $-NR^kS(=O)_2NR^gR^h$ 、 $C(=NR^i)NR^gR^h$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^gR^h$ 、 $-OR^c$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(=O)_2OR^e$ 、 $-C(=O)OR^f$  及び  $-NR^gR^h$  から選択され、前述の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^3$  基によって置換され、

10

$R^a$  は、それぞれ独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前述の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^3$  基によって置換され、

20

$R^b$  は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前述の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^3$  基によって置換され、

30

$R^c$  は、それぞれ独立して、保護基、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前述の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^3$  基によって置換され、

40

$R^d$  は、それぞれ独立して、保護基、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシ

50

または、代替的に、 $R^{k-1}$  及び  $R^{g-1}$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^3$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

50

または、代替的に、 $R^{g1}$  及び  $R^{h1}$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて1以上の $R^3$ 基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成し、

$R^3$  は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(=O)R^{a2}$ 、 $-S(=O)_2R^{a2}$ 、 $-S(=O)_2NR^{g2}R^{h2}$ 、 $-C(=O)R^{b2}$ 、 $-C(=O)NR^{g2}R^{h2}$ 、 $-OC(=O)R^{a2}$ 、 $-OC(=O)NR^{g2}R^{h2}$ 、 $-NR^k$ 、 $-NR^kC(=O)R^{a2}$ 、 $-NR^kC(=O)OR^{b2}$ 、 $-NR^kC(=O)NR^{g2}NR^{h2}$ 、 $-NR^kS(=O)_2R^{a2}$ 、 $-NR^kS(=O)_2NR^{g2}R^{h2}$ 、 $C(=NR^i)NR^{g2}R^{h2}$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^{g2}R^{h2}$ 、 $-OR^c$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(=O)_2OR^e$ 、 $-C(=O)OR^f$  及び  $-NR^{g2}R^{h2}$  から選択され、前述の $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び $C_{1-10}$  ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される1以上の $R^4$ 基によって置換され、

$R^{a2}$  は、それぞれ独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前述の $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び $C_{1-10}$  ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される1以上の $R^4$ 基によって置換され、

$R^{b2}$  は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前述の $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び $C_{1-10}$  ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される1以上の $R^4$ 基によって置換され、

$R^{c2}$  は、それぞれ独立して、保護基、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前述の $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル

10

20

30

40

50

または、代替的に、 $R^{k-2}$  及び  $R^{a-2}$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^4$  基によ

50

って置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^{k2}$  及び  $R^{b2}$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて1以上の  $R^4$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^{k2}$  及び  $R^{g2}$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて1以上の  $R^4$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^{g2}$  及び  $R^{h2}$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて1以上の  $R^4$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成し、

10

$R^4$  は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキル -  $NR^{4a}$  -  $C_{1-6}$  アルキレン、 $C_{1-6}$  アルキル - O -  $C_{1-6}$  アルキレン、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルバミル、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)カルバミル、カルボキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、前述の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル -  $NR^{4a}$  -  $C_{1-6}$  アルキレン、 $C_{1-6}$  アルキル - O -  $C_{1-6}$  アルキレン、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールがそれぞれ、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルバミル、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)カルバミル、カルボキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ( $C_{1-6}$  アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルアミノ、及び  $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択される1以上の基によって置換され、

20

30

40

$R^{4a}$  は、それぞれ独立して、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択される。

#### 【0055】

ただし、前述した(aforementioned)実施形態の一実施形態において、上述した基(例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 $C_{1-6}$  - アルキル -  $NR^{4a}$  -  $C_{1-6}$

50

アルキレン、ヒドロキシ、カルバミル、カルボキシ、アミノ、 $C_1 - 6$  アルキルアミノ、 $C_1 - 6$  アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 - 6$  アルキルアミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 - 6$  アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ( $C_1 - 6$  アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 - 6$  アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ( $C_1 - 6$  アルキル)アミノカルボニルアミノ)のうちのいずれかの窒素原子、硫黄原子又は酸素原子に直接結合している水素原子はそれぞれ、保護基によって置換される。

#### 【0056】

式 I I の出発物質は、乾燥アセトニトリルなどの適切な溶媒中で、アリール又はヘテロアリール基質を N - ヨードスクシンアミド (N I S) と反応させて式 I I の化合物を得ることによって得ることができる。必要に応じて、その全体において参照により本明細書に援用される、Wuts and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jerseyに記載されているような保護基を加えることができる。例えば、アミン基は、ジ - t e r t - ブチルジカーボネート (第三アミン (例えば、4 - ジメチルピリジン及びトリエチルアミン) の存在下における B O C 無水物) を反応させて B O C (t e r t - ブチルカルボニル) 保護アミンを形成することによって保護することができる。

10

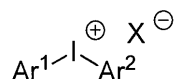
#### 【0057】

一部の実施形態において、本出願は、式 I の化合物を、次に示す式 I I I の化合物に変換する方法を提供する。

20

#### 【0058】

#### 【化 7】



#### III

#### 【0059】

式中、 $\text{Ar}^2$  は、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールである。

#### 【0060】

一部の実施形態において、式 I の化合物から式 I I I の化合物への変換は、式 I の化合物を形成する式 I I の化合物の反応と同じポットで行われる。

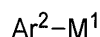
30

#### 【0061】

一部の実施形態において、この変換は、式 I の化合物を、次に示す式 I V の化合物と反応させることを含む。

#### 【0062】

#### 【化 8】



#### IV

40

#### 【0063】

式中、 $\text{M}^1$  は、ホウ酸塩、スタンナン、シラン又は亜鉛部分である。

#### 【0064】

一部の実施形態において、 $\text{M}^1$  は、 $\text{Sn}(\text{R}^x)_3$ 、 $\text{Si}(\text{R}^y)_3$ 、 $\text{B}(\text{OR}^z)_2$  若しくは  $\text{B}(\text{X}^2)_3 \text{M}^2$  であり、 $\text{R}^x$  は、それぞれ独立して、 $C_1 - 6$  アルキルであり、

$\text{R}^y$  は、それぞれ独立して、 $C_1 - 6$  アルキルであり、

$\text{R}^z$  は、それぞれ独立して、OH 若しくは  $C_1 - 6$  アルコキシであるか、又は、2つの  $\text{R}^z$  基は、これらが結合している酸素原子、及び酸素原子が結合しているホウ素原

50

子と一緒にあって、5員から6員までの複素環であって、必要に応じて1、2、3若しくは4個の $C_{1-4}$ アルキル基によって置換された5員から6員までの複素環を形成し、

$X^2$  は、それぞれ独立して、ハロであり、

$M^2$  は対イオンである。

#### 【0065】

一部の実施形態において、亜鉛部分は、ハロゲン化亜鉛( $Zn$ -ハロ)である。一部の実施形態において、アリールハロゲン化亜鉛(arylzinc halide)は塩化亜鉛である。

#### 【0066】

一部の実施形態において、式IVの化合物は、 $Ar^2BF_3M^2$ である。

#### 【0067】

一部の実施形態において、式IVの化合物は、 $Ar^2BF_3K$ である。

#### 【0068】

一部の実施形態において、この方法は、触媒の存在下で行われる。

#### 【0069】

一部の実施形態において、触媒は、トリメチルシリルトリフルオロアセテートである。

#### 【0070】

$Ar^2BF_3M^2$ の使用は、他の試薬よりも好ましい。有機スタナンと比較して、有機ボランは、取扱いが比較的簡単であり、 $I(I I I)$ 化合物へ非常に反応性がある。しかしながら、有機ボラン自体は、有機ボランを生成するのに用いられる*in situ*ヒドロホウ素化反応の固有特性によって制限される。また、有機ボランは、場合により、空気に対する高い感受性、及び不十分な官能基適合性にも悩まされる。一方、アリールトリフルオロボレート(aryltrifluoroborate)は、これらの制限を克服することが示されている、安定した結晶性化合物である。有機トリフルオロボレート(Organotrifluoroborate)は、安価な材料から容易に製造することができる。有機トリフルオロボレートは、空気及び水分に対して安定しており、顕著に劣化することなく、これらの試薬を長時間輸送及び貯蔵できることが特徴である。これらの汎用性及び安定性によって、有機トリフルオロボレートは、多くの有機反応において優れた試薬となった。さらに、トリフルオロボレートは、化学酸化に対する抵抗能を有する。この機能は、同一分子内の遠隔機能の酸化時に、炭素-ホウ素結合を維持する特異的な機会をアリールトリフルオロボレートに提供する。有機ボラン化合物は、不安定な炭素-ホウ素結合を容易に切断する、オキシダントと一般に適合性がない。有機金属反応試薬が、ワンポット合成アプローチに存在する過剰なSelectfluor試薬に対して安定である必要があるため、有機トリフルオロボレートを利用して、重要な方法によりこの制限を克服することができる。Selectfluor試薬の酸化力は、アリールトリフルオロボレートに非常に耐性があり、アリールトリフルオロボレートは、残留するSelectfluorによって影響を受けない(unaffected)。

#### 【0071】

一実施形態(a)において、 $Ar^1$ 及び $Ar^2$ は、それぞれ独立して、アリール又はヘテロアリールである。一部の実施形態において、 $Ar^1$ 及び $Ar^2$ は置換されていない。一部の実施形態において、 $Ar^1$ 及び $Ar^2$ は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-16}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-16}$ アルケニル、 $C_{2-16}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-14}$ シクロアルキル、 $C_{3-14}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-14}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-14}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{6-14}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ ヘテロアリール、 $C_{1-14}$ ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^gR^h$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)NR^gR^h$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)NR^gR^h$ 、 $-NR^kC(=O)R^a$ 、 $-NR^kC(=O)OR^b$ 、 $-NR^kC(=O)NR^gNR^h$ 、 $-NR^kS(=O)_2R^a$ 、 $-NR^kS(=O)_2NR^gR^h$ 、 $C(=NR^i)NR^gR^h$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^gR^h$ 、 $-OR^c$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(=O)_2OR^e$ 、 $-C(=O)OR^f$ 及び $-NR^gR^h$ から独立して選択される1以上の基によって置換され

10

20

30

40

50

R<sup>i</sup> は、それぞれ独立して、H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、CN、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ、又は C(O)C<sub>1</sub> - 6 アルキルから選択され、

R<sup>b</sup> は、それぞれ独立して、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル - C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>2-10</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>2-10</sub> ヘテロシクロアルキル - C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>6-10</sub> アリール、C<sub>6-10</sub> アリール - C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>1-10</sub> ヘテロアリールから選択され、前述のC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、アリール、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル - C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>2-10</sub> ヘテロシクロアルキル、C<sub>2-10</sub> ヘテロシクロアルキル - C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>6-10</sub> アリール、C<sub>6-10</sub> アリール - C<sub>1-4</sub> - アルキル、C<sub>1-10</sub> ヘテロアリール、及びC<sub>1-10</sub> ヘテロアリール - C<sub>1-4</sub> - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される1以上のR<sup>2</sup> 基によって置換され、

R<sup>1</sup>は、それぞれ独立して、保護基、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6ハロアルキル、C<sub>2</sub>-6アルケニル、C<sub>2</sub>-6アルキニル、C<sub>3</sub>-10シクロアルキル、C<sub>3</sub>-10シクロアルキル-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>2</sub>-10ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-10ヘテロシクロアルキル-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>6</sub>-10アリール、C<sub>6</sub>-10アリール-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>1</sub>-10ヘテロアリールから選択され、前述のC<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6ハロアルキル、C<sub>2</sub>-6アルケニル、C<sub>2</sub>-6アルキニル、アリール、C<sub>3</sub>-10シクロアルキル、C<sub>3</sub>-10シクロアルキル-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>2</sub>-10ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-10ヘテロシクロアルキル-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>6</sub>-10アリール、C<sub>6</sub>-10アリール-C<sub>1</sub>-4-アルキル、C<sub>1</sub>-10ヘテロアリール、及びC<sub>1</sub>-10ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-4-アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される1以上のR<sup>2</sup>基によって置換され、

R<sup>d</sup> は、それぞれ独立して、保護基、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロアルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 4 - アルキル、C<sub>2</sub> - 10 ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub> - 10 ヘテロシクロアルキル - C<sub>1</sub> - 4 - アルキル、C<sub>6</sub> - 10 アリール、C<sub>6</sub> - 10 アリール - C<sub>1</sub> - 4 - アルキル、C<sub>1</sub> - 10 ヘテロアリールから選択され、前述のC<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>1</sub> - 6 ハロアルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニル、アリール、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル、C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル - C<sub>1</sub> - 4 - アルキル、C<sub>2</sub> - 10 ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub> - 10 ヘテロシクロアルキル - C<sub>1</sub> - 4 - アルキル、C<sub>6</sub> - 10 アリール

10

20

30

40

50



、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^2$  基によって置換され、

$R^e$  は、それぞれ独立して、保護基、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前述の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^2$  基によって置換され、

10

$R^f$  は、それぞれ独立して、保護基、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前述の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^2$  基によって置換され、

20

$R^k$ 、 $R^g$  及び  $R^h$  は、それぞれ独立して、保護基、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前述の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^2$  基によって置換されるか、

30

または、代替的に、 $R^k$  及び  $R^a$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^2$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^k$  及び  $R^b$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^2$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

40

または、代替的に、 $R^k$  及び  $R^g$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^2$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^g$  及び  $R^h$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^4$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成し、

$R^2$  は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$

50

アルコキシ、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^gR^h$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)NR^gR^h$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)NR^gR^h$ 、 $-NR^kC(=O)R^a$ 、 $-NR^kC(=O)OR^b$ 、 $-NR^kC(=O)NR^gNR^h$ 、 $-NR^kS(=O)_2R^a$ 、 $-NR^kS(=O)_2NR^gR^h$ 、 $C(=NR^i)NR^gR^h$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^gR^h$ 、 $-OR^c$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(=O)_2OR^e$ 、 $-C(=O)OR^f$  及び  $-NR^gR^h$  から選択され、前述の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^3$  基によって置換され、

10

$R^a$  は、それぞれ独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前述の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^3$  基によって置換され、

20

$R^b$  は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前述の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^3$  基によって置換され、

30

$R^c$  は、それぞれ独立して、保護基、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され、前述の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、及び  $C_{1-10}$  ヘテロアリール -  $C_{1-4}$  - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される 1 以上の  $R^3$  基によって置換され、

40

$R^d$  は、それぞれ独立して、保護基、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C$

50

10

20

30

40

50

50

50

ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて1以上の $R^3$ 基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^{g1}$ 及び $R^{h1}$ は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて1以上の $R^3$ 基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成し、

$R^3$ は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ ヘテロアリール、 $C_{1-10}$ ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $-S(=O)R^{a2}$ 、 $-S(=O)_2R^{a2}$ 、 $-S(=O)_2NR^{g2}R^{h2}$ 、 $-C(=O)R^{b2}$ 、 $-C(=O)NR^{g2}R^{h2}$ 、 $-OC(=O)R^{a2}$ 、 $-OC(=O)NR^{g2}R^{h2}$ 、 $-NR^{k2}C(=O)R^{a2}$ 、 $-NR^{k2}C(=O)OR^{b2}$ 、 $-NR^{k2}C(=O)NR^{g2}NR^{h2}$ 、 $-NR^{k2}S(=O)_2R^{a2}$ 、 $-NR^{k2}S(=O)_2NR^{g2}R^{h2}$ 、 $C(=NR^i)NR^{g2}R^{h2}$ 、 $NR^{k2}C(=NR^i)NR^{g2}R^{h2}$ 、 $-OR^{c2}$ 、 $-SR^{d2}$ 、 $-S(=O)_2OR^{e2}$ 、 $-C(=O)OR^{f2}$ 及び $-NR^{g2}R^{h2}$ から選択され、前述の $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ ヘテロアリール、及び $C_{1-10}$ ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される1以上の $R^4$ 基によって置換され、

$R^{a2}$ は、それぞれ独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ ヘテロアリールから選択され、前述の $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ ヘテロアリール、及び $C_{1-10}$ ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される1以上の $R^4$ 基によって置換され、

$R^{b2}$ は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ ヘテロアリールから選択され、前述の $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ ヘテロアリール、及び $C_{1-10}$ ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される1以上の $R^4$ 基によって置換され、

$R^{c2}$ は、それぞれ独立して、保護基、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ ヘテロアリールから選択され、前述の $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ ヘテロアリール、及び $C_{1-10}$ ヘテロアリール- $C_{1-4}$ -アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される1以上の $R^4$ 基によって置換され、

10

20

30

40

50

R<sup>k 2</sup>、R<sup>g 2</sup>及びR<sup>h 2</sup>は、それぞれ独立して、保護基、C<sub>1 - 6</sub>アルキル、C<sub>1 - 6</sub>ハロアルキル、C<sub>2 - 6</sub>アルケニル、C<sub>2 - 6</sub>アルキニル、C<sub>3 - 10</sub>シクロアルキル、C<sub>3 - 10</sub>シクロアルキル - C<sub>1 - 4</sub> - アルキル、C<sub>2 - 10</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2 - 10</sub>ヘテロシクロアルキル - C<sub>1 - 4</sub> - アルキル、C<sub>6 - 10</sub>アリール、C<sub>6 - 10</sub>アリール - C<sub>1 - 4</sub> - アルキル、C<sub>1 - 10</sub>ヘテロアリールから選択され、前述のC<sub>1 - 6</sub>アルキル、C<sub>1 - 6</sub>ハロアルキル、C<sub>2 - 6</sub>アルケニル、C<sub>2 - 6</sub>アルキニル、C<sub>3 - 10</sub>シクロアルキル、C<sub>3 - 10</sub>シクロアルキル - C<sub>1 - 4</sub> - アルキル、C<sub>2 - 10</sub>ヘテロシクロアルキル、C<sub>2 - 10</sub>ヘテロシクロアルキル - C<sub>1 - 4</sub> - アルキル、C<sub>6 - 10</sub>アリール、C<sub>6 - 10</sub>アリール - C<sub>1 - 4</sub> - アルキル、C<sub>1 - 10</sub>ヘテロアリール、及びC<sub>1 - 10</sub>ヘテロアリール - C<sub>1 - 4</sub> - アルキルはそれぞれ、必要に応じて、独立して選択される1以上のR<sup>4</sup>基によって置換されるか、

50

または、代替的に、 $R^{k2}$  及び  $R^{a2}$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^4$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^{k2}$  及び  $R^{b2}$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^4$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^{k2}$  及び  $R^{g2}$  は、これらが結合している原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^4$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成するか、

または、代替的に、 $R^{g2}$  及び  $R^{h2}$  は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環であって、必要に応じて 1 以上の  $R^4$  基によって置換されたヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール環を形成し、

10

$R^4$  は、それぞれ独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキル -  $NR^{4a}$  -  $C_{1-6}$  アルキレン、 $C_{1-6}$  アルキル - O -  $C_{1-6}$  アルキレン、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリール、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルバミル、ジ(  $C_{1-6}$  アルキル )カルバミル、カルボキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル、ジ(  $C_{1-6}$  アルキル )アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(  $C_{1-6}$  アルキル )アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(  $C_{1-6}$  アルキル )アミノカルボニルアミノから選択され、前述の  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル -  $NR^{4a}$  -  $C_{1-6}$  アルキレン、 $C_{1-6}$  アルキル - O -  $C_{1-6}$  アルキレン、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールがそれぞれ、必要に応じて、ハロ、シアノ、ニトロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  - ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  ハロアルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルバミル、ジ(  $C_{1-6}$  アルキル )カルバミル、カルボキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル、ジ(  $C_{1-6}$  アルキル )アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(  $C_{1-6}$  アルキル )アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルアミノ、ジ(  $C_{1-6}$  アルキル )アミノカルボニルアミノ、及び  $C_{3-10}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル、 $C_{2-10}$  ヘテロシクロアルキル -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択される 1 以上の基によって置換され、

20

30

40

$R^{4a}$  は、それぞれ独立して、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択されるが、

ただし、上述した基(例えば、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 $C_{1-6}$  - ア

50

ルキル -  $\text{NR}^{4a} - \text{C}_{1-6}$  アルキレン、ヒドロキシ、カルバミル、カルボキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ( $\text{C}_{1-6}$  アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ( $\text{C}_{1-6}$  アルキル)アミノカルボニルアミノ)のうちのいずれかの窒素原子、硫黄原子又は酸素原子に直接結合している水素原子はそれぞれ、保護基によって置換される。

【0072】

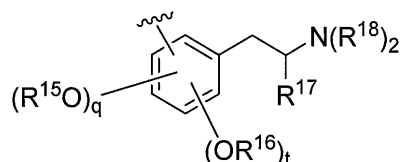
一部の実施形態において、 $\text{Ar}^1$  は、実施形態(a)のように定義される。

【0073】

一部の実施形態において、 $\text{Ar}^1$  は、

【0074】

【化9】



【0075】

であり、

式中、

$q$  は0又は1であり、

$t$  は0又は1であり、

$\text{R}^{15}$  及び  $\text{R}^{16}$  は、それぞれ独立して、酸に不安定な保護基であり、

$\text{R}^{17}$  は、水素及び  $\text{C}(\text{O})_2 \text{R}^{19}$  から選択され、

それぞれの発生において、 $\text{R}^{18}$  は、独立して、水素及び  $t$ -ブトキシカルボニルから選択され、

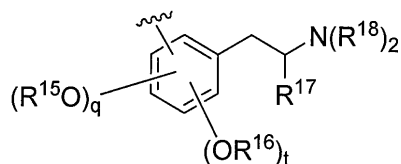
$\text{R}^{19}$  は、水素、メチル及び  $t$ -ブチルから選択される。

【0076】

一部の実施形態において、 $\text{Ar}^1$  は、

【0077】

【化10】



【0078】

であり、

式中、

$q$  は0又は1であり、

$t$  は0又は1であり、

$\text{R}^{15}$  及び  $\text{R}^{16}$  は、それぞれ独立して、アルコキシであり、

$\text{R}^{17}$  は、水素及び  $\text{C}(\text{O})_2 \text{R}^{19}$  から選択され、

それぞれの発生において、 $\text{R}^{18}$  は、独立して、水素及び  $t$ -ブトキシカルボニルから選択され、

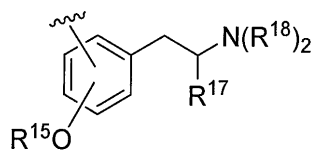
$\text{R}^{19}$  は、水素、メチル及び  $t$ -ブチルから選択される。

【0079】

フェニル環が 1 以上の懸垂置換基(dangling substituent)を示す、すべての例において、特定の置換基が、フェニル環のいずれかの適切な炭素に結合し得ることを意味するものとする。これは、結合の懸垂点(dangling point)にも該当するものとする。例えば、次に示す構造

【 0 0 8 0 】

【 化 1 1 】



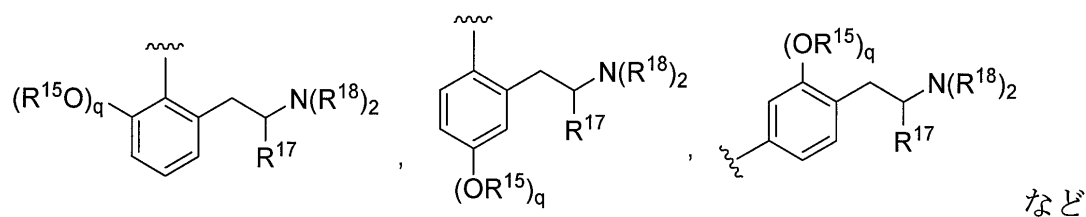
10

【 0 0 8 1 】

であって、次に示す構造を少なくとも含むものとする。

【 0 0 8 2 】

【 化 1 2 】



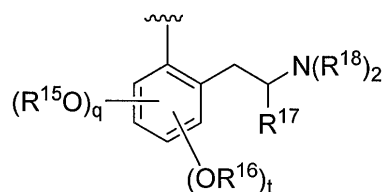
20

【 0 0 8 3 】

一部の実施形態において、 $Ar^1$  は、

【 0 0 8 4 】

【 化 1 3 】



30

【 0 0 8 5 】

であり、

式中、

$q$  は 0 又は 1 であり、

$t$  は 0 又は 1 であり、

$R^{15}$  及び  $R^{16}$  は、それぞれ独立して、酸に不安定な保護基であり、

$R^{17}$  は、水素及び  $C(O)_2R^{19}$  から選択され、

それぞれの発生において、 $R^{18}$  は、独立して、水素及び  $t$ -ブトキシカルボニルから  
選択され、

40

$R^{19}$  は、水素、メチル及び  $t$ -ブチルから選択される。

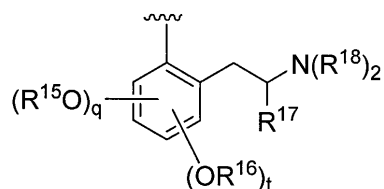
【 0 0 8 6 】

一部の実施形態において、 $Ar^1$  は、

【 0 0 8 7 】



## 【化 1 4】



## 【 0 0 8 8 】

であり、

式中、

q は 0 又は 1 であり、

t は 0 又は 1 であり、

R<sup>15</sup> 及び R<sup>16</sup> は、それぞれ独立して、アルコキシメチルであり、

R<sup>17</sup> は、水素及び C(O)<sub>2</sub>R<sup>19</sup> から選択され、

それぞれの発生において、R<sup>18</sup> は、独立して、水素及び t - ブトキシカルボニルから選択され、

R<sup>19</sup> は、水素、メチル及び t - ブチルから選択される。

10

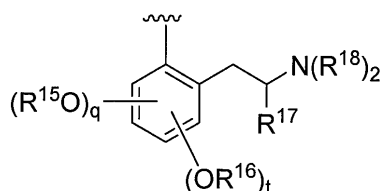
## 【 0 0 8 9 】

一部の実施形態において、Ar<sup>1</sup> は、

## 【 0 0 9 0 】

20

## 【化 1 5】



## 【 0 0 9 1 】

であり、

式中、

q は 0 又は 1 であり、

t は 0 又は 1 であり、

R<sup>15</sup> 及び R<sup>16</sup> は、それぞれ独立して、ベンジルオキシメチル、エトキシメチル、メトキシエトキシメチル、及びメトキシメチルから選択され、

R<sup>17</sup> は、水素及び C(O)<sub>2</sub>R<sup>19</sup> から選択され、

それぞれの発生において、R<sup>18</sup> は、独立して、水素及び t - ブトキシカルボニルから選択され、

R<sup>19</sup> は、水素、メチル及び t - ブチルから選択される。

30

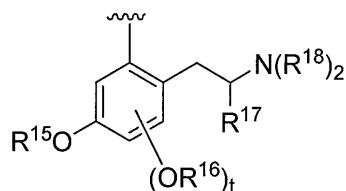
## 【 0 0 9 2 】

一部の実施形態において、Ar<sup>1</sup> は、

40

## 【 0 0 9 3 】

## 【化 1 6】



## 【 0 0 9 4 】

であり、

50

式中、

t は 0 又は 1 であり、

$R^{15}$  及び  $R^{16}$  は、それぞれ独立して、アルコキシメチルであり、

$R^{17}$  は、水素及び  $C(O)_2 R^{19}$  から選択され、

それぞれの発生において、 $R^{18}$  は、独立して、水素及び t - ブトキシカルボニルから選択され、

$R^{19}$  は、水素、メチル及び t - ブチルから選択される。

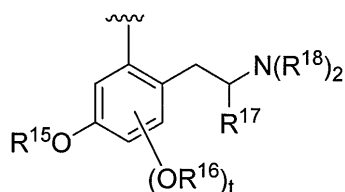
【0095】

一部の実施形態において、 $Ar^1$  は、

【0096】

10

【化17】



【0097】

であり、

式中、

20

t は 0 又は 1 であり、

$R^{15}$  及び  $R^{16}$  は、それぞれ独立して、ベンジルオキシメチル、エトキシメチル、メトキシエトキシメチル、及びメトキシメチルから選択され、

$R^{17}$  は、水素及び  $C(O)_2 R^{19}$  から選択され、

それぞれの発生において、 $R^{18}$  は、独立して、水素及び t - ブトキシカルボニルから選択され、

$R^{19}$  は、水素、メチル及び t - ブチルから選択される。

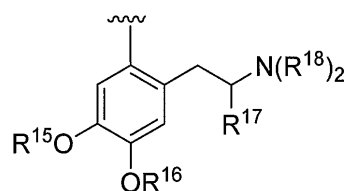
【0098】

一部の実施形態において、 $Ar^1$  は、

【0099】

30

【化18】



【0100】

であり、

式中、

40

$R^{15}$  及び  $R^{16}$  は、それぞれ独立して、酸に不安定な保護基であり、

$R^{17}$  は、水素及び  $C(O)_2 R^{19}$  から選択され、

それぞれの発生において、 $R^{18}$  は、独立して、水素及び t - ブトキシカルボニルから選択され、

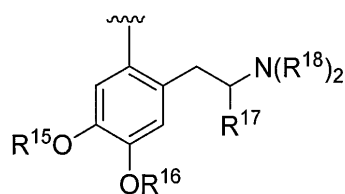
$R^{19}$  は、水素、メチル及び t - ブチルから選択される。

【0101】

一部の実施形態において、 $Ar^1$  は、

【0102】

## 【化 19】



## 【0103】

であり、

式中、

$R^{15}$  及び  $R^{16}$  は、それぞれ独立して、アルコキシメチルであり、

$R^{17}$  は、水素及び  $C(O)_2 R^{19}$  から選択され、

それぞれの発生において、 $R^{18}$  は、独立して、水素及び *t*-ブトキシカルボニルから選択され、

$R^{19}$  は、水素、メチル及び *t*-ブチルから選択される。

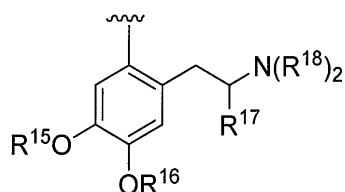
10

## 【0104】

一部の実施形態において、 $Ar^1$  は、

## 【0105】

## 【化 20】



20

## 【0106】

であり、

式中、

$R^{15}$  及び  $R^{16}$  は、それぞれ独立して、ベンジルオキシメチル、エトキシメチル、メトキシエトキシメチル、及びメトキシメチルから選択され、

$R^{17}$  は、水素及び  $C(O)_2 R^{19}$  から選択され、

それぞれの発生において、 $R^{18}$  は、独立して、水素及び *t*-ブトキシカルボニルから選択され、

$R^{19}$  は、水素、メチル及び *t*-ブチルから選択される。

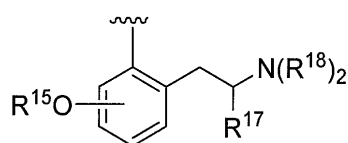
30

## 【0107】

一部の実施形態において、 $Ar^1$  は、

## 【0108】

## 【化 21】



40

## 【0109】

であり、

式中、

$R^{15}$  は、酸に不安定な保護基であり、

$R^{17}$  は、水素及び  $C(O)_2 R^{19}$  から選択され、

それぞれの発生において、 $R^{18}$  は、独立して、水素及び *t*-ブトキシカルボニルから選択され、

50

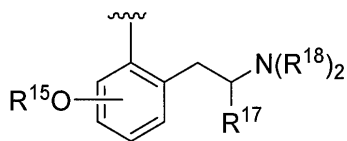
$R^{19}$  は、水素、メチル及び *t*-ブチルから選択される。

【0110】

一部の実施形態において、 $Ar^1$  は、

【0111】

【化22】



10

【0112】

であり、

式中、

$R^{15}$  はアルコキシメチルであり、

$R^{17}$  は、水素及び  $C(O)_2R^{19}$  から選択され、

それぞれの発生において、 $R^{18}$  は、独立して、水素及び *t*-ブトキシカルボニルから選択され、

$R^{19}$  は、水素、メチル及び *t*-ブチルから選択される。

【0113】

一部の実施形態において、 $R^{15}$  及び  $R^{16}$  はアルコキシである。

20

【0114】

一部の実施形態において、 $R^{15}$  及び  $R^{16}$  はエトキシメチルである。

【0115】

一部の実施形態において、 $R^{15}$  はエトキシメチルである。

【0116】

非常に穏やかな酸化プロトコルは、酸に不安定な広範囲のヒドロキシル保護基と適合性がある。ヒドロキシル保護基は、穏やかな条件下で容易に切断され、例えば、放射性トレーサ化合物を提供することができる。一般に、最終生成物の結晶度が所望されるため、 $R^{15}$  及び  $R^{16}$  の親油性の実施形態は、一般に、回避される必要がある。

【0117】

30

一部の実施形態において、 $Ar^2$  は、実施形態 (a) のように定義される。

【0118】

一部の実施形態において、 $Ar^2$  は、1、2、3、4又は5個の  $C_{1-6}$  アルコキシ基によって置換されたアリールである。

【0119】

一部の実施形態において、 $Ar^2$  は、1、2、3、4又は5個のメトキシ基によって置換されたアリールである。

【0120】

一部の実施形態において、 $Ar^2$  は、1又は2個の  $C_{1-6}$  アルコキシ基によって置換されたアリールである。

40

【0121】

一部の実施形態において、 $Ar^2$  は、1又は2個のメトキシ基によって置換されたアリールである。

【0122】

一部の実施形態において、 $Ar^2$  は、1個の  $C_{1-6}$  アルコキシ基によって置換されたアリールである。

【0123】

一部の実施形態において、 $Ar^2$  は、1個のメトキシ基によって置換されたアリールである。

【0124】

50

一部の実施形態において、 $Ar^2$  は、1、2、3、4又は5個の $C_{1-6}$ アルコキシ基によって置換されたフェニルである。

【0125】

一部の実施形態において、 $Ar^2$  は、1、2、3、4又は5個のメトキシ基によって置換されたフェニルである。

【0126】

一部の実施形態において、 $Ar^2$  は、1又は2個の $C_{1-6}$ アルコキシ基によって置換されたフェニルである。

【0127】

一部の実施形態において、 $Ar^2$  は、1又は2個のメトキシ基によって置換されたフェニルである。

【0128】

一部の実施形態において、 $Ar^2$  は、1個の $C_{1-6}$ アルコキシ基によって置換されたフェニルである。

【0129】

一部の実施形態において、 $Ar^2$  は、1個のメトキシ基によって置換されたフェニルである。

【0130】

一部の実施形態において、 $Ar^2$  は、p-メトキシフェニルである。

【0131】

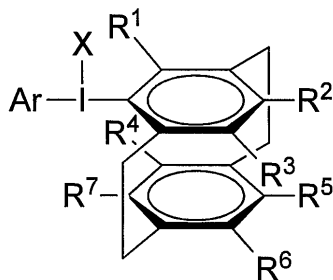
一部の実施形態において、 $Ar^2$  は、3,4-ジメトキシフェニルである。

【0132】

一部の実施形態において、 $Ar^2$  は、次に示す式(1)

【0133】

【化23】

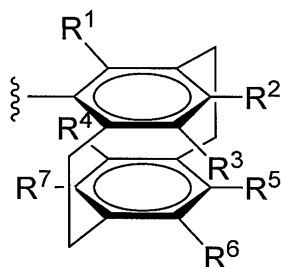


【0134】

であるか、又は、

【0135】

【化24】



【0136】

であり、

式中、

$R^1$  は、水素、若しくは 0 未満のハメット  $p$  値を有する置換基であり、

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  は、独立して、H、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、ヒドロキシル、アミノ、アミノアルキル、 $(CH_2)_n N(CH_2)_m$ 、 $-SR^8$ 、 $-SOR^8$ 、ハロ、 $SO_2 R^8$ 、 $(CH_2)_n OR^8$ 、 $C(=O)NR^8 R^9$ 、 $SO_2 NR^8 R^9$ 、 $NR^8 SO_2 R^9$ 、 $COOR^8$ 、 $NR^8 C(=O)R^9$ 、 $NR^8 C(=O)NR^9$ 、 $SO_2 R^8$ 、 $(CH_2)_n C(=O)NR^8 R^9$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^8 R^9$ 、 $(CH_2)_n NR^8 SO_2 R^9$ 、 $(CH_2)_n COOR^8$ 、 $(CH_2)_n NR^8 C(=O)R^9$ 、 $(CH_2)_n NR^8 C(=O)NR^9$ 、アルコキシ、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリー

10

ル、置換若しくは非置換ヘテロアリール、及び  $(L)_p - Z$  からなる群より選択されるか、又は、1 以上の  $R^2$  及び  $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^7$ 、並びに  $R^5$  及び  $R^6$  は、一緒になって、縮合シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール若しくはヘテロアリール環系を形成し、

$m$ 、 $n$  及び  $p$  は、それぞれ独立して、0 ~ 10 の整数であり、

$R^8$  及び  $R^9$  は、それぞれ独立して、H、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、及び置換若しくは非置換ヘテロアリールから選択され、

$L$  はリンカーであり、

20

$Z$  は固体支持体である。

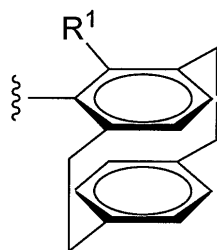
#### 【0137】

シクロファン部分のアリール環は、置換されるか又は置換されていなくてもよい。一部の実施形態において、 $R^1$  は、 $-(C_1 - C_{10})$  アルキル、 $-(C_1 - C_{10})$  ハロアルキル、 $(C_2 - C_{10})$  アルケニル、 $(C_2 - C_{10})$  アルキニル、 $-O-(C_1 - C_{10})$  アルキル、 $-C(O)-O-(C_1 - C_{10})$  アルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群より選択される。例えば、 $R^1$  は、 $-O-(C_1 - C_{10})$  アルキル（例えば、 $OCH_3$ ）であってもよい。一部の実施形態において、 $R^2$  は、 $-O-(C_1 - C_{10})$  アルキル（例えば、 $OCH_3$ ）である。例えば、次に示すものから式 (1) の化合物を選択することができる。

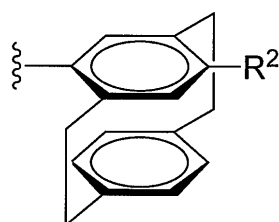
30

#### 【0138】

#### 【化25】



及び



40

#### 【0139】

一部の実施形態において、 $R^1$  はメトキシである。

50

## 【 0 1 4 0 】

一部の実施形態において、1以上の $R^2 \sim R^7$ は $(L)_p - Z$ である。L及びZは、互いに共有結合され得るか又は非共有結合され得る。

## 【 0 1 4 1 】

一部の実施形態において、 $Ar^2$ は、その全体において参照により本明細書に援用される、米国特許出願公開第2011/0190505号のいずれかのシクロファンである。

## 【 0 1 4 2 】

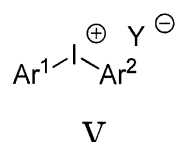
一部の実施形態において、 $Ar^1$ は、実施形態(a)のように定義され、 $Ar^2$ は、上述した特定の実施形態のうちの一つである。

## 【 0 1 4 3 】

一部の実施形態において、この方法は、式IIIの化合物をイオン交換に供して、次に示す式Vの化合物を形成することを更に含む。

## 【 0 1 4 4 】

## 【 化 2 6 】



10

20

## 【 0 1 4 5 】

式中、Yは、Xと異なる対イオンである。

## 【 0 1 4 6 】

一部の実施形態において、Yは、弱い配位アニオン（すなわち、ヨウ素を弱くしか配位しないアニオン）である。例えば、Yは、強酸の共役塩基、例えば、共役酸 $(H - Y)$ の $pK_a$ が約1未満であるいずれかのアニオンであってもよい。例えば、Yは、トリフレート、メシレート、ノナフレート、ヘキサフレート、トルエンスルホネート（トシレート）、ニトロフェニルスルホネート（ノシレート）、プロモフェニルスルホネート（プロシレート）、ペルフルオロアルキルスルホネート（例えば、ペルフルオロ $C_{2-10}$ アルキルスルホネート）、テトラフェニルボレート、ヘキサフルオロホスフェート、トリフルオロアセテート、ペルフルオロアルキルカルボキシレート、テトラフルオロボレート、過塩素酸塩、ヘキサフルオロスチベート(hexafluorostibate)、ヘキサクロロスチベート(hexachlorostibate)、塩化物、臭化物又はヨウ化物であってもよい。一部の実施形態において、酢酸塩又は安息香酸塩などのわずかに塩基性の脱離基を用いることができる。

30

## 【 0 1 4 7 】

一部の実施形態において、イオン交換は、ヘキサフルオロホスフェート(hexafluorophosphate)イオンの水溶液によって式IIIの化合物を処理することを含み、Yは $PF_6^-$ である。

## 【 0 1 4 8 】

一部の実施形態において、イオン交換は、ヘキサフルオロリン酸ナトリウム(sodium hexafluorophosphate)イオンの水溶液によって式IIIの化合物を処理することを含み、Yは $PF_6^-$ である。

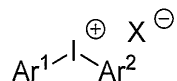
40

## 【 0 1 4 9 】

本出願は、次に示す式IIIの化合物を形成する方法であって、

## 【 0 1 5 0 】

【化 2 7】



III

【0 1 5 1】

この方法は、

(a) 次に示す式 I I の化合物を、

10

【0 1 5 2】

【化 2 8】



II

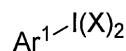
【0 1 5 3】

添加酸のない状態で、2 を超える当量の  $(\text{R}^1)_3\text{Si}-\text{X}$ 、及び 2 未満の当量の、(1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1, 4 - ジアゾニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン) ビス (テトラフルオロボレート)、又は (1 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 4 - ジアゾニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン) ビス (テトラフルオロボレート) によって処理して、次に示す式 I の化合物を形成することと、

20

【0 1 5 4】

【化 2 9】



I

【0 1 5 5】

30

(b) 触媒の存在下で、式 I の化合物を  $\text{Ar}^2\text{BF}_4\text{M}^2$  と反応させて、式 I I I の化合物を形成することと、を含み、

X は、それぞれ独立して、配位子であり、X の共役酸である HX は、5 以下の  $\text{pK}_a$  を有し、

$\text{Ar}^1$  は、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、 $\text{Ar}^1$  は、保護されていないプロトン性基を有さず、

$\text{Ar}^2$  は、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、

$\text{R}^1$  は、それぞれ独立して、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルであり、

$\text{M}^2$  はカチオンである。

40

【0 1 5 6】

一部の実施形態において、この方法は、(1 - クロロメチル - 4 - フルオロ - 1, 4 - ジアゾニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン) ビス (テトラフルオロボレート) を利用し、 $(\text{R}^1)_3\text{Si}-\text{X}$  は、 $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$  である。

【0 1 5 7】

一部の実施形態において、工程 (a) 及び (b) は、単一ポットで行われる。

【0 1 5 8】

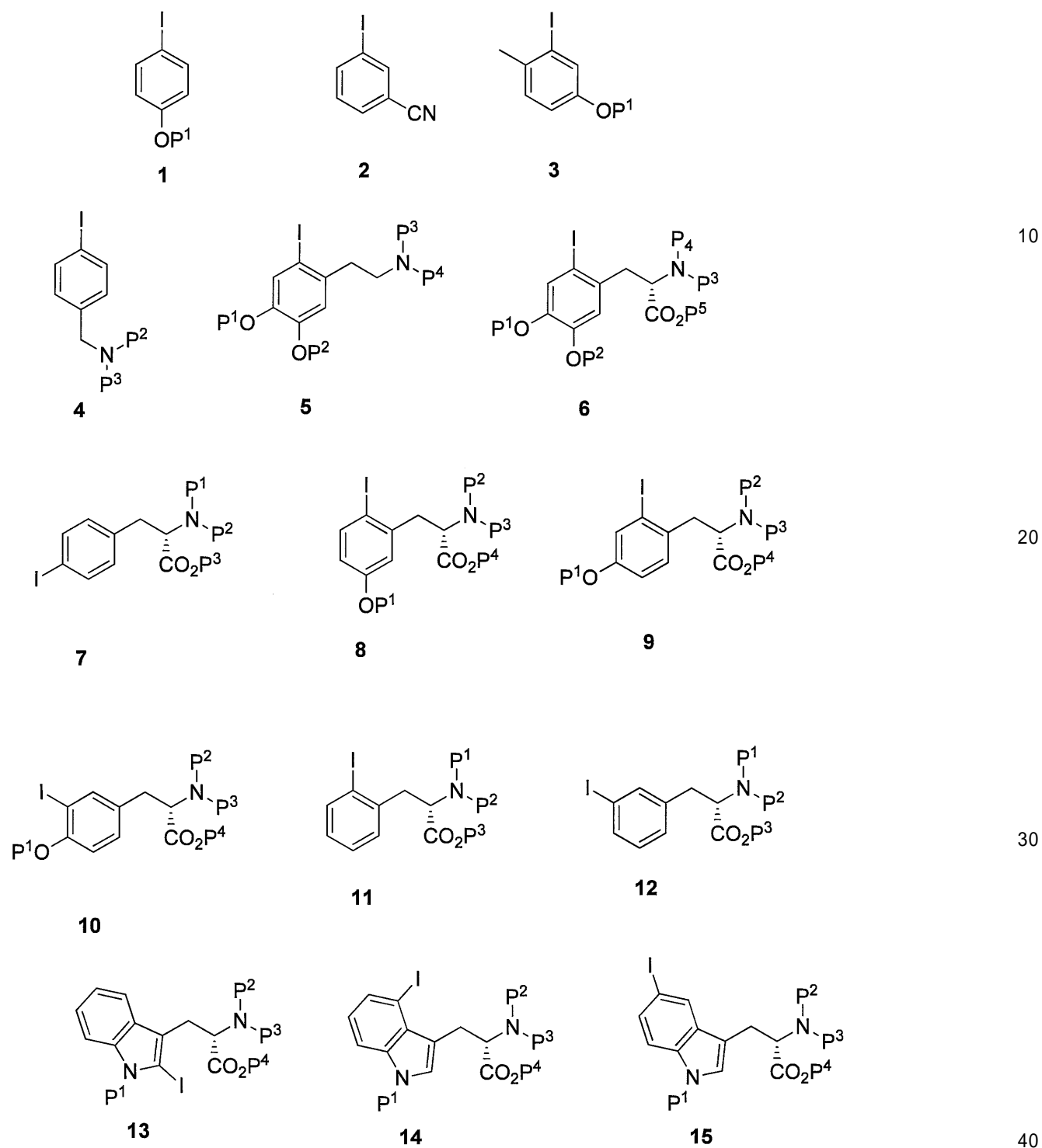
一部の実施形態において、本出願は、式 I I の化合物、及び式 I I の化合物を利用する方法 (例えば、式 I、I I I、V 又は V I の化合物を製造する方法) を提供し、式 I I の化合物は、次に示すもののうちのいずれから選択される。

【0 1 5 9】

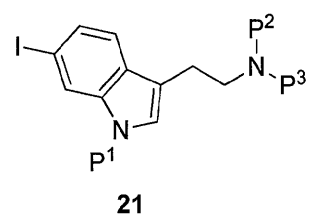
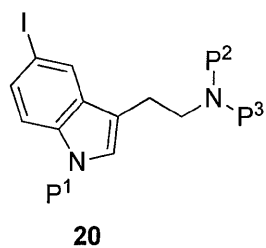
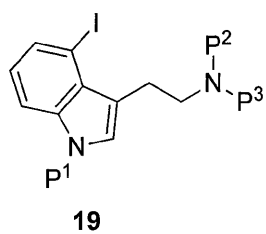
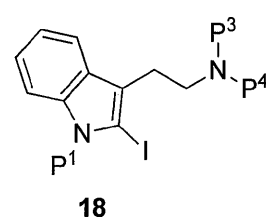
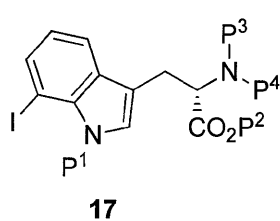
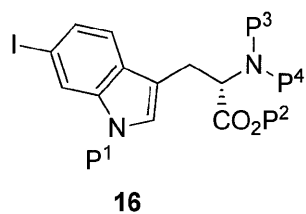
50



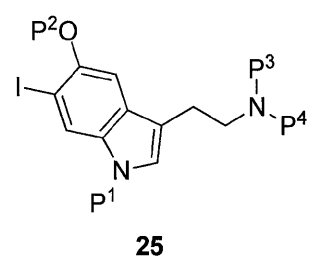
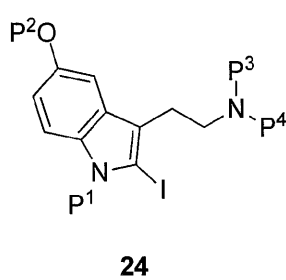
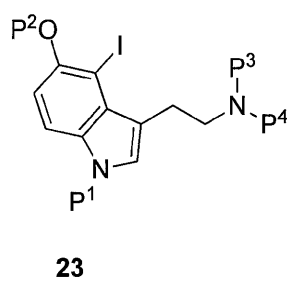
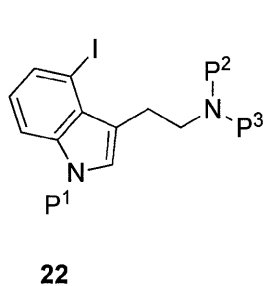
【化 3 0 A】



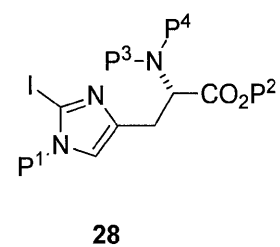
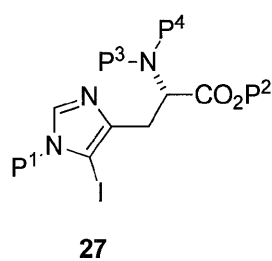
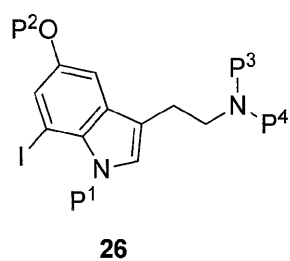
【化 3 0 B】



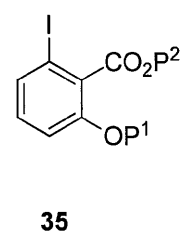
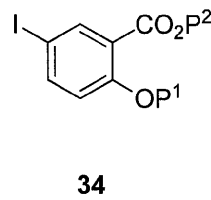
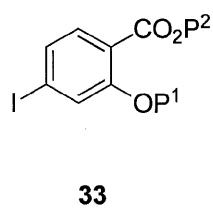
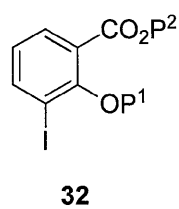
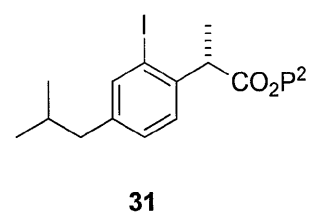
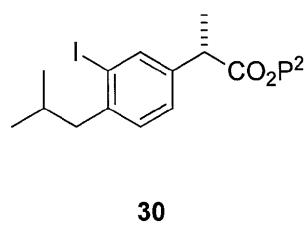
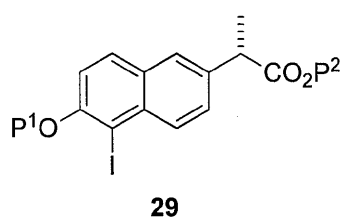
10



20

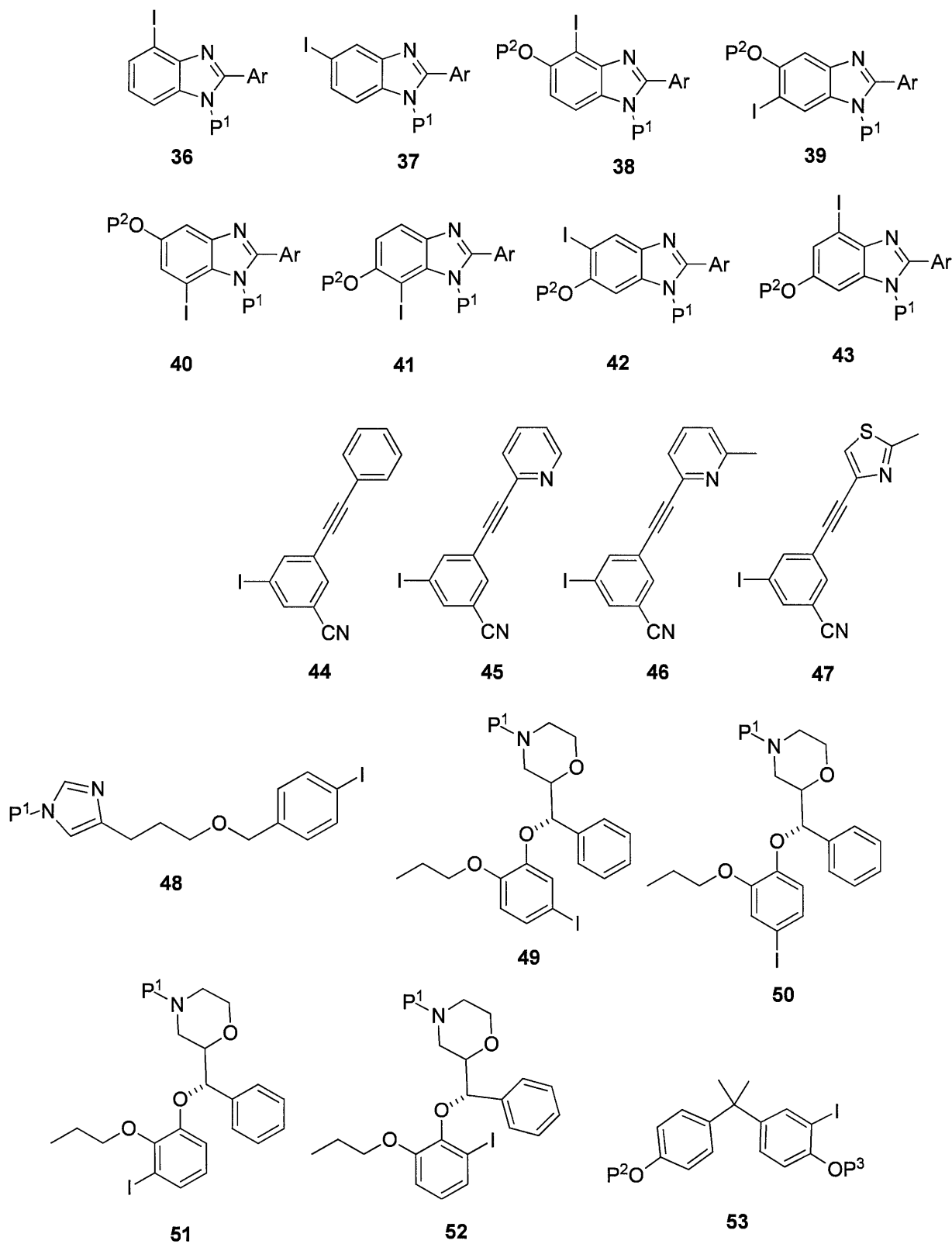


30

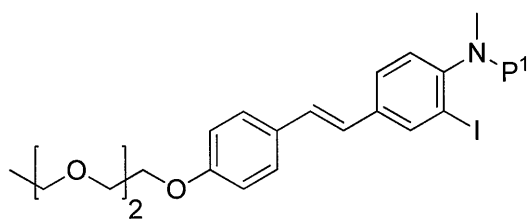


40

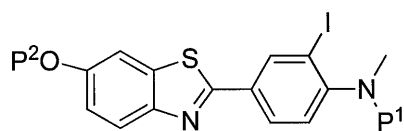
【化 3 0 C】



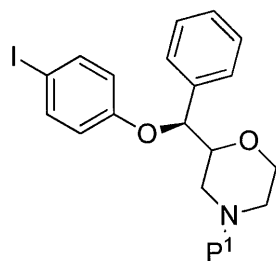
【化 3 0 D】



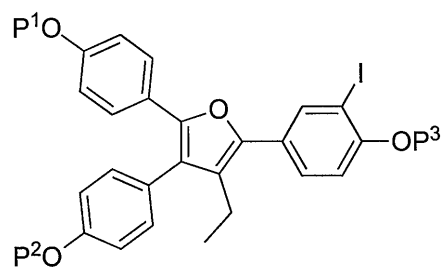
54



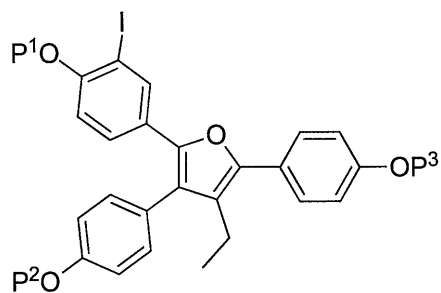
55



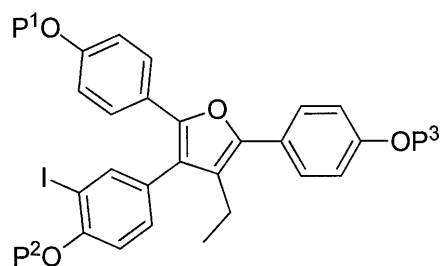
56



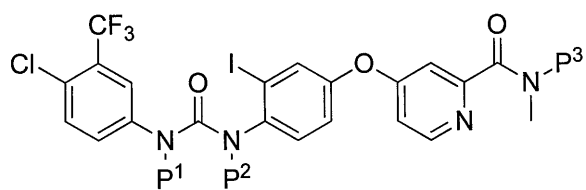
57



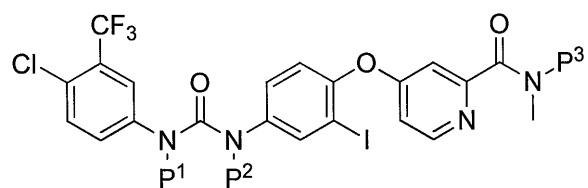
58



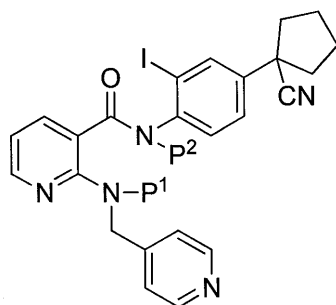
59



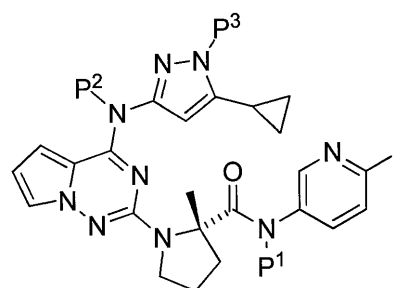
60



61



62



63

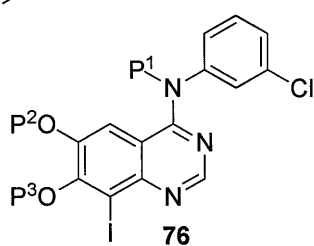
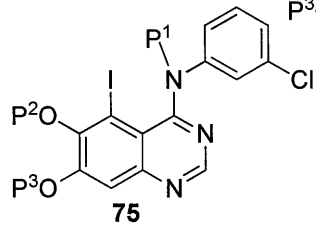
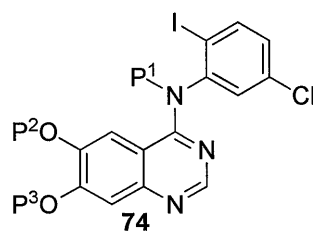
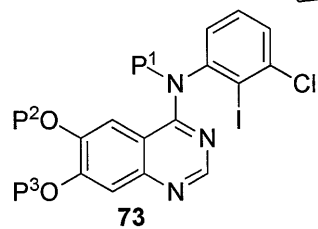
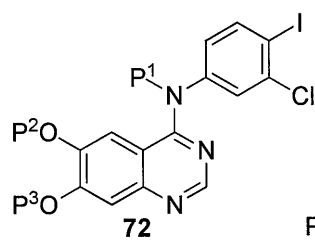
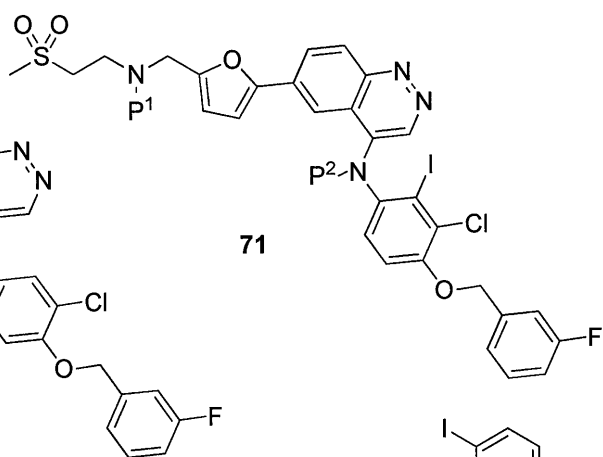
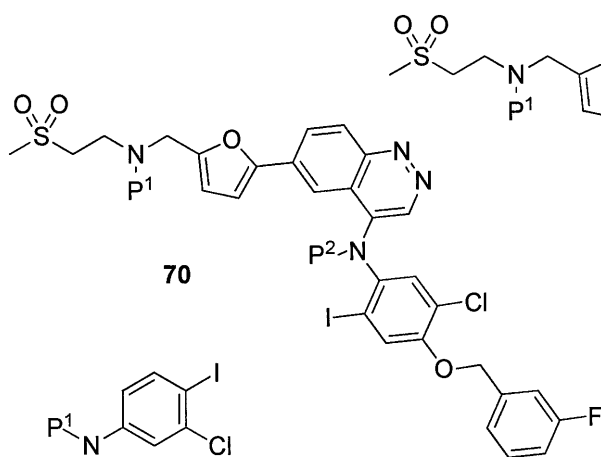
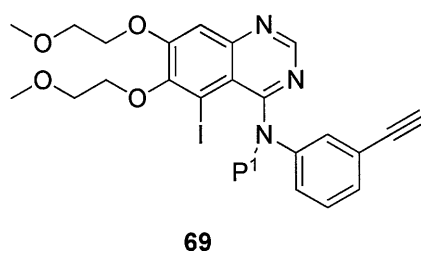
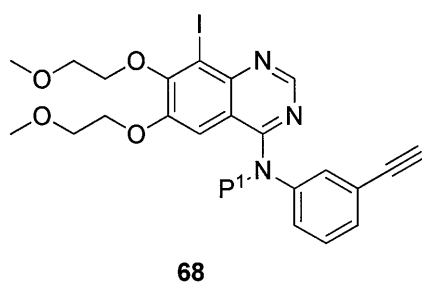
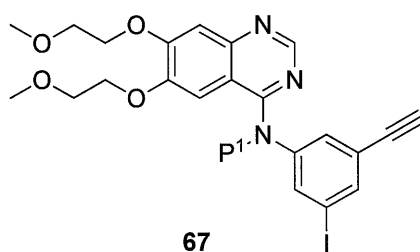
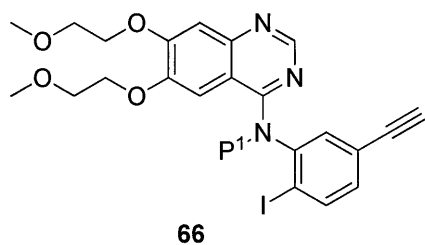
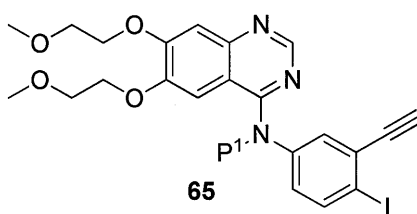
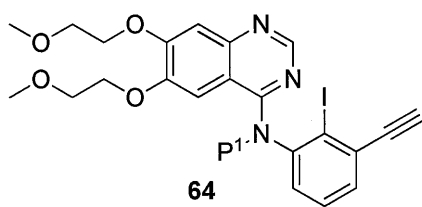
10

20

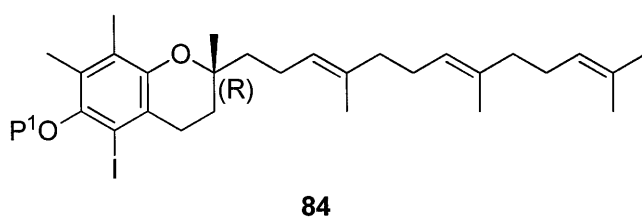
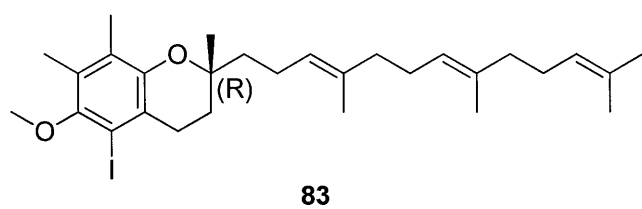
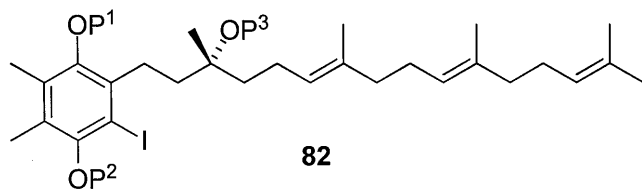
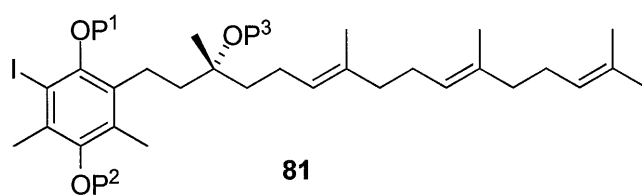
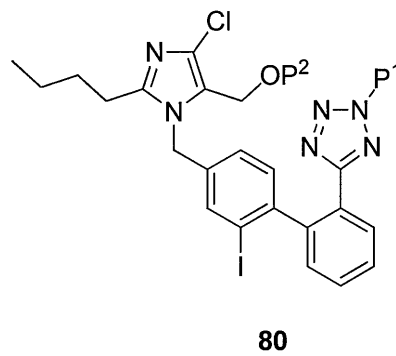
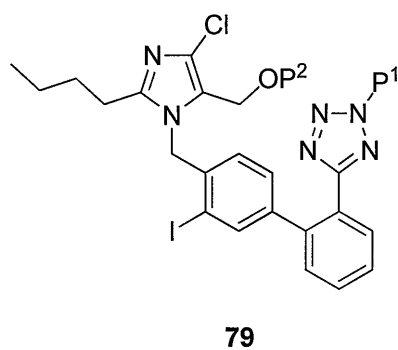
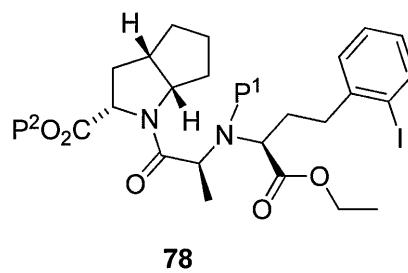
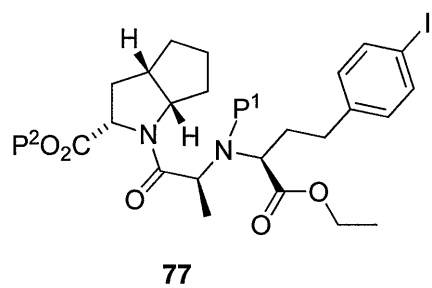
30

40

## 【化 3 0 E】



【化 3 0 F】



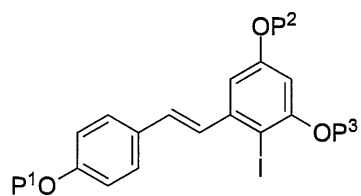
10

20

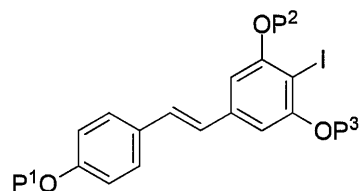
30

40

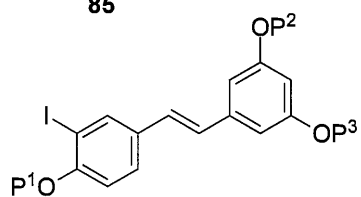
【化 3 0 G】



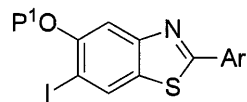
85



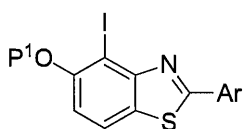
86



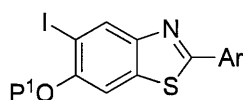
87



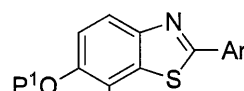
88



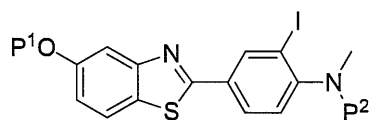
89



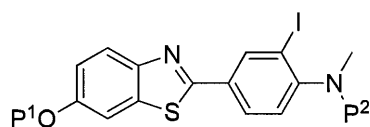
90



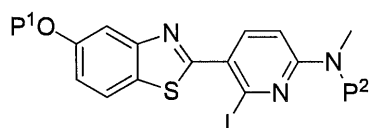
91



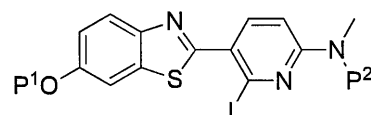
92



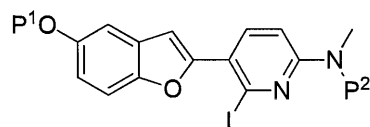
93



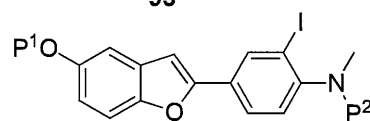
94



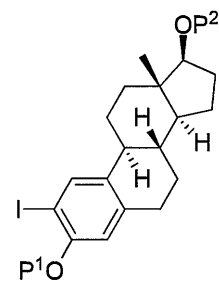
95



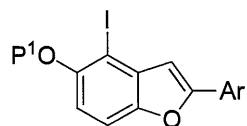
96



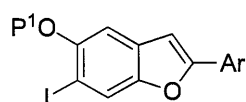
97



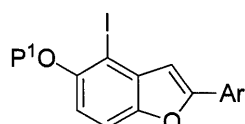
98



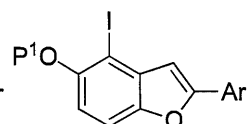
99



100



101



102

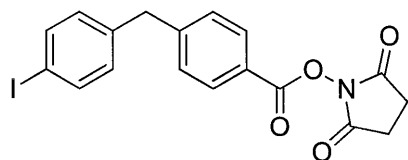
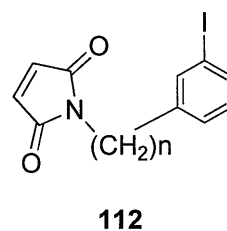
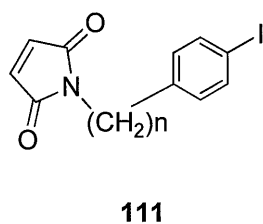
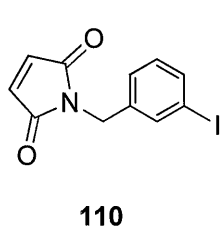
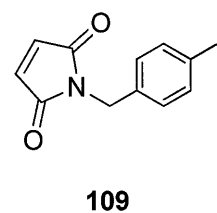
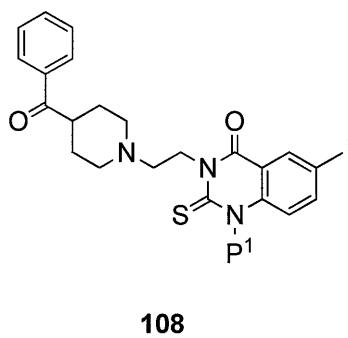
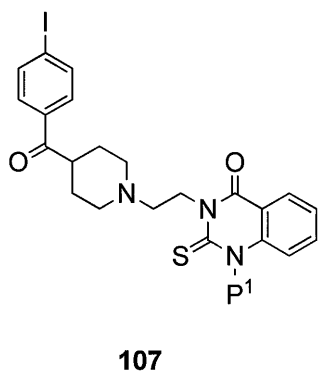
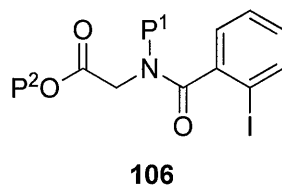
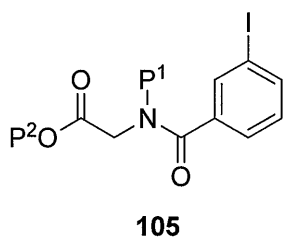
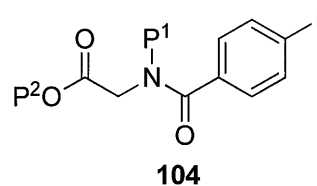
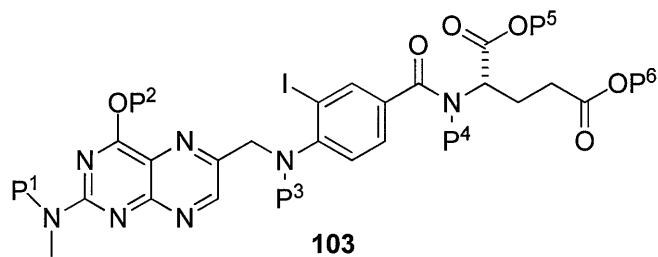
10

20

30

40

## 【化 3 0 H】



## 【 0 1 6 0 】

式中、Arは、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、Arは、保護されていないプロトン性基を有さず、P<sup>1</sup>、P<sup>2</sup>、P<sup>3</sup>、P<sup>4</sup>、P<sup>5</sup>及びP<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、保護基である。一部の実施形態において、Xはそれぞれ酢酸塩である。

## 【 0 1 6 1 】

特定の好適な実施形態において、式IIの化合物は、化合物109～113からなる群より選択される。好適な一実施形態において、式IIの化合物は化合物109である。別の好適な実施形態において、式IIの化合物は化合物113である。

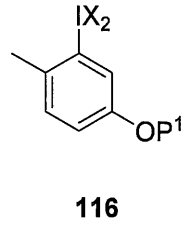
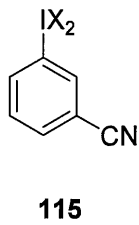
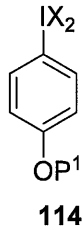


## 【 0 1 6 2 】

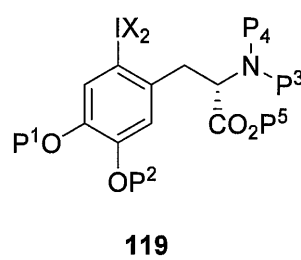
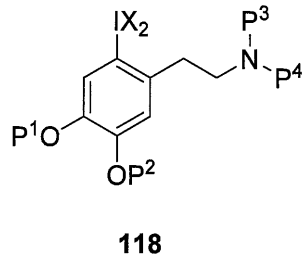
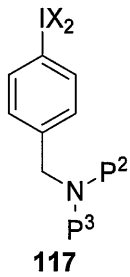
一部の実施形態において、本出願は、式 I の化合物、又は式 I の化合物を利用する方法（例えば、式 I の化合物から出発する式 I I I、V 若しくは V I の化合物を製造する方法、又は式 I の化合物を製造する方法）を提供し、式 I の化合物は、次に示すもののうちのいずれから選択される。

## 【 0 1 6 3 】

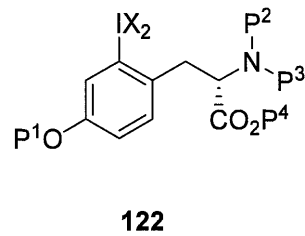
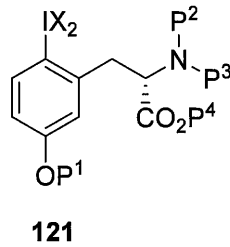
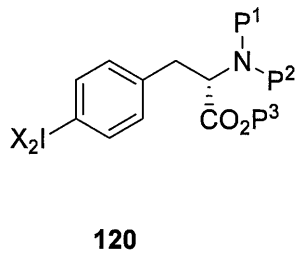
## 【 化 3 1 A 】



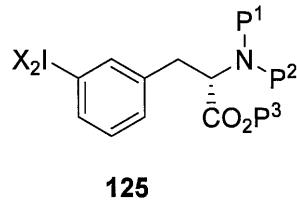
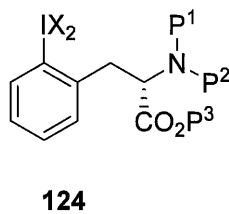
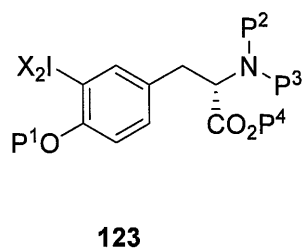
10



20



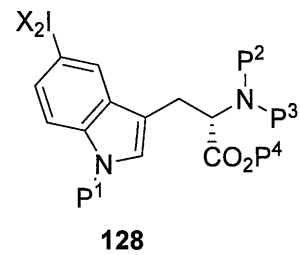
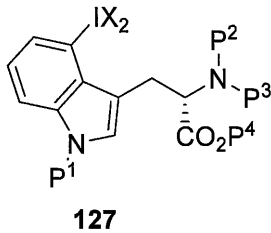
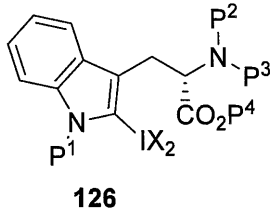
30



123

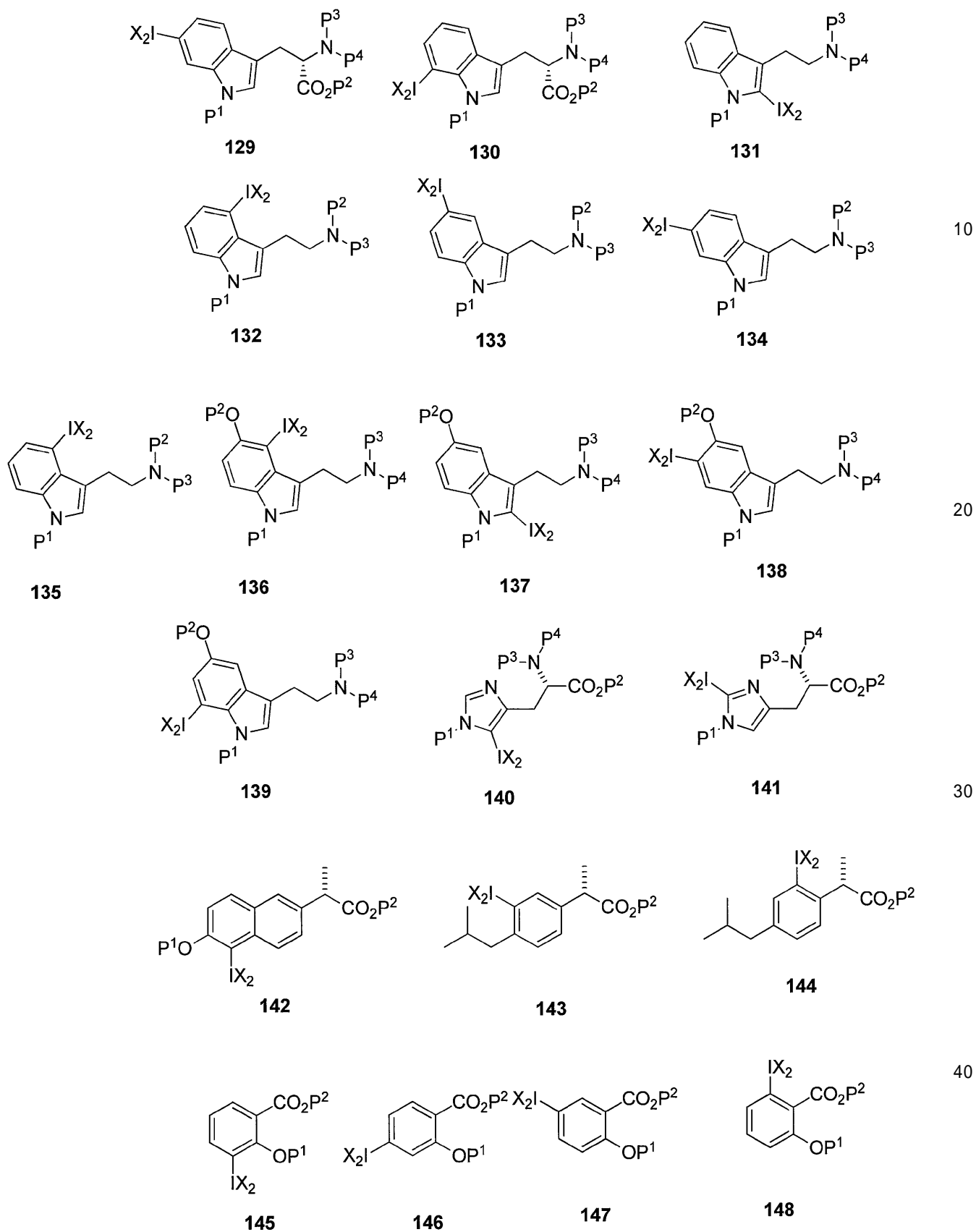
124

125

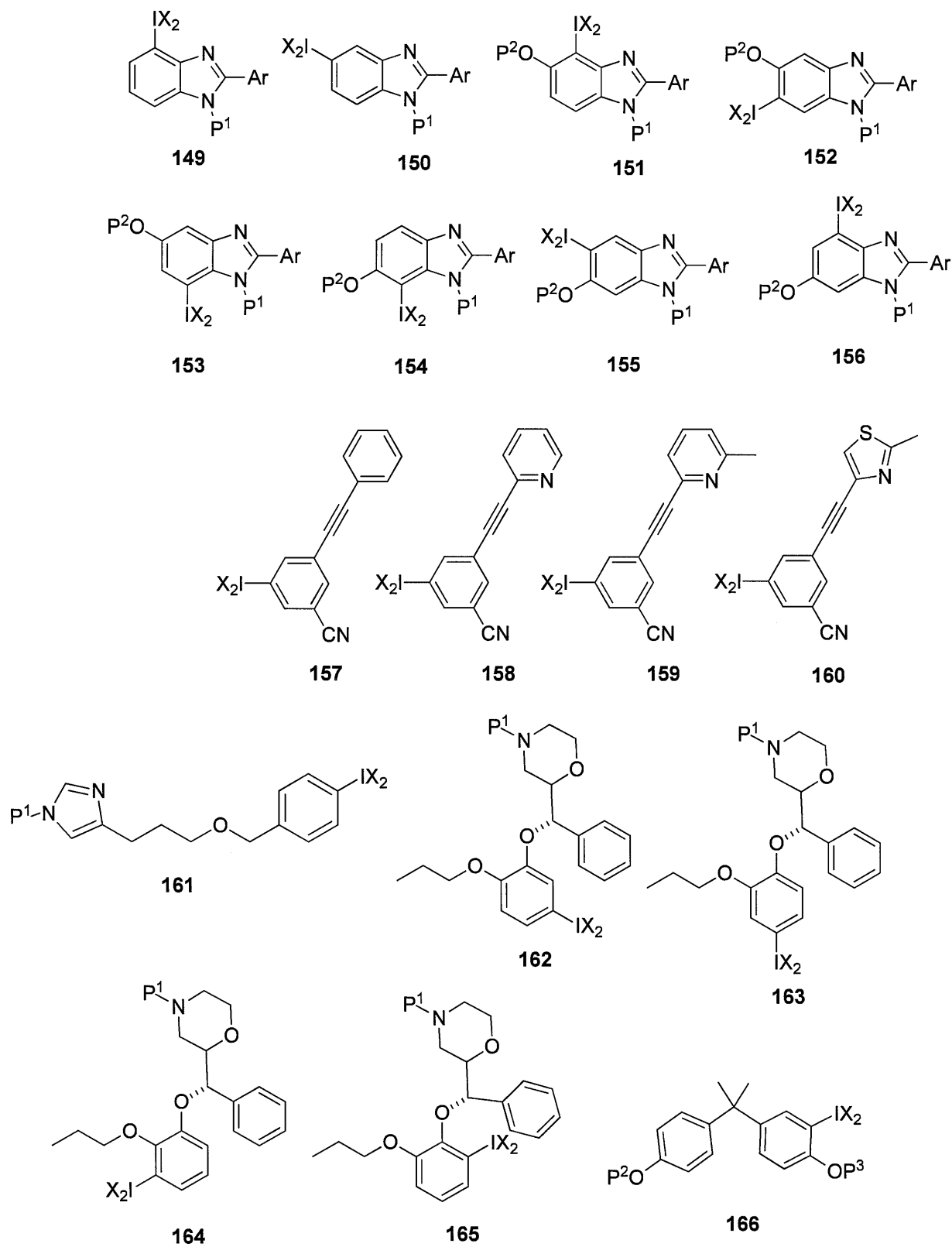


40

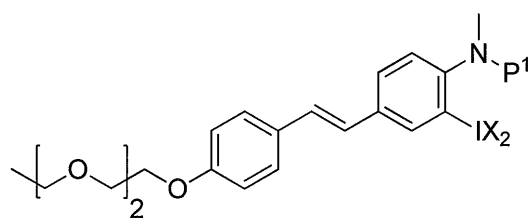
## 【化 3 1 B】



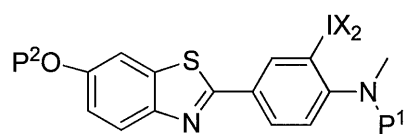
## 【化 3 1 C】



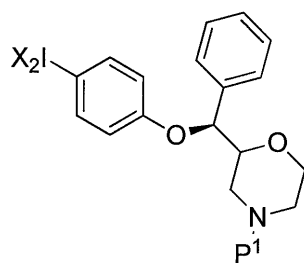
## 【化 3 1 D】



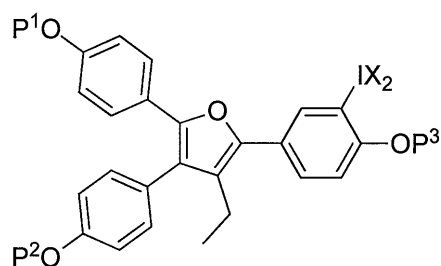
167



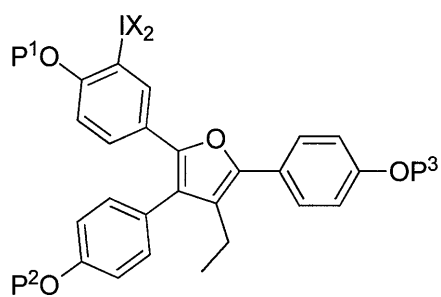
168



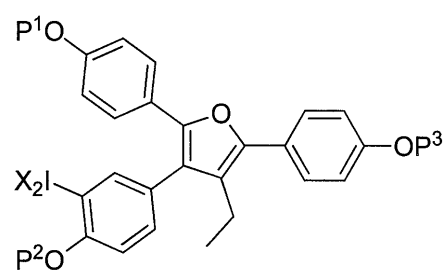
169



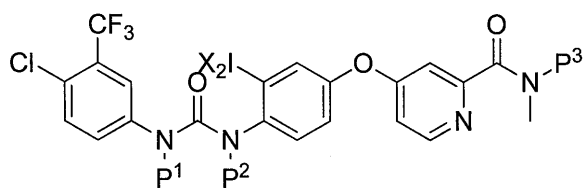
170



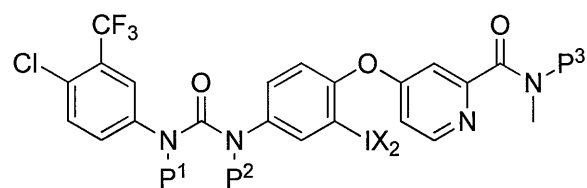
171



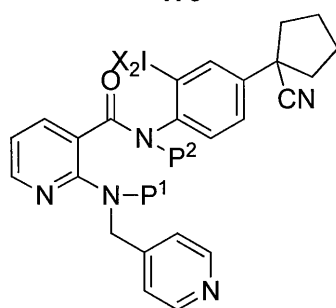
172



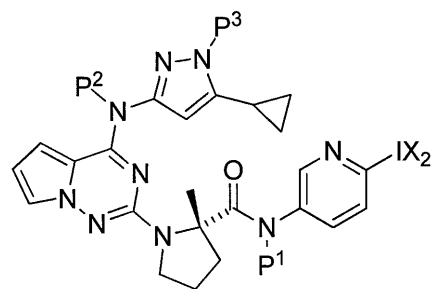
173



174



175



176

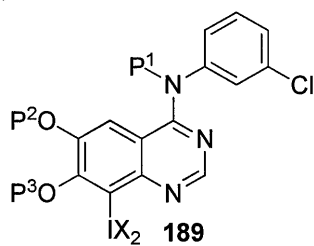
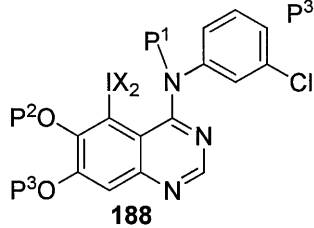
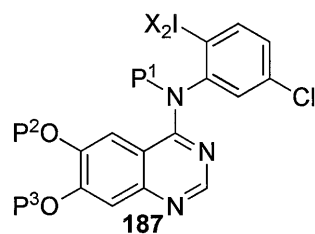
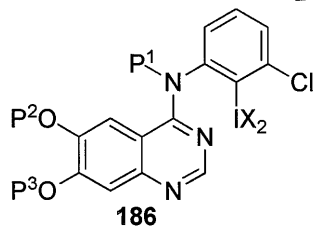
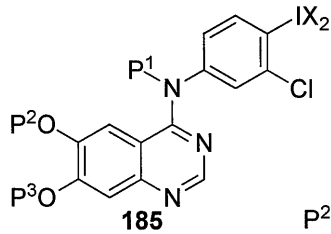
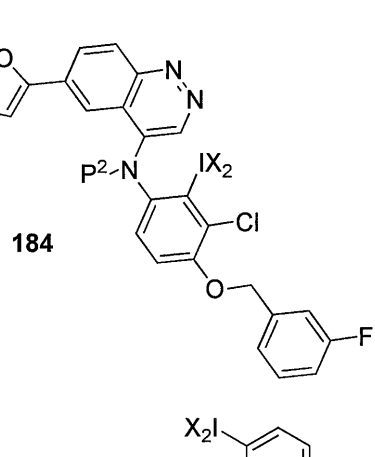
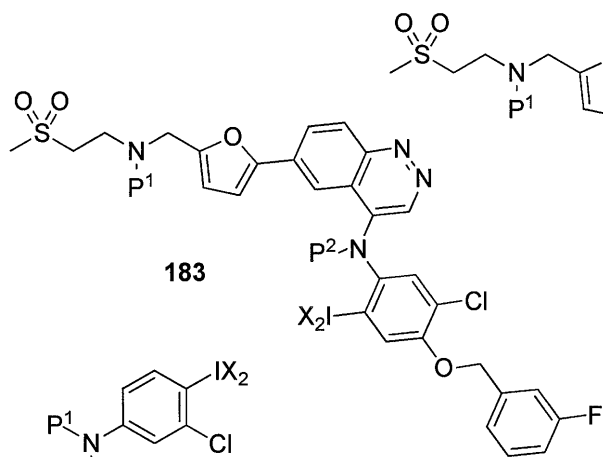
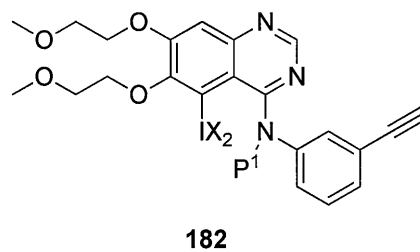
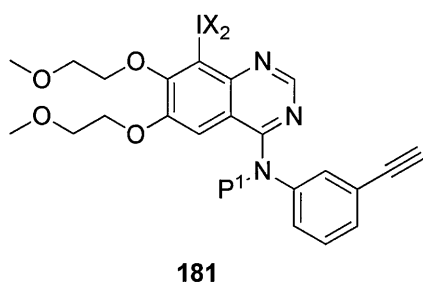
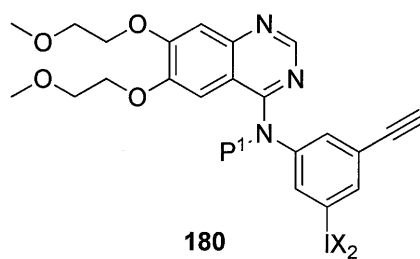
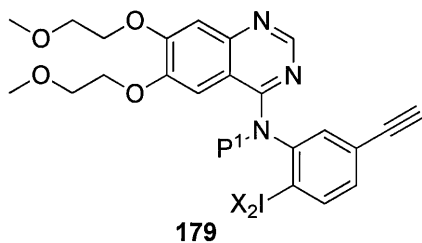
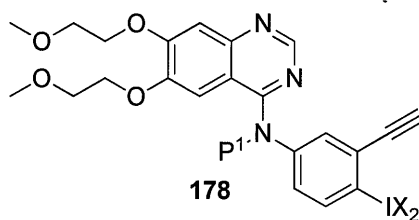
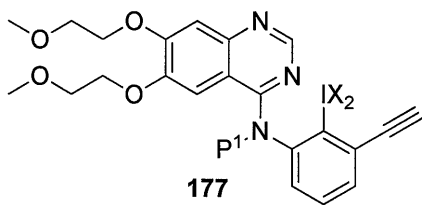
10

20

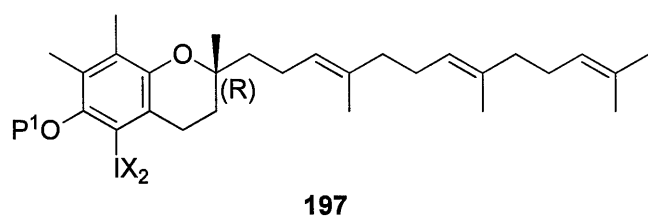
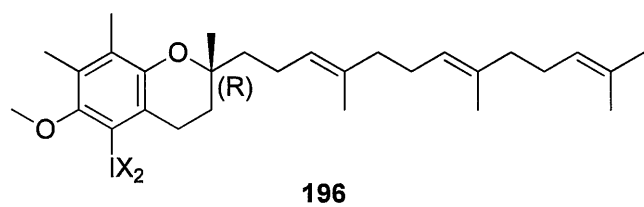
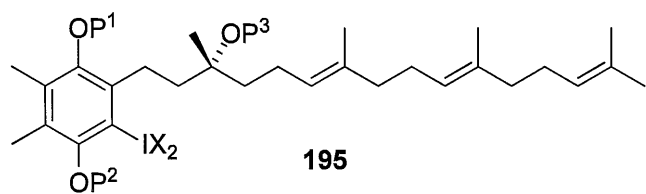
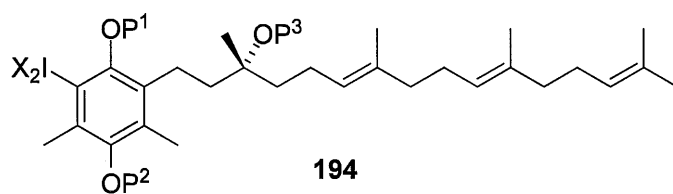
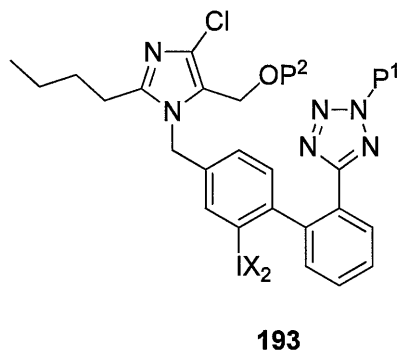
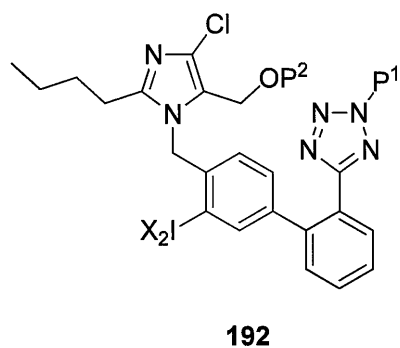
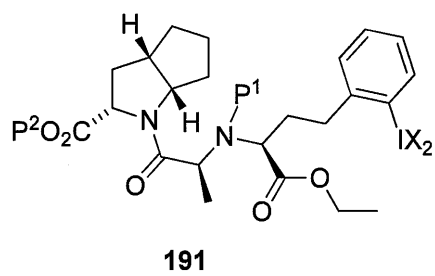
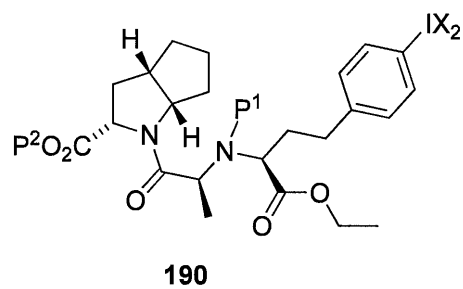
30

40

## 【化 3 1 E】



## 【化 3 1 F】



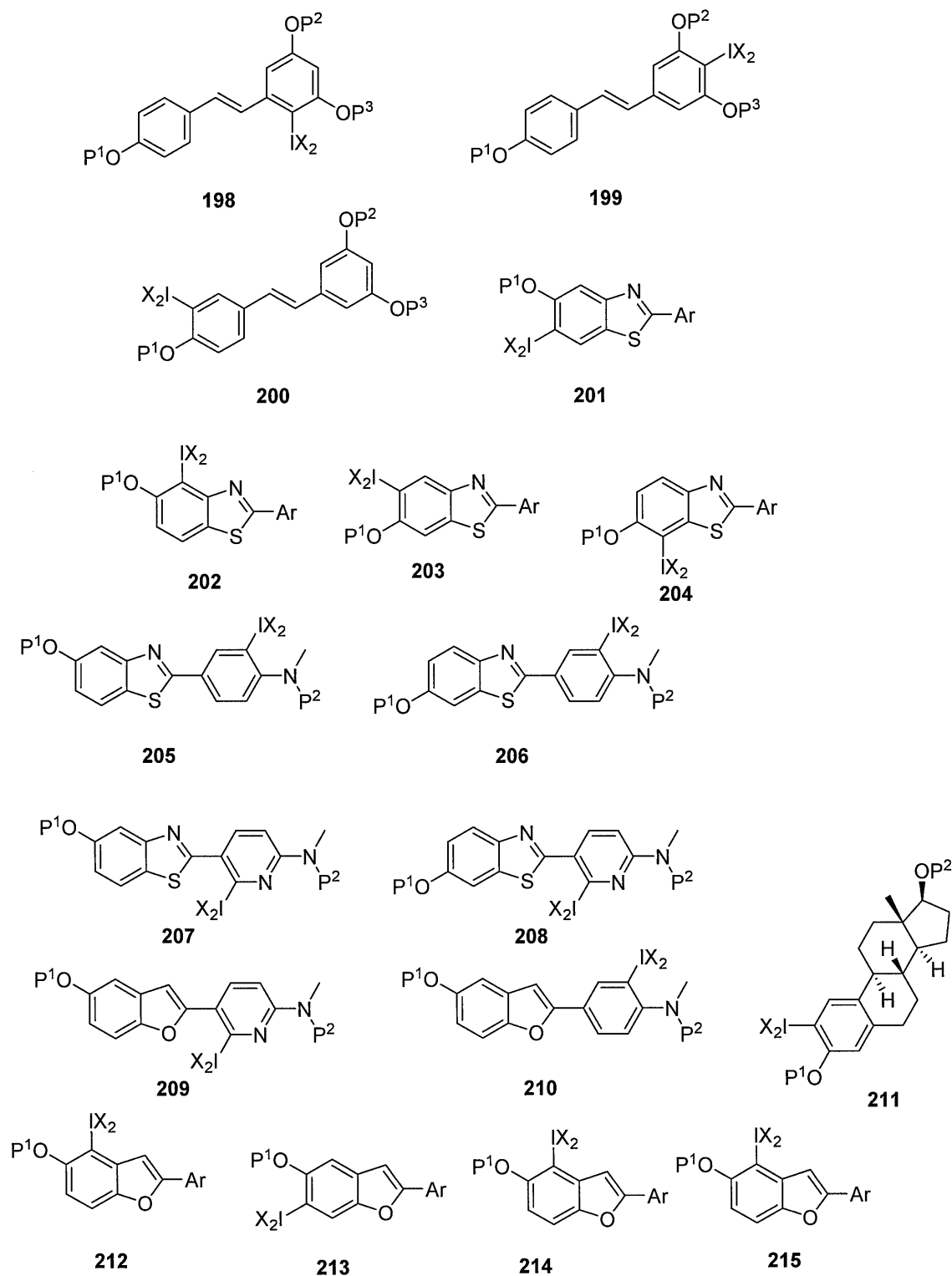
10

20

30

40

【化 3 1 G】



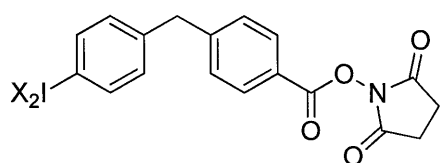
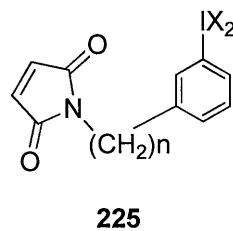
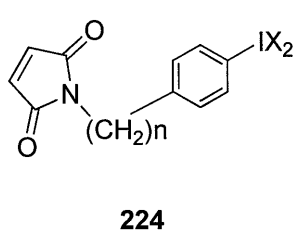
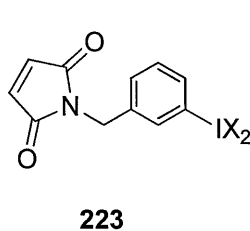
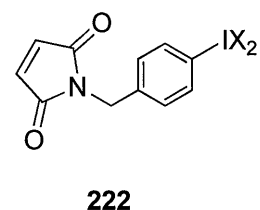
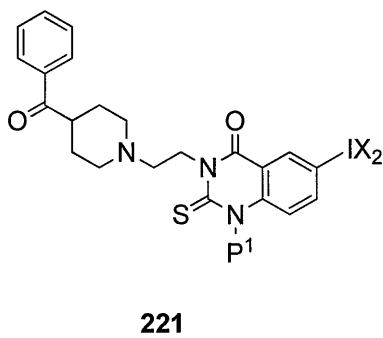
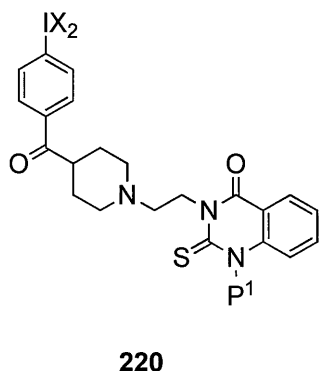
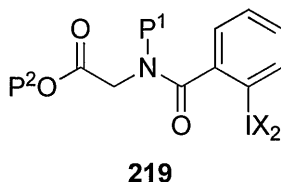
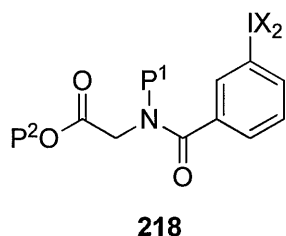
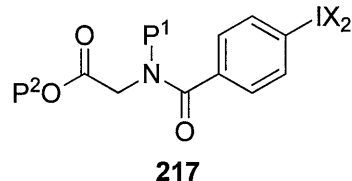
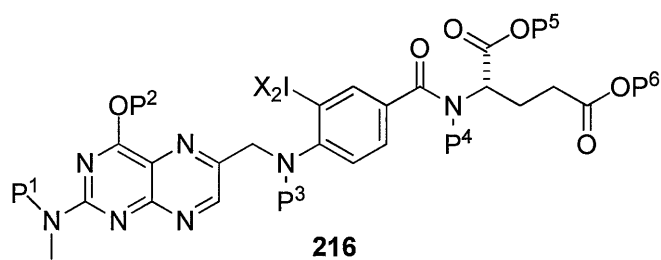
10

20

30

40

## 【化 3 1 H】



## 【 0 1 6 4 】

式中、Arは、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、Arは、保護されていないプロトン性基を有さず、P<sup>1</sup>、P<sup>2</sup>、P<sup>3</sup>、P<sup>4</sup>、P<sup>5</sup>及びP<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、保護基であり、Xは、上に定義されている。一部の実施形態において、Xはそれぞれ酢酸塩である。

## 【 0 1 6 5 】

好適な一実施形態において、式Iの化合物は、化合物118～122からなる群より選択される。別の好適な実施形態において、式Iの化合物は、化合物177～182からな

10

20

30

40

50



る群より選択される。特定の実施形態において、式 I の化合物は化合物 178 である。別の好適な実施形態において、式 I の化合物は、化合物 205 ~ 210 からなる群より選択される。別の好適な実施形態において、式 I の化合物は、化合物 216、222 及び 226 からなる群より選択される。

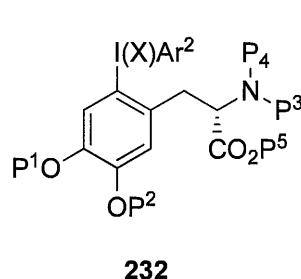
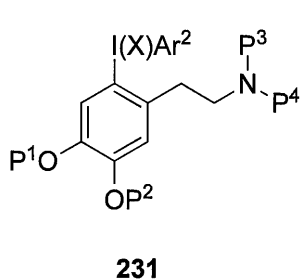
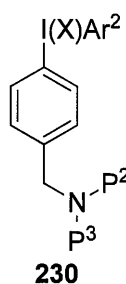
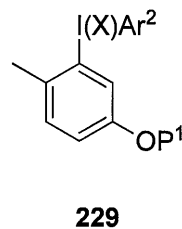
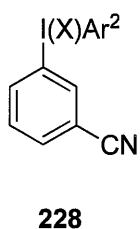
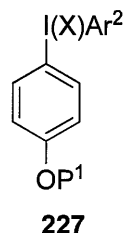
【0166】

一部の実施形態において、本出願は、式 III の化合物、又は式 III の化合物に關与する方法（例えば、式 III の化合物を製造する方法、又は式 V 若しくは VI の化合物を製造する方法）を提供する。

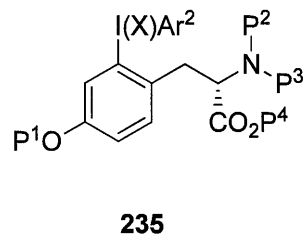
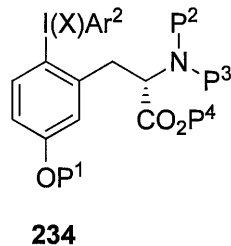
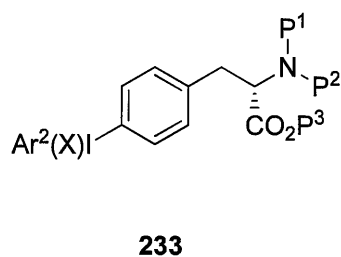
【0167】

【化32A】

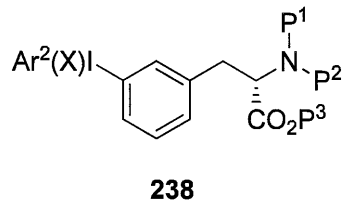
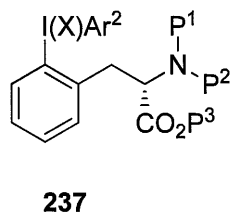
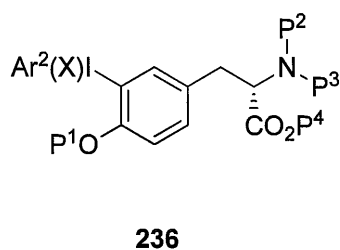
10



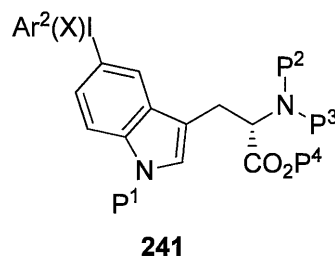
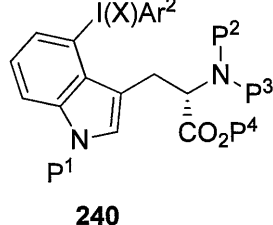
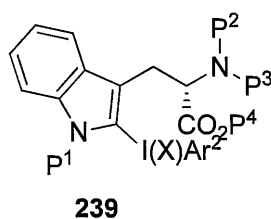
20



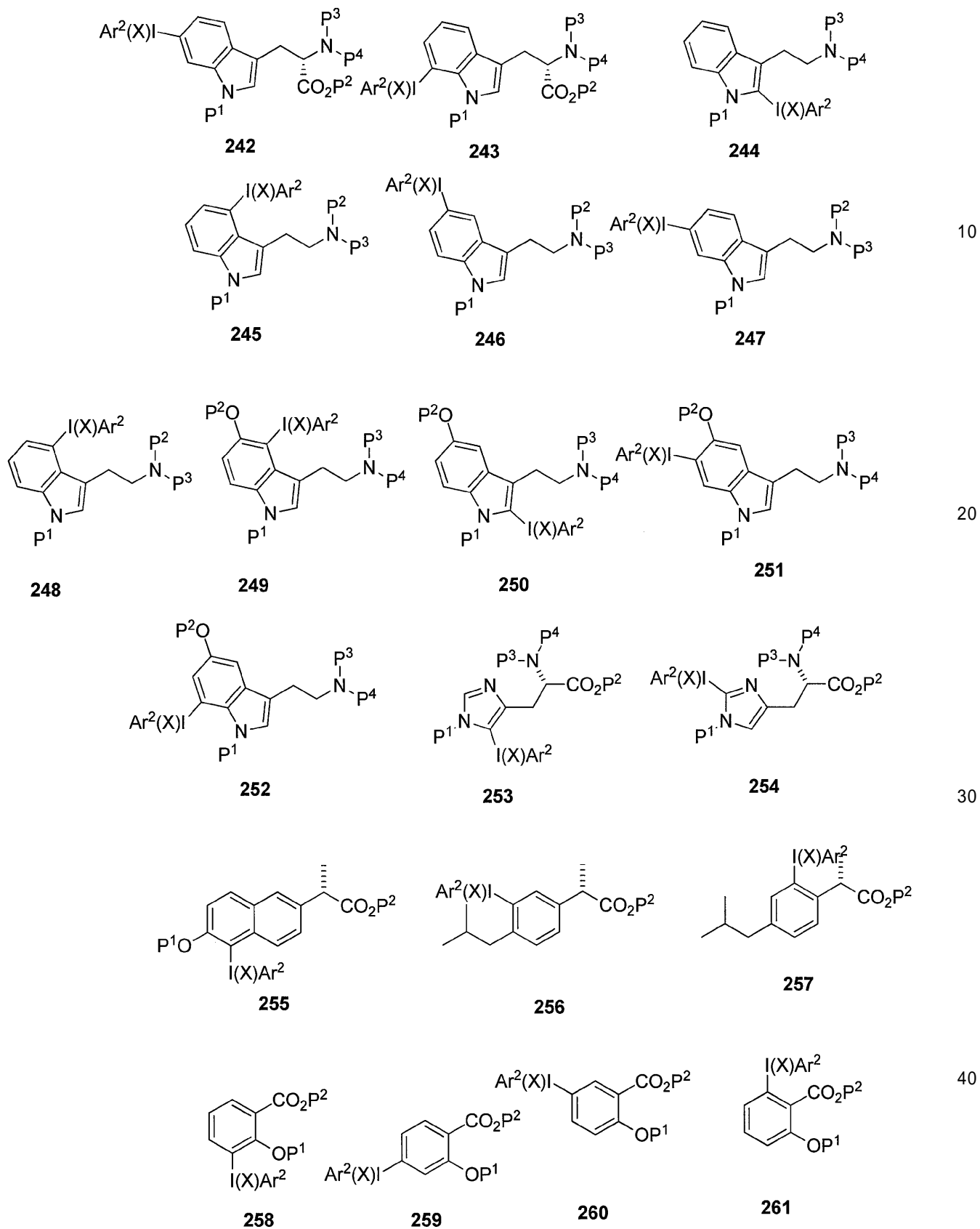
30



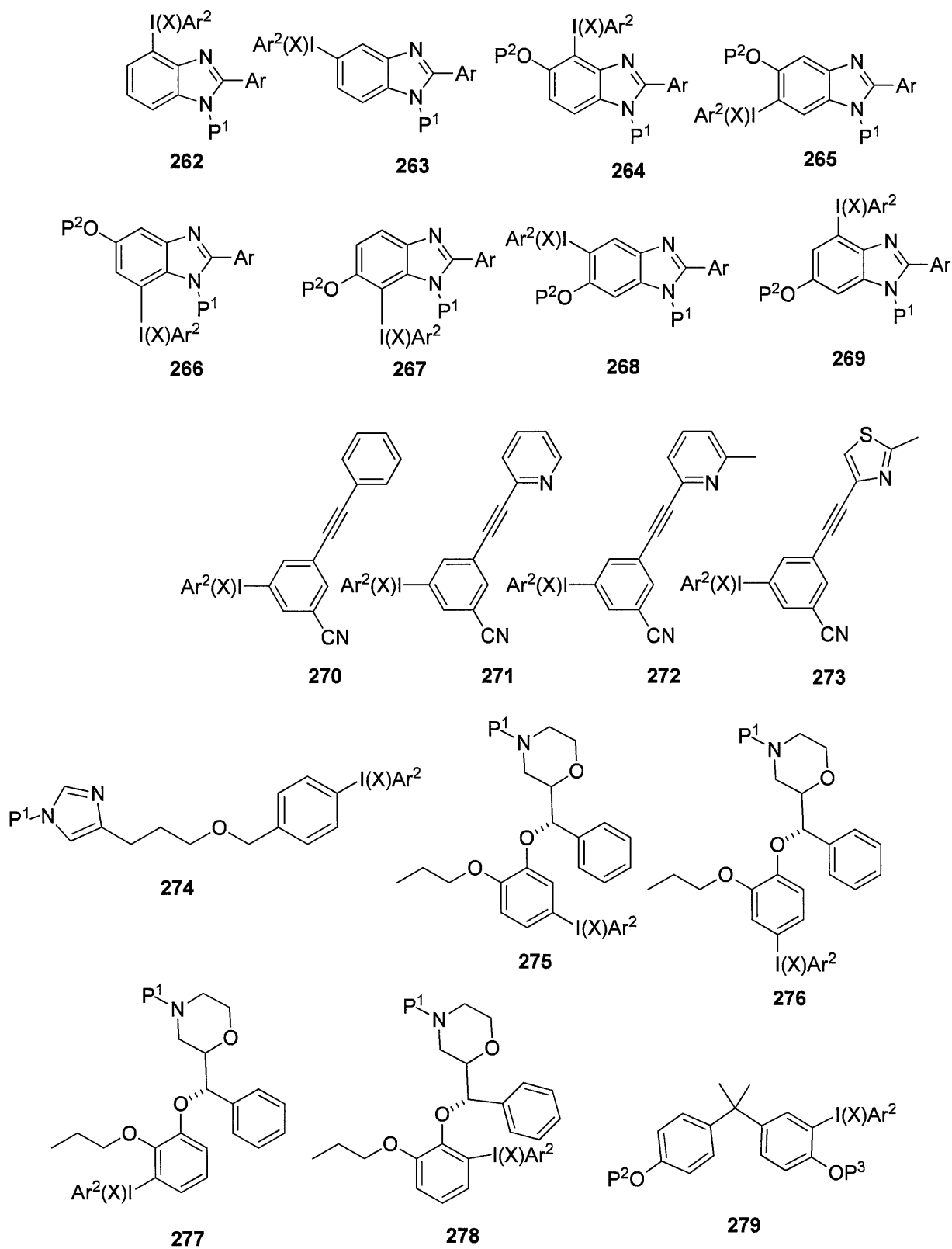
40



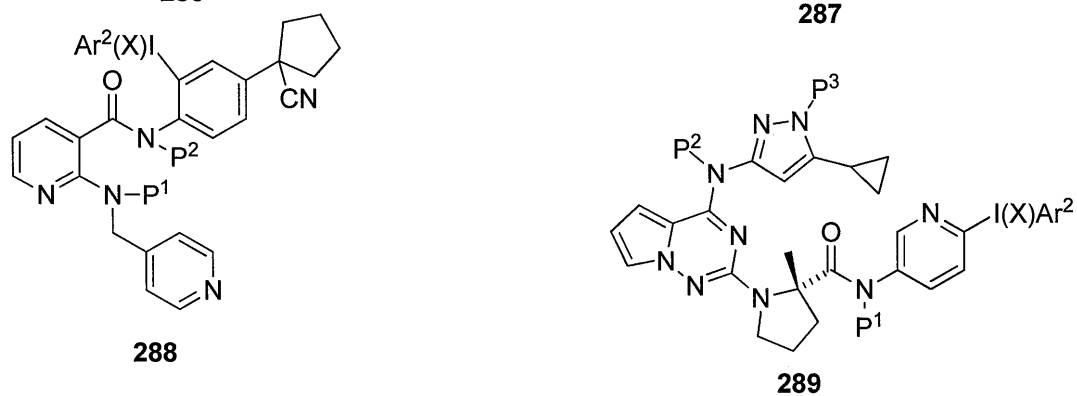
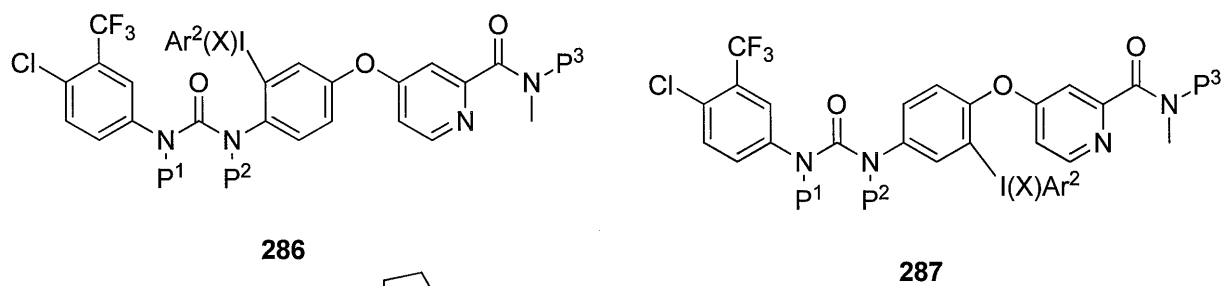
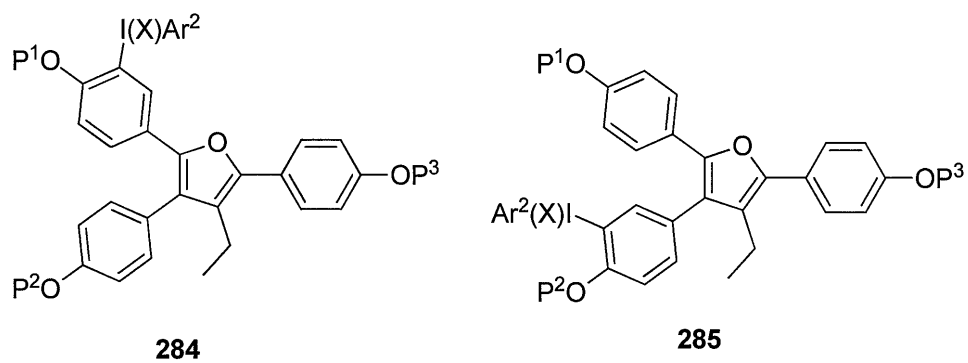
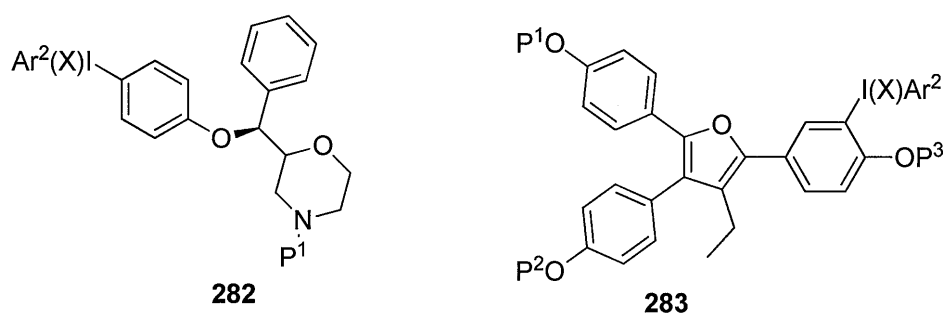
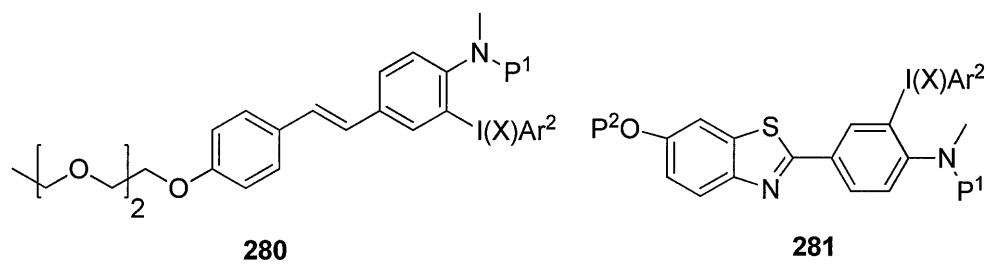
## 【化 3 2 B】



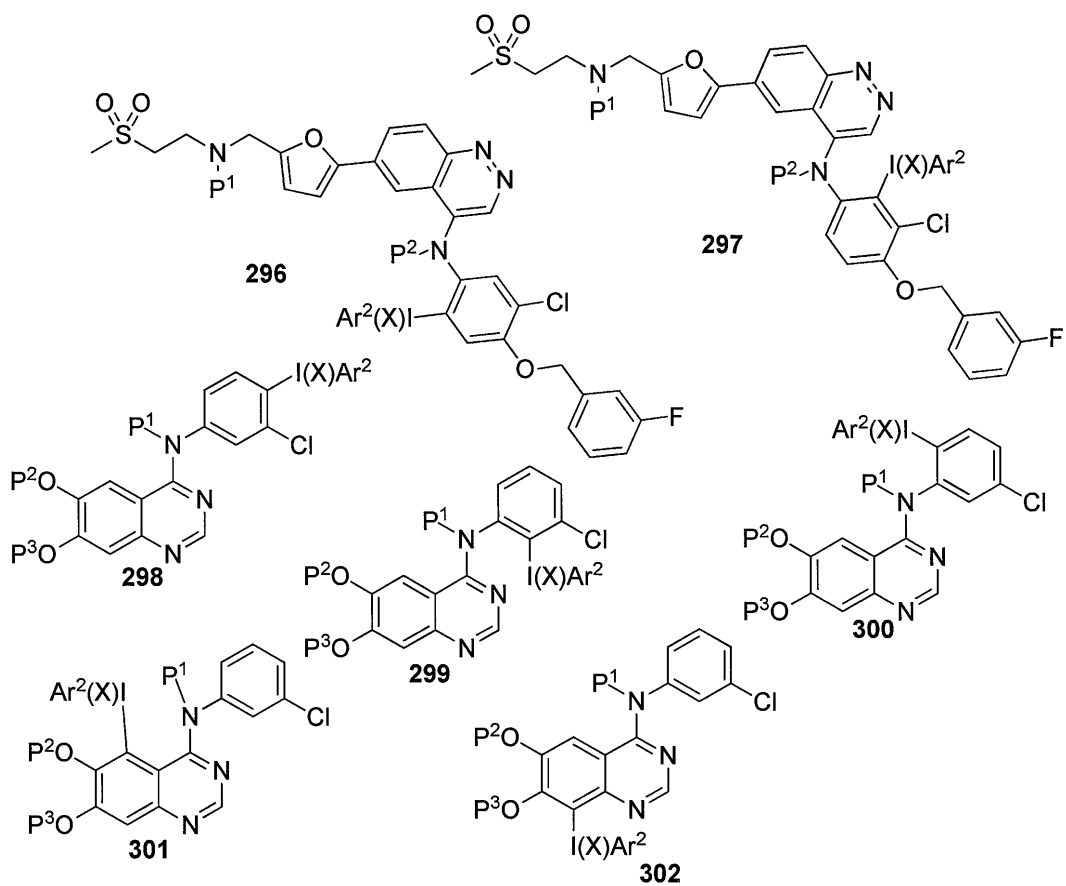
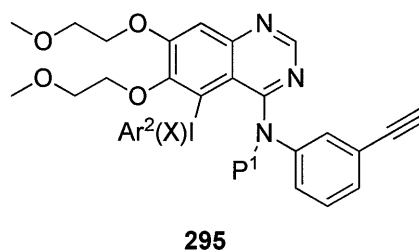
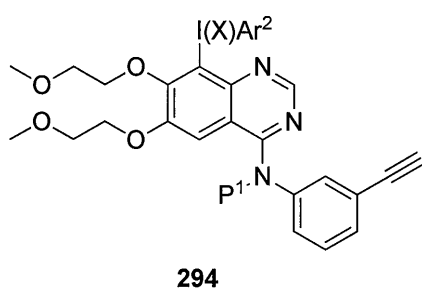
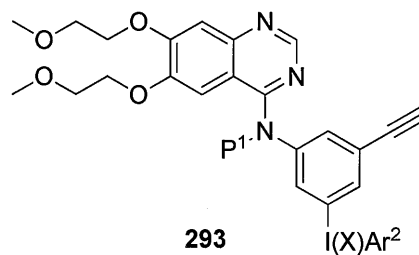
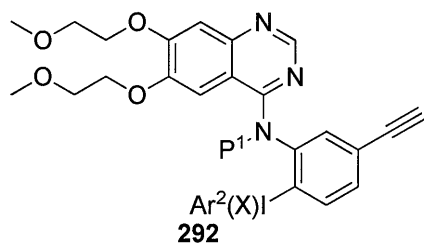
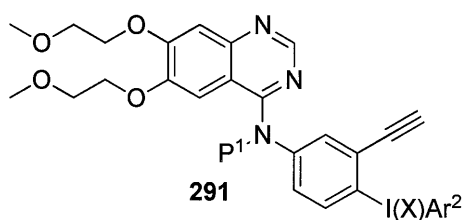
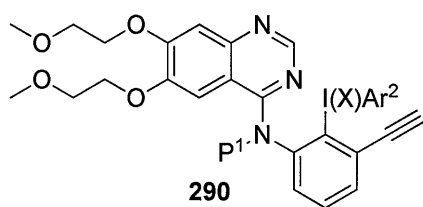
【化 3 2 C】



【化 3 2 D】



## 【化 3 2 E】



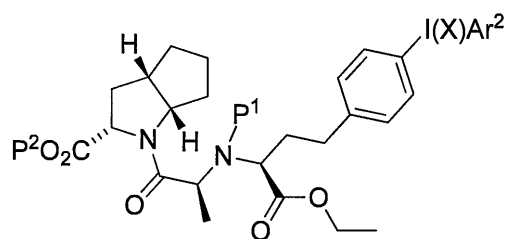
10

20

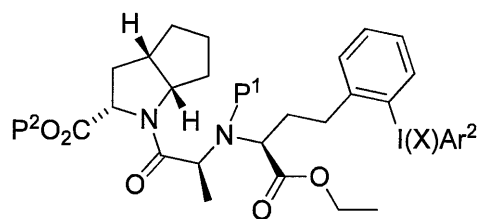
30

40

【化 3 2 F】

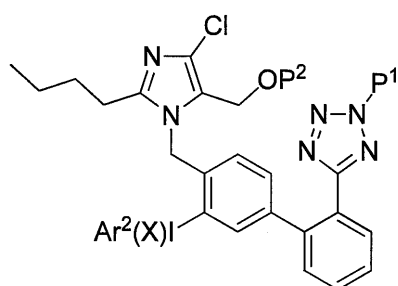


303

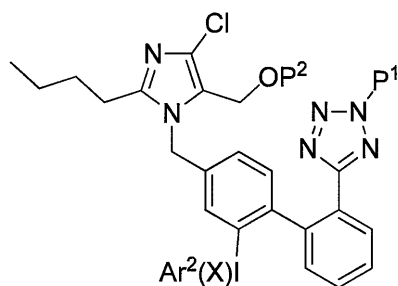


304

10

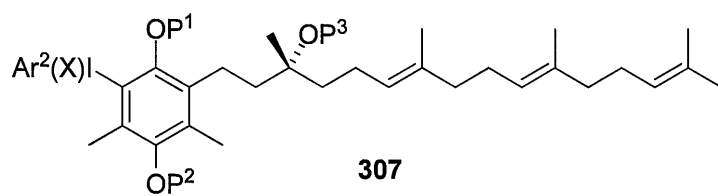


305

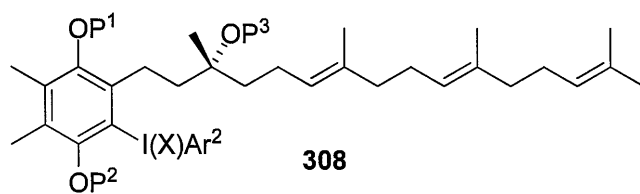


306

20

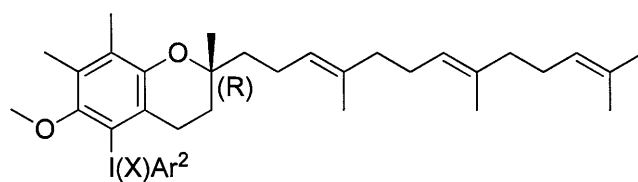


307



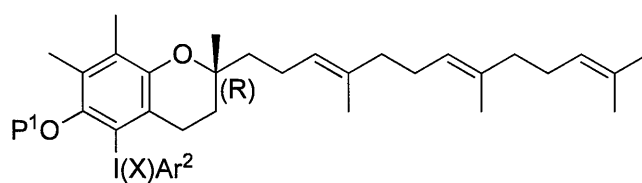
308

30



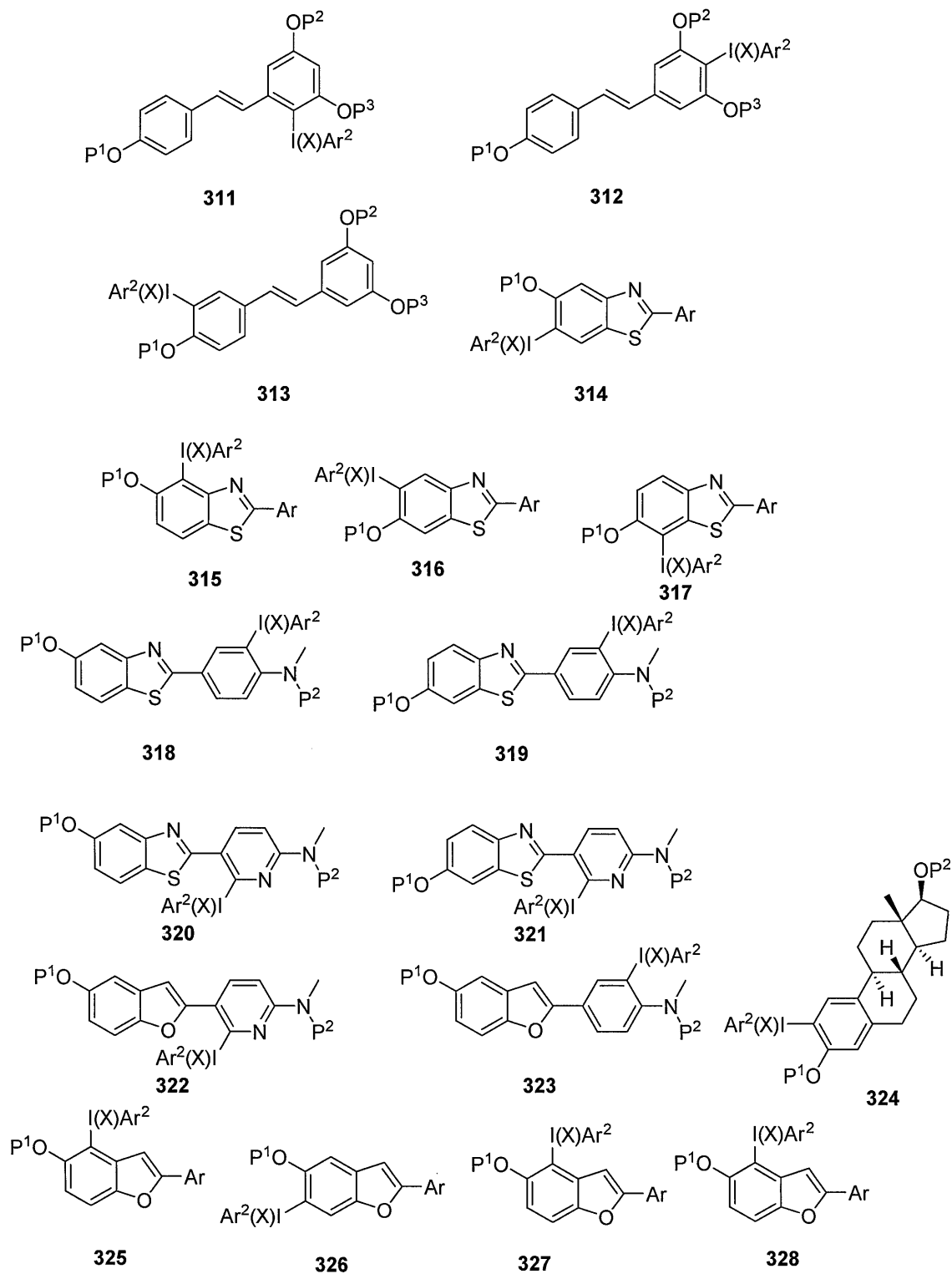
309

40



310

【化 3 2 G】



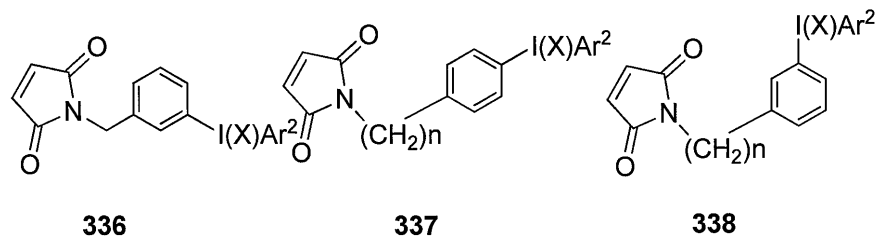
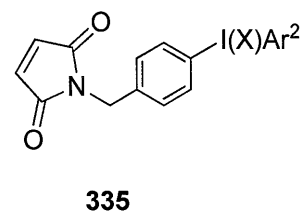
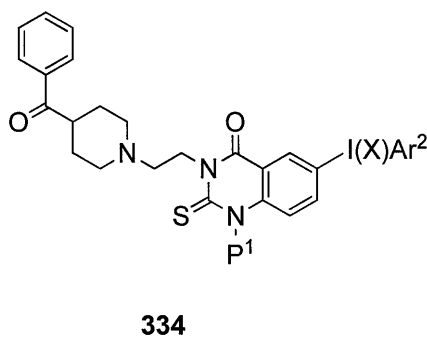
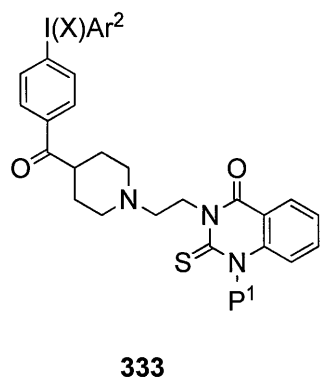
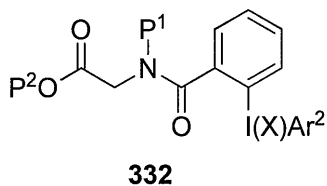
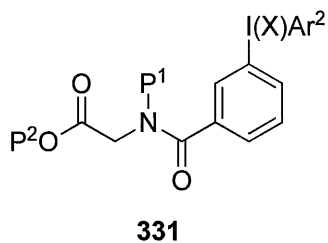
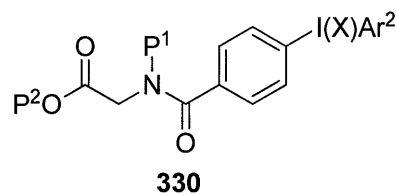
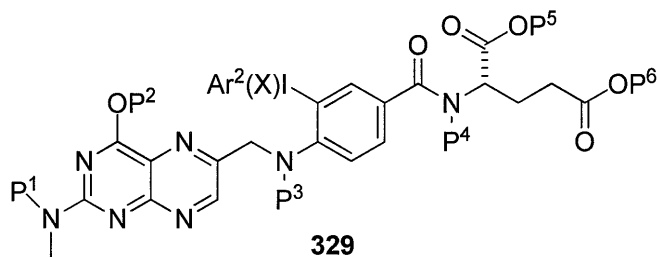
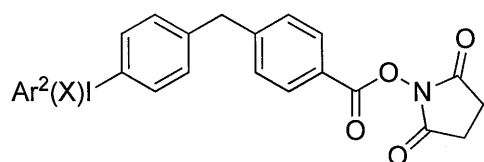
10

20

30

40

## 【化 3 2 H】

**337****338**

10

20

30

40

## 【 0 1 6 8 】

式中、Arは、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、Arは、保護されていないプロトン性基を有さず、P<sup>1</sup>、P<sup>2</sup>、P<sup>3</sup>、P<sup>4</sup>、P<sup>5</sup>及びP<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、保護基であり、Ar<sup>2</sup>及びXは、上に定義されている。一部の実施形態において、Xはそれぞれ酢酸塩である。一部の実施形態において、Ar<sup>2</sup>は、p-メトキシフェニルである。

## 【 0 1 6 9 】

特定の好適な実施形態において、式IIIの化合物は、化合物231～233から選択

50



される。他の好適な実施形態において、式ⅠⅠⅠの化合物は、化合物２９０～２９５から選択される。他の好適な実施形態において、式ⅠⅠⅠの化合物は、化合物３１８～３２３から選択される。好適な一実施形態において、式ⅠⅠⅠの化合物は化合物２９１である。別の好適な実施形態において、式ⅠⅠⅠの化合物は化合物３２９である。別の好適な実施形態において、式ⅠⅠⅠの化合物は化合物３３５である。別の好適な実施形態において、式ⅠⅠⅠの化合物は化合物３３９である。

#### 【０１７０】

一部の実施形態において、本発明は、 $X$ が $Y$ によって置換された、化合物２２７～３２９に対応する式Ⅴの化合物を提供する。一部の実施形態において、 $Y$ は、 $PF_6^-$ 又はトリフレートである。

10

#### 【０１７１】

一部の実施形態において、本出願は、本明細書に開示されている個々の化合物１～３３９のうちのいずれかを提供する。一部の実施形態において、本発明は、化合物１～３３９のうちのいずれかを利用する、本明細書に記載されているいずれかの方法を提供する。一部の実施形態において、本発明は、化合物２２７～３３９から得られる式ⅤⅠの化合物を提供する。

#### 【０１７２】

式ⅠⅠⅠ又はⅤの化合物の化合物を用いて、その全体において参照により本明細書に援用される、米国特許出願公開第２０１１／０３１３１７０号及び同２０１２／０００４４１７号に記載されている $^{18}F$ 標識化合物を含むフッ素化合物を製造することができる。

20

#### 【０１７３】

例えば、式ⅠⅠⅠ又はⅤの化合物は、次に示す式ⅤⅠの化合物を製造するのに利用することができる。

#### 【０１７４】

#### 【化３３】

$Ar^1-W$

Ⅵ

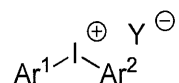
30

#### 【０１７５】

式中、 $Ar^1$ は、上に定義したとおりであり、 $W$ は、酸 $H-W$ の $pK_a$ が１２未満である部分である。一実施形態において、この方法には、極性溶媒中で、化合物 $MW$ を反応させることが含まれ、 $M$ は対イオンであり、 $W$ は、式ⅤⅠの化合物及び、次に示す式Ⅴの化合物に定義したとおりである。

#### 【０１７６】

#### 【化３４】



40

Ⅴ

#### 【０１７７】

式中、 $Ar^1$ 及び $Ar^2$ は、上に定義したとおりであり、 $Y$ は離脱基であり、 $W$ は、上に定義したとおりである。

#### 【０１７８】

そして、反応混合物から極性溶媒を除去することができる。残存する混合物は、その後、非極性溶媒と合わせ、加熱し、式ⅤⅠの化合物を生成することができる。

#### 【０１７９】

一部の実施形態において、この方法には、非極性溶媒と、 $MW$ 化合物と、式Ⅴの化合物

50

とを含む混合物を加熱することが含まれ得る。

【0180】

一部の実施形態において、MWと式Vの化合物の反応混合物の無極性溶液は、加熱前にろ過することができる。ろ過工程は、反応混合物中に残存する不溶性物質（例えば、不溶性塩）を除去することができる。一部の実施形態において、溶媒は、加熱前にろ液から除去することができる（すなわち、残渣をそのまま加熱することができる。）。

【0181】

更なる実施形態において、MWと式Vの化合物の反応混合物の非極性溶液は、加熱前にろ過することができ、非極性溶媒は（例えば、蒸発によって）除去することができ、異なる溶媒中で試料の加熱を行うことができる。

10

【0182】

一部の実施形態において、汚染塩は、極性又は非極性溶液中で、MWと式Vの化合物の反応混合物の溶液から、クロマトグラフィーによって除去される。例えば、汚染塩は、加熱前に、サイズ排除、ゲルろ過、逆相又は他のクロマトグラフィー法によって除去することができる。

【0183】

本明細書に記載の方法を用いて製造される、置換されたアリール及びヘテロアリールは、H-WのpKa（すなわち、Xの共役酸）が約12未満である部分を含むW部分を有し得る。一部の例において、Wは、放射性同位体（例えば、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、並びに $^{32}\text{P}$ 及び $^{33}\text{P}$ を有する化合物）である。一部の実施形態において、Wは、ハロゲン化物、アリールカルボキシレート、アルキルカルボキシレート、リン酸塩、ホスホネート、ホスホナイト、アジド、チオシアネート、シアネート、フェノキシド、トリフレート、トリフルオロエトキシドチオレート、及び安定化エノラートから選択することができる。例えば、Wは、フッ化物、塩化物、臭化物、ヨウ化物、トリフルオロアセテート、安息香酸塩及び酢酸塩であってもよい。一部の実施形態において、Xはフッ化物である。一部の実施形態において、Xは、フッ化物の放射性同位体（例えば、 $^{18}\text{F}$ ）である。

20

【0184】

Yは、いずれかの適切な離脱基であり得る。一部の実施形態において、Yは、弱い配位アニオン（すなわち、ヨウ素を弱くしか配位しないアニオン）である。例えば、Yは、強酸の共役塩基、例えば、共役酸（H-Y）のpKaが約1未満であるいずれかのアニオンであってもよい。例えば、Yは、トリフレート、メシレート、ノナフレート、ヘキサフレート、トルエンスルホネート（トシレート）、ニトロフェニルスルホネート（ノシレート）、プロモフェニルスルホネート（プロシレート）、ペルフルオロアルキルスルホネート（例えば、ペルフルオロC<sub>2-10</sub>アルキルスルホネート）、テトラフェニルボレート、ヘキサフルオロホスフェート、トリフルオロアセテート、ペルフルオロアルキルカルボキシレート、テトラフルオロボレート、過塩素酸塩、ヘキサフルオロスチベート、ヘキサクロロスチベート、塩化物、臭化物又はヨウ化物であってもよい。一部の実施形態において、酢酸塩又は安息香酸塩などのわずかに塩基性の脱離基を用いることができる。

30

【0185】

対イオンMは、所望のWに適切ないずれかのカチオンであり得る。Wの、したがってMの供給源は、容易に、当業者の知識の範囲内にある。例えば、Mは、アルカリ金属、アルカリ土類金属及び遷移金属塩から選択することができ、例えば、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛塩などである。また、金属カチオンは、これらの溶解性を高め、W部分を不安定にするように、クリプタンド又はクラウンエーテルと複合体を形成することもできる。さらに、Mには、例えば、ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）及びプロカインから得られる四級アミンから製造された有機塩も含まれ得る。一部の実施形態において、Mは、リチウム、ナトリウム、カリウム、又はクリプタンド若しくはクラウンエーテルを有するセシウム、四置換アンモニウムカチオン、又はホスホニウムカチオンであり得る。Wがフッ化物である場合、フッ化物源の選択も、容

40

50

易に、当業者の知識の範囲内にある。種々のフッ化物源は、 $\text{NaF}$ 、 $\text{KF}$ 、 $\text{CsF}$ 、テトラブチルアンモニウムフルオリド、及びテトラメチルアンモニウムフルオリドを含むがこれらに限定されない、本明細書に提供されているフッ化アリール及びヘテロアリール化合物の製造に用いることができる。特定の例において、フッ化物源の選択は、式Ⅴの化合物に存在する機能性によって異なる。

#### 【0186】

したがって、化合物ⅤⅠの化合物の製造における式ⅠⅠⅠの化合物の使用であって、 $\text{Ar}^1$ 及び $\text{Ar}^2$ が、独立して、必要に応じて置換されたアリール又はヘテロアリールであり、 $\text{X}$ が、酸 $\text{HX}$ の共役塩基である配位子であり、 $\text{HX}$ が5以下の $\text{pKa}$ を有し、 $\text{W}$ が、フッ素、ヨウ素及びこれらの放射性同位体、並びにアスタチンからなる群より選択される、使用が本明細書に提供される。一実施形態において、 $\text{W}$ は、 $\text{F}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 及び $^{131}\text{I}$ から選択される。別の実施形態において、式ⅠⅠⅠの化合物は、化合物227～339からなる群より選択される。別の実施形態において、式ⅠⅠⅠの化合物は、化合物231～233、318～323、329、335及び339からなる群より選択される。

10

#### 【0187】

上述の方法は、フッ化アリール及びヘテロアリール環系の製造に有用であり得る。例えば、この方法は、次に示す式ⅤⅠⅠの化合物を製造するのに用いることができる。

#### 【0188】

#### 【化35】

20



### VII

#### 【0189】

式中、 $\text{Ar}^1$ は、アリール又はヘテロアリール環系である。具体的には、この方法は、放射性標識フッ化アリール及びヘテロアリール環系（例えば、PET放射性トレーサ）を製造するのに用いることができる。一部の実施形態において、この方法には、極性溶媒中で、化合物 $\text{MF}$ と式Ⅴの化合物を反応させることが含まれ得る。そして、反応混合物から極性溶媒を除去することができる。残存する混合物は、その後、非極性溶媒と合わせ、加熱し、式ⅤⅠⅠの化合物を生成することができる。

30

#### 【0190】

一部の実施形態において、この方法には、非極性溶媒と、化合物 $\text{MF}$ と、式Ⅴの化合物とを含む混合物を加熱することが含まれ得る。

#### 【0191】

一部の実施形態において、 $\text{MF}$ と式Ⅴの化合物の反応混合物の無極性溶液は、加熱前にろ過することができる。ろ過工程は、反応混合物中に残存する不溶性物質（例えば、不溶性塩）を除去することができる。一部の実施形態において、溶媒は、加熱前にろ液から除去することができる（すなわち、残渣をそのまま加熱することができる。）。

40

#### 【0192】

一部の実施形態において、 $\text{MF}$ と式Ⅴの化合物の反応混合物の非極性溶液は、加熱前にろ過することができ、非極性溶媒は（例えば、蒸発によって）除去することができ、異なる溶媒中で試料の加熱を行うことができる。

#### 【0193】

一部の実施形態において、汚染塩は、 $\text{MF}$ と式Ⅴの化合物の反応混合物の非極性溶液から、クロマトグラフィーによって除去される。例えば、汚染塩は、加熱前に、サイズ排除、ゲルろ過、逆相又は他のクロマトグラフィー法によって除去することができる。

#### 【0194】

一般に、本明細書に記載の方法は、 $\text{N-H}$ 又は $\text{O-H}$ 結合を有するヨウ化アリールと適合性がない。

50

## 【0195】

## 定義

明確性のため、個別の実施形態に関して記載されている本発明の特定の特徴が、単一の実施形態と組み合わせで提供できることも認識される。逆に、簡潔性のため、単一の実施形態に関して記載されている本発明の種々の特徴は、個別に又は適切なサブコンビネーションにより提供することもできる。

## 【0196】

本明細書に用いられる「必要に応じて置換された」という語句は、置換されていないか又は置換されていることを意味する。本明細書に用いられる「置換された」という用語は、水素原子が除去され、置換基によって置換されていることを意味する。所定の原子における置換が原子価によって制限されることを理解する必要がある。定義を通じて、「 $C_{n-m}$ 」という用語は、終点を含む範囲を示し、 $n$ 及び $m$ は整数であり、炭素数を示す。例としては、 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-6}$ などが挙げられる。

10

## 【0197】

$n$ が整数である「 $n$ 員」という用語は、通常、環形成原子の数が $n$ である部分における環形成原子の数を表す。例えば、ピペリジニルは、6員ヘテロシクロアルキル環の例であり、ピラゾリルは、5員ヘテロアリアル環の例であり、ピリジルは、6員ヘテロアリアル環の例であり、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンは、10員シクロアルキル基の例である。

20

## 【0198】

単独で又は他の用語と組み合わせで本明細書に用いられる「 $C_{n-m}$ アルキル」という用語は、 $n$ から $m$ 個までの炭素を有した直鎖又は分岐であり得る飽和炭化水素基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1～3個の炭素原子を含有する。アルキル部分の例としては、メチル、エチル、 $n$ -プロピル及びイソプロピルなどの化学基が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0199】

単独で又は他の用語と組み合わせで本明細書に用いられる「 $C_{n-m}$ アルコキシ」という用語は、アルキル基が $n$ から $m$ 個までの炭素を有する、式-O-アルキルの基を指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ及びプロポキシ（例えば、 $n$ -プロポキシ及びイソプロポキシ）が挙げられる。一部の実施形態において、アルキル基は、1～3

30

## 【0200】

単独で又は他の用語と組み合わせで本明細書に用いられる「アルキレン」という用語は、二価のアルキル連結基を指す。アルキレン基の例としては、エタン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-1, 2-ジイル、ブタン-1, 4-ジイル、ブタン-1, 3-ジイル、ブタン-1, 2-ジイル、2-メチル-プロパン-1, 3-ジイルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0201】

本明細書に用いられる「 $C_{n-m}$ アルケニル」とは、アルキル基であって、1以上の炭素-炭素二重結合を有し、 $n$ から $m$ 個までの炭素原子を有する、アルキル基を指す。一部の実施形態において、アルケニル部分は、2～6個又は2～4個の炭素原子を含有する。アルケニル基の例としては、エテニル、 $n$ -プロペニル、イソプロペニル、 $n$ -ブテニル、sec-ブテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

40

## 【0202】

本明細書に用いられる「 $C_{n-m}$ アルキニル」とは、アルキル基であって、1以上の炭素-炭素三重結合を有し、 $n$ から $m$ 個までの炭素を有する、アルキル基を指す。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態において、アルキニル部分は、2～6個又は2～4個の炭素原子を含有する。

## 【0203】

50

本明細書に用いられる「 $C_n - m$  アルキルアミノ」という用語は、アルキル基が  $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $NH$  (アルキル) の基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1 ~ 6 個又は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

【0204】

本明細書に用いられる「ジ -  $C_n - m$  - アルキルアミノ」という用語は、2 個のアルキル基が、それぞれ独立して、 $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $N$  (アルキル)<sub>2</sub> の基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、それぞれ独立して、1 ~ 6 個又は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

【0205】

本明細書に用いられる「 $C_n - m$  アルコキシカルボニル」という用語は、アルキル基が  $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $C(O)O$  - アルキルの基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1 ~ 6 個又は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

10

【0206】

本明細書に用いられる「 $C_n - m$  アルキルカルボニル」という用語は、アルキル基が  $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $C(O)$  - アルキルの基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1 ~ 6 個又は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

【0207】

本明細書に用いられる「 $C_n - m$  アルキルカルボニルアミノ」という用語は、アルキル基が  $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $NHC(O)$  - アルキルの基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1 ~ 6 個又は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

20

【0208】

本明細書に用いられる「 $C_n - m$  アルキルスルホニルアミノ」という用語は、アルキル基が  $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $NHS(O)_2$  - アルキルの基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1 ~ 6 個又は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

【0209】

単独で又は他の用語と組み合わせて本明細書に用いられる「アミノスルホニル」という用語は、式 -  $S(O)_2NH_2$  の基を指す。

【0210】

本明細書に用いられる「 $C_n - m$  アルキルアミノスルホニル」という用語は、アルキル基が  $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $S(O)_2NH$  (アルキル) の基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1 ~ 6 個又は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

30

【0211】

本明細書に用いられる「ジ ( $C_n - m$  アルキル) アミノスルホニル」という用語は、アルキル基が、それぞれ独立して、 $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $S(O)_2N$  (アルキル)<sub>2</sub> の基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、それぞれ独立して、1 ~ 6 個又は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

【0212】

本明細書に用いられる「アミノスルホニルアミノ」という用語は、式 -  $NHS(O)_2NH_2$  の基を指す。

【0213】

本明細書に用いられる「 $C_n - m$  アルキルアミノスルホニルアミノ」という用語は、アルキル基が  $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $NHS(O)_2NH$  (アルキル) の基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1 ~ 6 個又は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

40

【0214】

本明細書に用いられる「ジ ( $C_n - m$  アルキル) アミノスルホニルアミノ」という用語は、アルキル基が、それぞれ独立して、 $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $NHS(O)_2N$  (アルキル)<sub>2</sub> の基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、それぞれ独立して、1 ~ 6 個又は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

【0215】

50

本明細書に用いられる「アミノカルボニルアミノ」という用語は、式 -  $\text{NH C (O) N H}_2$  の基を指す。

【0216】

本明細書に用いられる「 $\text{C}_{n-m}$  アルキルアミノカルボニルアミノ」という用語は、アルキル基が  $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $\text{NH C (O) NH (アルキル)}$  の基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1～6 個又は 1～4 個の炭素原子を有する。

【0217】

本明細書に用いられる「ジ( $\text{C}_{n-m}$  アルキル)アルキル)アミノカルボニルアミノ」という用語は、アルキル基が、それぞれ独立して、 $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $\text{NH C (O) N (アルキル)}_2$  の基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、それぞれ独立して、1～6 個又は 1～4 個の炭素原子を有する。

10

【0218】

本明細書に用いられる「 $\text{C}_{n-m}$  アルキルカルバミル」という用語は、アルキル基が  $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $\text{C (O) - NH (アルキル)}$  の基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1～6 個又は 1～4 個の炭素原子を有する。

【0219】

本明細書に用いられる「ジ( $\text{C}_{n-m}$  - アルキル)カルバミル」という用語は、2つのアルキル基が、それぞれ独立して、 $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $\text{C (O) N (アルキル)}_2$  の基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、それぞれ独立して、1～6 個又は 1～4 個の炭素原子を有する。

20

【0220】

本明細書に用いられる「 $\text{C}_{n-m}$  アルキルチオ」という用語は、アルキル基が  $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $\text{S - アルキル}$  の基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1～6 個又は 1～4 個の炭素原子を有する。

【0221】

本明細書に用いられる「 $\text{C}_{n-m}$  アルキルスルフィニル」という用語は、アルキル基が  $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $\text{S (O) - アルキル}$  の基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1～6 個又は 1～4 個の炭素原子を有する。

【0222】

本明細書に用いられる「 $\text{C}_{n-m}$  アルキルスルホニル」という用語は、アルキル基が  $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $\text{S (O)}_2$  - アルキルの基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1～6 個又は 1～4 個の炭素原子を有する。

30

【0223】

本明細書に用いられる「アミノ」という用語は、式 -  $\text{NH}_2$  の基を指す。

【0224】

本明細書に用いられる「 $\text{C}_{1-6}$  アルキル - O -  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン」という用語は、式 -  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン - O -  $\text{C}_{1-6}$  アルキルの基を指す。

【0225】

本明細書に用いられる「 $\text{C}_{1-6}$  アルキル -  $\text{NR}^{4a}$  -  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン」という用語は、式 -  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン -  $\text{NR}^{4a}$  -  $\text{C}_{1-6}$  アルキルの基を指す。

40

【0226】

単独で又は他の用語と組み合わせて本明細書に用いられる「アリール」という用語は、(例えば、2、3 若しくは 4 つの縮合環を有する) 単環式又は多環式芳香族炭化水素を指し、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、アントラセニル、フェナントレニルなどであるが、これらに限定されない。一部の実施形態において、アリールは  $\text{C}_{6-10}$  アリールである。一部の実施形態において、アリールは、ナフタレン環又はフェニル環である。一部の実施形態において、アリールはフェニルである。

【0227】

本明細書に用いられる「アリールアルキル」という用語は、式 - アルキレン - アリール

50

の基を指す。一部の実施形態において、アリーラルキルは、 $C_{6-10}$  アリーラル -  $C_{1-3}$  アルキルである。一部の実施形態において、アリーラルキルは、 $C_{6-10}$  アリーラル -  $C_{1-4}$  アルキルである。一部の実施形態において、アリーラルキルはベンジルである。

【0228】

本明細書に用いられる「カルバミル」という用語は、式 -  $C(O)NH_2$  の基を指す。

【0229】

単独で又は他の用語と組み合わせて本明細書に用いられる「カルボニル」という用語は、 $-C(O)-$  基を指す。

【0230】

本明細書に用いられる「カルボキシ」という用語は、式 -  $C(O)OH$  の基を指す。

【0231】

単独で又は他の用語と組み合わせて本明細書に用いられる「シクロアルキル」という用語は、非芳香族環式炭化水素部分であって、必要に応じて、環構造の一部として1以上のアルケニレン基を含有していてもよい、非芳香族環式炭化水素部分を指す。シクロアルキル基には、(例えば、2、3若しくは4つの縮合環、架橋環若しくはスピロ環を有する)単環式又は多環式環系が含まれ得る。また、シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環、例えば、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサンなどのベンゾ誘導体に縮合した(すなわち、共通の結合を有する)1以上の芳香族環を有する部分も含まれる。シクロアルキル基の1以上の環形成炭素原子を酸化させて、 $C=O$  又は  $C=S$  の結合を形成することができる。一部の実施形態において、シクロアルキルは、単環式又は二環式である  $C_{3-12}$  シクロアルキルである。例示的なシクロアルキル基としては、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルビニル、ノルカルニル、アダマンチルなどが挙げられる。一部の実施形態において、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。

【0232】

本明細書に用いられる「シクロアルキルアルキル」という用語は、式 - アルキレン - シクロアルキルの基を指す。一部の実施形態において、シクロアルキルアルキルは、シクロアルキル部分が単環式又は二環式である、 $C_{3-12}$  シクロアルキル -  $C_{1-3}$  アルキルである。一部の実施形態において、シクロアルキルアルキルは、シクロアルキル部分が単環式又は二環式である、 $C_{3-12}$  シクロアルキル -  $C_{1-4}$  アルキルである。

【0233】

本明細書に用いられる「 $C_n - m$  ハロアルコキシ」という用語は、 $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、式 -  $O -$  ハロアルキルの基を指す。ハロアルキル基の例は  $OCF_3$  である。一部の実施形態において、ハロアルキル基は、フッ素化のみされている。一部の実施形態において、アルキル基は、1 ~ 6 個又は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

【0234】

本明細書に用いられる「ハロ」という用語は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $I$  又は  $Br$  から選択されるハロゲン原子を指す。

【0235】

単独で又は他の用語と組み合わせて本明細書に用いられる「 $C_n - m$  ハロアルキル」という用語は、同一であるか又は異なってもよい1個のハロゲン原子から  $2s + 1$  ハロゲン原子までを有するアルキル基であって、「 $s$ 」がアルキル基中の炭素原子の数であり、アルキル基が  $n$  から  $m$  個までの炭素原子を有する、アルキル基を指す。一部の実施形態において、ハロアルキル基は、フッ素化のみされている。一部の実施形態において、ハロアルキル基は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルである。一部の実施形態において、ハロアルキル基は、トリフルオロメチルである。一部の実施形態において、アルキル基は、1 ~ 6 個又は 1 ~ 4 個の炭素原子を有する。

## 【0236】

単独で又は他の用語と組み合わせて本明細書に用いられる「ヘテロアリール」という用語は、窒素、硫黄及び酸素から選択される1以上のヘテロ原子環メンバーを有した、(例えば、2、3若しくは4つの縮合環を有する)単環式又は多環式芳香族炭化水素部分を指す。一部の実施形態において、ヘテロアリールは、5員から10員までの $C_{1-9}$ ヘテロアリールであって、単環式又は二環式であり、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1、2、3又は4つのヘテロ原子環メンバーを有する、 $C_{1-9}$ ヘテロアリールである。ヘテロアリールは、1以上の $C=O$ 又は $C=S$ 結合を有し得る。ヘテロアリール基が、1を超えるヘテロ原子環メンバーを含有する場合、ヘテロ原子は同一であるか又は異なっているてもよい。ヘテロアリール基の例としては、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、ピラゾール、アゾリル、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、フラン、チオフエン、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンゾイソオキサゾール、イミダゾ[1,2-b]チアゾール、プリンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

## 【0237】

5員環ヘテロアリールは、1以上の(例えば、1、2又は3個の)環原子がN、O及びSから独立して選択される、5個の環原子を有する環を備えたヘテロアリールである。例示的な5員環ヘテロアリールは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、及び1,3,4-オキサジアゾリルである。

20

## 【0238】

6員環ヘテロアリールは、1以上の(例えば、1、2又は3個の)環原子がN、O及びSから独立して選択される、6個の環原子を有する環を備えたヘテロアリールである。例示的な6員環ヘテロアリールは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル及びピリダジニルである。

## 【0239】

本明細書に用いられる「ヘテロアリールアルキル」という用語は、式-アルキレン-ヘテロアリールの基を指す。一部の実施形態において、ヘテロアリールアルキルは、 $C_{1-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-3}$ アルキルであって、ヘテロアリール部分が単環式又は二環式であり、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1、2、3又は4つのヘテロ原子環メンバーを有する、 $C_{1-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-3}$ アルキルである。一部の実施形態において、ヘテロアリールアルキルは、 $C_{1-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-4}$ アルキルであって、ヘテロアリール部分が単環式又は二環式であり、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1、2、3又は4つのヘテロ原子環メンバーを有する、 $C_{1-9}$ ヘテロアリール- $C_{1-4}$ アルキルである。

30

## 【0240】

単独で又は他の用語と組み合わせて本明細書に用いられる「ヘテロシクロアルキル」という用語は、非芳香族環系であって、必要に応じて、環構造の一部として1以上のアルケニレン基又はアルキニレン基を含有しているてもよく、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される少なくとも1つのヘテロ原子環メンバーを有する、非芳香族環系を指す。ヘテロシクロアルキル基が、1を超えるヘテロ原子を含有する場合、ヘテロ原子は同一であるか又は異なっているてもよい。ヘテロシクロアルキル基には、スピロ系を含む、(例えば、2、3若しくは4つの縮合環、架橋環若しくはスピロ環を有する)単環式又は多環式環系が含まれ得る。また、ヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族環、例えば1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリンなどに縮合した(すなわち、共通の結合を有する)1以上の芳香族環を有する部分も含まれる。ヘテロシクロアルキル基の環中の炭素原子又はヘテロ原子を酸化させて、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $S=O$ 、若しくは $S(=O)_2$ 基(若しくは他の酸

40

50



化結合)を形成することができるか、又は、窒素原子を四級化することができる。一部の実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、5員から10員までのC<sub>2</sub> - 9ヘテロシクロアルキルであって、単環式又は二環式であり、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1、2、3又は4つのヘテロ原子環メンバーを有する、C<sub>2</sub> - 9ヘテロシクロアルキルである。ヘテロシクロアルキル基の例としては、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-キノリン、アゼチジン、アゼパン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、及び2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン環が挙げられる。

#### 【0241】

本明細書に用いられる「ヘテロシクロアルキルアルキル」という用語は、式-アルキレン-ヘテロシクロアルキルの基を指す。一部の実施形態において、ヘテロシクロアルキルアルキルは、C<sub>2</sub> - 9ヘテロシクロアルキル-C<sub>1</sub> - 3アルキルであって、ヘテロシクロアルキル部分が、単環式又は二環式であり、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1、2、3又は4つのヘテロ原子環メンバーを有する、C<sub>2</sub> - 9ヘテロシクロアルキル-C<sub>1</sub> - 3アルキルである。一部の実施形態において、ヘテロシクロアルキルアルキルは、C<sub>2</sub> - 9ヘテロシクロアルキル-C<sub>1</sub> - 4アルキルであって、ヘテロシクロアルキル部分が、単環式又は二環式であり、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される1、2、3又は4つのヘテロ原子環メンバーを有する、C<sub>2</sub> - 9ヘテロシクロアルキル-C<sub>1</sub> - 4アルキルである。

10

#### 【0242】

本明細書に記載の化合物は、(例えば、1以上の立体中心を有する)不斉であり得る。特に指示がない限り、鏡像異性体及びジアステレオマーなどのすべての立体異性体が意図される。非対称的に置換された炭素原子を含有する本発明の化合物は、光学活性体又はラセミ体で単離することができる。光学的に不活性な出発物質から光学活性形態を製造する方法は、ラセミ混合物の分割又は立体選択的合成によるものなどのように、当該技術分野において公知である。また、オレフィンの多くの幾何異性体、C=N二重結合なども、本明細書に記載の化合物中に存在することができ、かかる安定な異性体はすべて、本発明において考慮される。本発明の化合物のシス及びトランス幾何異性体が挙げられ、異性体の混合物として、又は分離された異性体として単離することができる。

20

#### 【0243】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野において公知である多くの方法のうちのいずれかによって行うことができる。方法の例としては、光学的に活性な塩形成有機酸であるキラル分割酸を用いる分別再結晶が挙げられる。分別再結晶法に適した分割剤は、例えば、D及びL形態の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、又は、 $\alpha$ -カンファースルホン酸などの光学的に活性な種々のカンファースルホン酸などの光学的に活性な酸である。分別結晶化法に適した他の分割剤としては、 $\alpha$ -メチルベンジルアミンの立体異性体的に純粋な形態(例えば、S及びR形態、又はジアステレオマー的に純粋な形態(diastereomerically pure form))、2-フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1, 2-ジアミノシクロヘキサンなどが挙げられる。

30

#### 【0244】

また、ラセミ混合物の分割は、光学的に活性な分割剤(例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン)を充填したカラム上での溶出によって行うこともできる。適切な溶出溶媒組成は、当業者によって決定することができる。

40

#### 【0245】

また、本発明の化合物には、互変異性型も含まれる。互変異性型は、プロトンの同時転位とともに、隣接した二重結合と単結合の交換から生じる。互変異性型には、同じ実験式及び総電荷を有した異性体プロトン化状態である互変異性体が含まれる。プロトン互変異性体(prototropic tautomer)の例としては、ケトン-エノールの対、アミド-イミド酸の対、ラクタム-ラクチムの対、アミド-イミド酸の対、エナミン-イミンの対、及び、プロトンが複素環系の2以上の位置を占め得る環状形態、例えば、1H-及び3H-イミダ

50

ゾール、1 H -、2 H - 及び 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール、1 H - 及び 2 H - イソインドール、並びに 1 H - 及び 2 H - ピラゾールが挙げられる。互変異性型は、平衡状態にあるか、又は、適切な置換によって 1 つの形態に立体的に固定することができる。

【0246】

また、本発明の化合物には、中間体又は最終化合物において生じる、原子のすべての同位体も含まれ得る。同位体には、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子が含まれる。例えば、水素の同位体としては、トリチウム及び重水素が挙げられる。

【0247】

本明細書に用いられる「化合物」という用語は、示された構造のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体及び同位体を含むことを意味する。1 つの特定の互変異性体のように、名称又は構造によって特定される本明細書の化合物は、特に断りのない限り、他の互変異性体を含むものとする。

10

【0248】

本発明は、特定の実施例によって、更に詳細に説明される。次に示す実施例は、例示の目的で提供され、いかなる方法によっても本発明を限定するものではない。当業者であれば、本質的に同一の結果を得るように変化させるか又は変更することができる、重要な種々のパラメータを容易に認識する。

【実施例】

【0249】

F - T E D A - B F<sub>4</sub> / T M S O A c によるヨードアレン酸化の基本手順

20

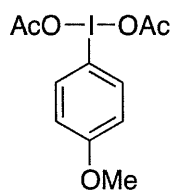
N<sub>2</sub> の乾燥雰囲気下で、0.5 mmol のヨウ化アリール (1 ~ 113) を、3 mL の乾燥アセトニトリル中に溶解した。この溶液にトリメチルシリルアセテート (165 mg、1.25 mmol) を加え、続いて、更なる 3 mL 乾燥アセトニトリル中 F - T E D A - B F<sub>4</sub> (220 mg、0.65 mmol) の溶液を加えた。この反応混合物を、室温で 3 ~ 8 時間静置した。次いで、アセトニトリルを減圧下で除去し、3 x 3 mL のジクロロメタンを用いて、残存する混合物を抽出した。合わせたジクロロメタン溶液を、4 x 6 mL の水性酢酸緩衝液 (NaOAc : HOAc = 0.5 M : 0.5 M、pH = 5) によって洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。ジクロロメタンを減圧下で除去し、粗生成物を得、これを、3 mL のジクロロメタン中に溶解し、150 mL のペンタンに滴下し、アリールヨードニウムアセテート生成物を沈殿させ、これを、真空ろ過によって回収した。

30

【0250】

実施例 1. 1 - (ジアセトキシヨード) - 4 - メトキシベンゼン (1a)

【化36】



40

【0251】

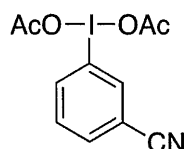
(70%)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz, 25 °C): 8.055 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.053 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.861 (s, 3H), 1.905 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN, 100 MHz, 25 °C) 177.73, 163.73, 138.75, 118.00, 111.97, 56.85, 20.76; HRMS: (HRFAB) calc d. for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>I<sup>+</sup> [M-2OAc+3-NBA]<sup>+</sup> 385.9889 found 385.9885. この化合物は、先に製造されている: Cerioni, G. and G. Uccieddu, "Solution structure of bis(acetoxy)iodoarenes as observed by 170 NMR spectroscopy", Tetrahedron Lett. 2004, 45, 505-507. 特性評価のデータは、先の文献と一致していた。

【0252】

実施例 2. 3 - (ジアセトキシヨード) ベンゾニトリル

50

## 【化 3 7】



## 【 0 2 5 3】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 MHz, 25 °C): 8.515 (s, 1H, H2), 8.406 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H6), 7.866 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H4), 7.711 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H5), 1.954 (s, 6H,  $(\text{OCOCH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 100 MHz, 25 °C) 178.25 (CO), 140.65 (C6), 13 9.69 (C2), 136.88 (C5), 132.95 (C4), 121.84 (C3), 115.82 (CN), 109.99 (C1); HRMS (HRFAB): calcd. For  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{I}$  [ $\text{M} - 20\text{ac} + 3\text{-NBA}$ ] $^+$  380.9736 found 380.9722. (Kazmierczak, P. and L. Skulski, "A simple, two-step conversion of various iodo arenes to (diacetoxyiodo) arenes with chromium(VI) oxide as the oxidant", *Synthesis* 1998, 1721-1723):  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) 7.61-8.39(4H, m, ArH), 2.02(6H, s,  $\text{MeCO}_2$ ).

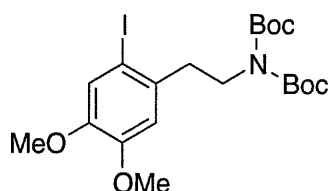
10

## 【 0 2 5 4】

実施例 3 . 2 - [ 2 - [ (ジ - t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ ] エチル ] - 4 , 5 - ジメトキシヨードベンゼン

## 【化 3 8】

20



## 【 0 2 5 5】

乾燥アセトニトリル (50 mL) 中 N - ヨードスクシンアミド (NIS) (4.95 g、22 mmol) の溶液に、攪拌しながら、2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エタンアミン (3.32 mL、20 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (3.85 mL、50 mmol) を加えた。この混合物を、250 mL の丸底フラスコ中で、室温で 2 時間攪拌した。アセトニトリルを除去し、残存する固体を水中に吸い上げた。この水溶液を、紫色が消失するまで、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液によって処理した。pH を 8 に調整し、この水溶液をジクロロメタンによって抽出した (3 x 50 mL)。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を蒸発させ、2 - (2 - ヨード - 4, 5 - ジメトキシフェニル) エタンアミンを得た (4.3 g、70%)。粗生成物を動的真空下で一晩乾燥させ、その後の工程のために十分に純粋であった。

30

## 【 0 2 5 6】

2 - (2 - ヨード - 4, 5 - ジメトキシフェニル) エタンアミン (4.3 g) を、BOC 無水物 (4.84 g、22 mmol)、4 - ジメチルピリジン (195 mg、1.6 mmol) 及びトリエチルアミン (3.1 mL、22 mmol) を含有する、乾燥アセトニトリル (30 mL) 溶液中に溶解した。この反応物を、室温で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮した。濃縮物を 30 mL の酢酸エチルによって希釈し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液、水及び塩水によって洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (60 シリカ、ヘキサン中 20% 酢酸エチル、 $R_f = 0.3$ ) によって精製した後、第 2 ラウンドの BOC 保護に供した。精製 BOC 保護 2 - (2 - ヨード - 4, 5 - ジメトキシフェニル) エタンアミンを、BOC 無水物 (4.36 g、20 mmol)、DMAP (195 mg、1.6 mmol) 及びトリエチルアミン (2.78 mL、20 mmol) を含有する、30 mL のアセトニトリル

40

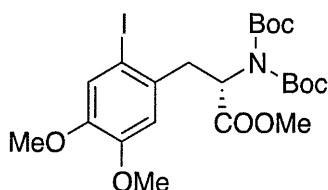
50

溶液中に溶解し、室温で20時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、30 mLの酢酸エチルによって希釈し、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液、水及び塩水によって洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(60シリカ、ヘキサン中15%酢酸エチル、R<sub>f</sub> = 0.3)によって、粗生成物を精製し、8.8 g (90%)の2-[2-[(ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-4,5-ジメトキシヨードベンゼンを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz, 25 °C): 7.25 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.77 (t, J = 6.60 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.93 (t, J = 6.60 Hz, 1H), 1.41 (s, 18H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz, 25 °C): 170.9, 153.3, 150.6, 149.6, 135.3, 122.9, 114.7, 88.9, 82.8, 56.8, 56.4, 47.0, 40.1, 28.3; HRMS (HREI): calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>INO<sub>6</sub> M<sup>+</sup> 507.1118 found 507.1122; calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>INO<sub>6</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 530.1016 found 530.1036.

10

## 【0257】

実施例4. 2-[(2S)-2-[(ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メトキシ-3-オキソプロピル]-4,5-ジメトキシヨードベンゼン  
【化39】



20

## 【0258】

80 mL乾燥アセトニトリル中N-ヨードスクシンアミド(8.3 g、37 mmol)の溶液に、撹拌しながら、(S)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-アミン塩酸塩(4.63 g、16.8 mmol)及びトリフルオロ酢酸(2.7 mL、37 mmol)を加えた。この反応混合物を、光から保護した250 mL丸底フラスコ中で、室温で2時間半撹拌した。アセトニトリルを除去し、残存する固体を水中に吸い上げた。この水溶液を、紫色が消失するまで、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液によって処理した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を用いて、pHを8に調整した。中和した水溶液を、ジクロロメタンによって抽出した(3×50 mL)。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒を蒸発させ、(S)-3-(2-ヨード-4,5-ジメトキシフェニル)-1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-アミン(5.17 g、98%)を淡黄色の油として得た。粗生成物を動的真空下で一晩乾燥させ、その後の工程のために十分に純粋であった。

30

## 【0259】

(S)-3-(2-ヨード-4,5-ジメトキシフェニル)-1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-アミン(5.17 g)を、BOC無水物(7.17 g、32.9 mmol)及び4-ジメチルピリジン(320 mg、2.63 mmol)、トリエチルアミン(4.57 mL、32.9 mmol)を含有する、乾燥アセトニトリル(40 mL)溶液中に溶解した。この反応物を、室温で一晩撹拌した後、減圧下で濃縮した。この濃縮物を40 mLの酢酸エチルによって希釈し、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液、水及び塩水によって洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(60シリカ、ヘキサン中20%酢酸エチル、R<sub>f</sub> = 0.3)によって精製した後、第2ラウンドのBOC保護に供した。生成物を、BOC無水物(7.17 g、32.9 mmol)、4-ジメチルピリジン(320 mg、2.63 mmol)、トリエチルアミン(4.57 mL、32.9 mmol)を含有する、40 mLのアセトニトリル溶液中に溶解し、室温で20時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、40 mLの酢酸エチルによって希釈し、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液、水及び塩水によって洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィー

40

50

精製 (60 シリカ、ヘキサン中 15% 酢酸エチル、 $R_f = 0.3$ ) によって、2 - [ (2S) - 2 - [ (ジ - tert - ブトキシカルボニル) アミノ ] - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル ] - 4, 5 - ジメトキシヨードベンゼン (7.63 g、82%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 400 MHz, 25 °C): 7.19 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.13 (dd,  $J_1 = 11.2$  Hz,  $J_2 = 4.3$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.44 (dd,  $J_1 = 14.1$  Hz,  $J_2 = 4.3$  Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J_1 = 14.1$  Hz,  $J_2 = 11.2$  Hz, 1H), 1.36 (s, 18H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 400 MHz, 25 °C): 170.9, 152.3, 149.9, 149.1, 133.1, 122.3, 114.5, 89.2, 83.4, 58.3, 56.6, 56.2, 52.7, 40.6, 28.1; HRMS (HRFAB): calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{INO}_8$   $\text{M}^+$  565.1173 found 565.1168, calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{INO}_8$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  566.1251 found 566.1230.

10

## 【0260】

実施例 4 . 2 - [ (2S) - 2 - [ (ジ - tert - ブトキシカルボニル) アミノ ] - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル ] - 4, 5 - ジメトキシヨードベンゼン (代替の手順)

(S) - 3 - (2 - ヨード - 4, 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - アミン (70.0 g、0.192 mol) を、300 mL のテトラヒドロフラン中に溶解し、230 mL の水性飽和重炭酸ナトリウムを加え、この混合物を激しく攪拌し、二層の形成を回避した。この反応混合物に、テトラヒドロフラン (230 mL) 中 BOC 無水物の 1 M 溶液を徐々に加え、この混合物を 2 時間攪拌した。2 時間後、有機層を分離し、水層を、200 mL の酢酸エチルによって 2 回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムによって乾燥させた。回転蒸発による溶媒の除去によって、淡黄色の固体を得た。この固体を、2 L のアセトニトリル中に溶解し、この反応混合物に、トリエチルアミン (215 mL、1.5 mol)、Boc 無水物 (58.7 g、0.269 mol) 及び 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (4.7 g、0.038 mol) を加えた。この反応混合物を 20 時間攪拌した。20 時間後、回転蒸発によってアセトニトリルを除去し、深赤色の油状残留物を得た。この残留物を、5 / 10 / 20% 酢酸エチル / ヘキサン ( $R_f = 0.3$ ) の勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、真空下で自然に結晶化した 2 - [ (2S) - 2 - [ (ジ - tert - ブトキシカルボニル) アミノ ] - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル ] - 4, 5 - ジメトキシヨードベンゼンを淡黄色の油として得た。(シリカゲルは、アミン Boc 基の損失を防止するために、クロマトグラフィーの前に、ヘキサン中 1% トリエチルアミンにより処理することによって不活性化させた。)

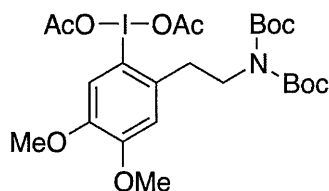
20

30

## 【0261】

実施例 5 . 2 - (ジアセトキシヨード) - 1 - [ 2 - [ (ジ - tert - ブトキシカルボニル) アミノ ] エチル ] - 4, 5 - ジメトキシベンゼン (5a)

## 【化 40】



40

## 【0262】

$\text{N}_2$  充填グローブボックス内で、1 mmol (507 mg) の 2 - [ 2 - [ (ジ - tert - ブトキシカルボニル) アミノ ] エチル ] - 4, 5 - ジメトキシヨードベンゼンを、5 mL の乾燥アセトニトリル中に溶解し、これを、20 mL の高密度ポリエチレンバイアルに移した。トリメチルシリルアセテート (330 mg、2.5 mmol)、及び 8 mL 乾燥アセトニトリル中 F - TEDA -  $\text{BF}_4$  (439 mg、1.30 mmol) の溶液を、連続して滴加した。この反応混合物を室温で 8 時間を静置した。この反応溶

50

液を、100 mLのSchlenkフラスコに入れ、密封し、グローブボックスから取り出した。アセトニトリルを真空搬送(vacuum transfer)によって除去し、残存する黄色油を、3 アリコート(それぞれ5 mL)のジクロロメタンによって処理し、このアリコートを、フラスコ中に残存する無色の沈殿塩からデカンテーションした。合わせたジクロロメタン抽出物を、水性酢酸緩衝液( $\text{NaOAc}:\text{HOAc}=0.5\text{ M}:0.5\text{ M}$ 、 $\text{pH}=5$ )によって洗浄し( $4\times 15\text{ mL}$ )、硫酸ナトリウムで脱水した。ジクロロメタンを減圧下で除去し、淡黄色の油を得た。この油にペンタン(8 mL)を加え、この混合物を超音波槽に入れ、塩が固化するまで、超音波処理した。ペントンをデカンテーションし、残存する淡黄色固体を動的真空下で一晩乾燥させ、381 mg( $0.61\text{ mmol}$ 、61%)の2-(ジアセトキシヨード)-1-[2-[(ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]-4,5-ジメトキシベンゼンを得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ): 7.732 (s, 1H), 7.047 (s, 1H), 3.882 (s, 3H), 3.848 (t,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 2H), 3.830 (s, 3H), 3.120 (t,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 2H), 1.899 (s, 6H), 1.451 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 100 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) 177.6, 153.8, 153.3, 149.8, 136.5, 121.6, 115.9, 113.9, 83.1, 57.1, 56.6, 48.2, 39.1, 28.3, 20.6; HRMS: (HRFAB) calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{IN}_2\text{O}_9$  + [M-2OAc+3-NBA] $^+$  645.1304 found 645.1312.

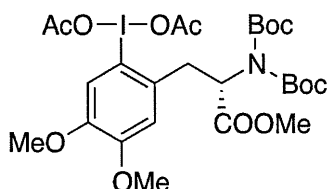
10

## 【0263】

実施例6. 2-(ジアセトキシヨード)-1-[(2S)-2-[(ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メトキシ-3-オキソプロピル]-4,5-ジメトキシベンゼン(6a)

20

## 【化41】



## 【0264】

$\text{N}_2$  充填グローブボックス内で、1 mmol(565 mg)の2-[(2S)-2-[(ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メトキシ-3-オキソプロピル]-4,5-ジメトキシヨードベンゼンを、5 mLの乾燥アセトニトリル中に溶解し、これを、20 mLの高密度ポリエチレンバイアルに移した。トリメチルシリルアセテート(330 mg、2.5 mmol)、及び8 mL乾燥アセトニトリル中F-TEDA- $\text{BF}_4$ (439 mg、1.30 mmol)の溶液を、連続して滴加した。この反応混合物を室温で8時間を静置した。この反応溶液を、100 mLのSchlenkフラスコに入れ、密封し、グローブボックスから取り出した。アセトニトリルを真空搬送によって除去し、残存する黄色油を、3アリコート(それぞれ5 mL)のジクロロメタンによって処理し、このアリコートを、フラスコ中に残存する無色の沈殿塩からデカンテーションした。合わせたジクロロメタン抽出物を、水性酢酸緩衝液( $\text{NaOAc}:\text{HOAc}=0.5\text{ M}:0.5\text{ M}$ 、 $\text{pH}=5$ )によって洗浄し( $4\times 15\text{ mL}$ )、硫酸ナトリウムで脱水した。ジクロロメタンを減圧下で除去し、淡黄色の油を得た。この油にペンタン(8 mL)を加え、この混合物を超音波槽に入れ、塩が固化するまで、超音波処理した。ペントンをデカンテーションし、残存する淡黄色固体を動的真空下で一晩乾燥させ、246 mg( $0.36\text{ mmol}$ 、36%)の2-(ジアセトキシヨード)-1-[(2S)-2-[(ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メトキシ-3-オキソプロピル]-4,5-ジメトキシベンゼンを得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ): 7.720 (s, 1H), 7.011 (s, 1H), 5.236 (dd,  $J_1=10.4\text{ Hz}$ ,  $J_2=3.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.864 (s, 3H), 3.821 (s, 3H), 3.728 (s, 3H), 3.676 (dd,  $J_1=14.8\text{ Hz}$ ,  $J_2=3.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.446 (dd,  $J_1=14.8\text{ Hz}$ ,  $J_2=10.4\text{ Hz}$ , 1H), 1.898 (s, 6H), 1.352 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,

30

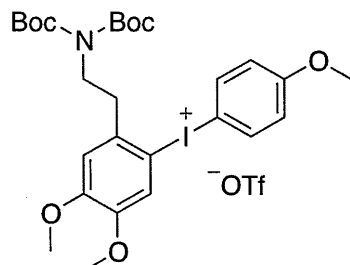
40

50

100 MHz, 25 °C) 171.3, 153.3, 152.7, 149.9, 134.5, 121.6, 114.3, 84.2, 60.8, 57.2, 56.6, 53.3, 39.5, 28.1, 20.5; HRMS: (HRFAB) calcd. for  $C_{28}H_{36}IN_2O_{11}^+$  [M-20 Ac+3-NBA] $^+$  703.1358 found 703.1365.

【 0 2 6 5 】

実施例 7 . [ 2 - [ 2 - [ ( ジ - t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] エチル ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル ] - ( 4 ' - メトキシフェニル ) ヨードニウムトリフレート  
【 化 4 2 】



10

【 0 2 6 6 】

$N_2$  充填グローブボックス内で、381 mg (0.61 mmol) の 2 - (ジアセトキシヨード) - 1 - [ 2 - [ ( ジ - t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] エチル ] - 4 , 5 - ジメトキシベンゼンを、2 mL の乾燥アセトニトリル中に溶解した。この反応混合物に、5 mL 乾燥アセトニトリル中カリウム ( 4 - メトキシシルフェニル ) トリフルオロボレート ( 130 mg、0.61 mmol ) の飽和溶液を加え、続いて、2.5 mL 乾燥アセトニトリル中トリメチルシリルトリフルオロアセテート ( 113 mg、0.61 mmol ) 溶液を加えた。次いで、アセトニトリルを減圧下で除去し、ジクロロメタン ( 3 × 4 mL ) を用いて、残存する黄色油を抽出した。合わせたジクロロメタン溶液を、水性酢酸緩衝液 (  $NaOAc : HOAc = 0.5 M : 0.5 M$ 、 $pH = 5$  ) によって洗浄し ( 3 × 10 mL )、硫酸ナトリウムで脱水した。ジクロロメタンを減圧下で除去し、淡黄色の油を得た。この油を 2 mL の乾燥アセトニトリル中に溶解し、ヘキサフルオロリン酸ナトリウム ( 587 mg、3.5 mmol ) の 4 mL の水溶液に注ぎ、ジアリールヨードニウムヘキサフルオロホスフェート塩を沈殿させた。この混合物を、ジクロロメタンによって抽出し ( 3 × 5 mL )、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー ( 60 シリカ、ヘキサン中 40 % アセトン、 $R_f = 0.3$  ) によって精製し、250 mg の [ 2 - [ 2 - [ ( ジ - t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] エチル ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル ] - ( 4 ' - メトキシフェニル ) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート ( 250 mg、0.33 mmol ) を得た。この化合物を、1 mL のアセトニトリル / 水 ( 体積比 9 : 1 ) 溶液中に溶解し、Amberlite IRA - 400 イオン交換カラム ( トリフレート対イオン ) に徐々に通した。 ( このカラムを、イオン交換のために、飽和トリフル酸ナトリウム (sodium triflate) 溶液により、商業的に入手した Amberlite IRA - 400 ( C1 ) 樹脂を処理し、10 カラム容量の蒸留水により洗浄することによって調製した。 )  
[ 2 - [ 2 - [ ( ジ - t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] エチル ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル ] - ( 4 ' - メトキシフェニル ) ヨードニウムトリフレート ( 250 mg、0.33 mmol ) を回収し、動的真空下で 20 時間乾燥させた。塩をジクロロメタン ( 2 mL ) 中に溶解し、20 mL のホウケイ酸ガラスバイアルに移した。ペンタン ( 18 mL ) を、先のジクロロメタン溶液上に慎重に層状化させた。バイアルに蓋をし、密封した容器を、アルミ箔によって周囲光から遮蔽した。無色の針が溶液界面に形成され、これらを 20 時間後に回収した。これらの針を、同一の条件 ( ジクロロメタン ( 2 mL )、ペンタン ( 18 mL ) 層状化、暗所において 20 時間 ) を用いて、第 2 ラウンドの再結晶化に供し、[ 2 - [ 2 - [ ( ジ - t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] エチル ] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル ] - ( 4 ' - メトキシフェニル ) ヨードニウムトリフレート ( 180 mg、0.24 mmol )

20

30

40

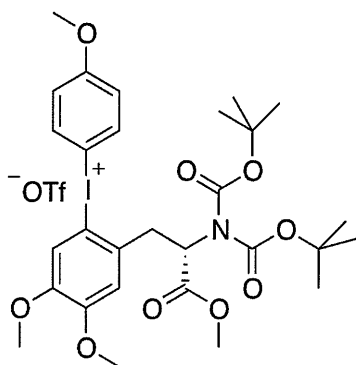
50

の無色の針を得た。結晶を真空下で乾燥させ、これを、 $N_2$  下で、 $-40$  の冷凍装置に保存した。 $^1H$  NMR ( $CD_3CN$ , 400 MHz,  $25^\circ C$ ): 8.01 (d,  $J = 9.01$  Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.04 (d,  $J = 9.01$  Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (t,  $J = 7.16$  Hz, 2H), 3.10 (t,  $J = 7.16$  Hz, 2H), 1.44 (s, 18H);  $^{13}C$  NMR ( $CD_3CN$ , 100 MHz,  $25^\circ C$ ) 164.3, 154.2, 153.8, 151.0, 138.2, 136.6, 120.3, 119.1, 115.2, 107.0, 83.8, 57.3, 56.9, 56.8, 47.4, 38.3, 28.3;  $^{19}F$  NMR ( $CD_3CN$ , 400 MHz,  $25^\circ C$ ): -79.3 (s, 3F). HRMS: (HREI) calcd. for  $C_{27}H_{37}O_7NI$   $[M-OTf]^+$  614.9165, found 614.1627.

## 【0267】

実施例 8. [2 - [(2S) - 2 - [(ジ - tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル] - 4, 5 - ジメトキシフェニル] - (4' - メトキシフェニル) ヨードニウムトリフレート (6b)

## 【化 43】



## 【0268】

$N_2$  充填グローブボックス内で、2 - (ジアセトキシヨード) - 1 - [(2S) - 2 - [(ジ - tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル] - 4, 5 - ジメトキシベンゼンを、2.5 mL の乾燥アセトニトリル中に溶解した。この反応混合物に、6 mL 乾燥アセトニトリル中カリウム (4 - メトキシシルフェニル) トリフルオロボレート (153.4 mg, 0.72 mmol) の飽和溶液を加え、続いて、1 mL 乾燥アセトニトリル中トリメチルシリルトリフルオロアセテート (133.4 mg, 0.72 mmol) 溶液を加えた。次いで、アセトニトリルを減圧下で除去し、ジクロロメタン ( $3 \times 5$  mL) を用いて、残存する黄色油を抽出した。合わせたジクロロメタン溶液を、水性酢酸緩衝液 ( $NaOAc : HOAc = 0.5 M : 0.5 M$ ,  $pH = 5$ ) によって洗浄し ( $3 \times 12$  mL)、硫酸ナトリウムで脱水した。ジクロロメタンを減圧下で除去し、淡黄色の油を得た。ジクロロメタンを減圧下で除去し、淡黄色の油を得た。この油を、3 mL の乾燥アセトニトリル中に溶解し、ヘキサフルオロリン酸ナトリウム (1 g, 6 mmol) の 3 mL の水溶液に注ぎ、ジアリールヨードニウムヘキサフルオロホスフェート塩を沈殿させた。この混合物を、ジクロロメタンによって抽出し ( $3 \times 6$  mL)、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を減圧下で除去した。最小量の酢酸エチルを用いて、褐色をすすいだ。残存する油 (200 mg, mmol) を、ジクロロメタン (2.5 mL) と酢酸エチル (2.5 mL) の混合物中に溶解した。この溶液を、20 mL のホウケイ酸ガラスバイアルに移した。ペンタン (15 mL) を、先のジクロロメタン溶液上に慎重に層状化させた。無色の針が溶液界面に形成され、これらを 20 時間後に回収した。これらの針を、同一の条件 (ジクロロメタン (2.5 mL)、酢酸エチル (2.5 mL)、ペンタン (15 mL) 層状化、暗所において 20 時間) を用いて、第 2 ラウンドの再結晶化に供し、[2 - [(2S) - 2 - [(ジ - tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル] - 4, 5 - ジメトキシフェニル] - (4' - メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート (120 mg) の無色の針を得た。この化合物を、1 mL のアセトニトリル/水



(体積比 9 : 1) 溶液中に溶解し、Amberlite I R A - 4 0 0 イオン交換カラム (トリフレート対イオン) に徐々に通した。(このカラムを、イオン交換のために、飽和トリフル酸ナトリウム (sodium triflate) 溶液により、商業的に入手した Amberlite I R A - 4 0 0 (C 1) 樹脂を処理し、10 カラム容量の蒸留水により洗浄することによって調製した。)

[ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ ( ジ - t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル] - ( 4 ' - メトキシフェニル) ヨードニウムトリフレート ( 1 2 0 m g、0 . 1 4 m m o l ) を回収し、動的真空下で 2 0 時間乾燥させた。塩を、ジクロロメタン ( 3 m L ) と酢酸エチル ( 3 m L ) の混合物中に溶解した。この溶液を、5 0 m L のハウケイ酸ガラス Schlenk 管に移した。ペンタン ( 2 0 m L ) を、先のジクロロメタン溶液上に慎重に層状化させた。バイアルに蓋をし、密封した容器を、アルミ箔によって周囲光から遮蔽した。無色の針が溶液界面に形成され、これらを 4 8 時間後に回収し、[ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ ( ジ - t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル] - ( 4 ' - メトキシフェニル) ヨードニウムトリフレート ( 9 0 m g、0 . 1 1 m m o l ) の無色の針を得た。結晶を真空下で乾燥させ、これを、N<sub>2</sub> 下で、- 4 0 の冷凍装置に保存した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 MHz, 25 °C): 7.94 (d, J = 8.8 Hz, H2' / H6', 2H), 7.30 (s, H6, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, H3' / H5', 2H), 6.93 (s, H3, 1H), 5.10 (dd, J<sub>1</sub> = 7.4 Hz, J<sub>2</sub> = 7.3 Hz, CH, 1H), 3.85 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.84 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.76 (s, -OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.74 (s, -COOCH<sub>3</sub>, 3H), 3.62 (dd, J<sub>1</sub> = 14.3 Hz, J<sub>2</sub> = 7.3 Hz, -CH<sub>2</sub>, 1H), 3.39 (dd, J<sub>1</sub> = 14.3 Hz, J<sub>2</sub> = 7.4 Hz, -CH<sub>2</sub>, 1H), 1.44 (s, Boc, 18H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 MHz, 25 °C): 171.0 (C=O), 163.7 (C4'), 153.5 (C=O), 152.7 (C4), 150.8 (C5), 137.5 (C2' / C6'), 134.4 (C2), 118.8 (C6), 118.6 (C3' / C5'), 114.6 (C3), 107.6 (C1), 102.7 (C1'), 84.8 (3° C on Boc), 58.9 (-C), 57.1 (4-OCH<sub>3</sub>), 56.6 (5-OCH<sub>3</sub>), 56.4 (4' -OCH<sub>3</sub>), 53.4 (COOCH<sub>3</sub>), 39.9 (-C), 28.2 (1° C on Boc); <sup>19</sup>F NMR (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz, 25 °C): -79.3 (s, 3 F); HRMS (HRFAB): calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>INO<sub>9</sub> [M - OTf]<sup>+</sup> 672.1669, 673.1703 found .

10

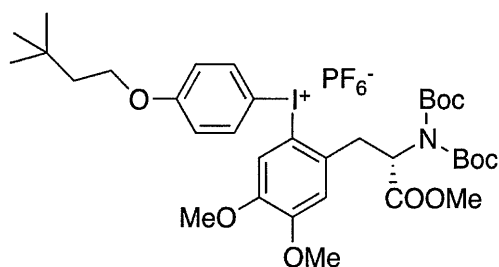
20

30

## 【 0 2 6 9 】

実施例 9 . [ 2 - [ ( 2 S ) - 2 - [ ( ジ - t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル] - 4 , 5 - ジメトキシフェニル] - [ 4 ' - ( 3 , 3 - ジメチルブトキシ) フェニル] ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート

## 【 化 4 4 】



## 【 0 2 7 0 】

( 6 5 % ) . <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz, 25 °C): 7.96 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.09 (dd, J<sub>1</sub> = 9.3 Hz, J<sub>2</sub> = 5.8 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (dd, J<sub>1</sub> = 14.7 Hz, J<sub>2</sub> = 5.8 Hz, 1H), 3.39 (dd, J<sub>1</sub> = 14.7 Hz, J<sub>2</sub> = 5.8 Hz, 1H), 1.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 18H), 0.97 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN, 100 MHz, 25 °C) 171.2, 163.8, 153.9, 153.2, 151.1, 138.4, 135.0, 119.7, 115.6, 107.4, 102.4, 85.0, 67.4, 59.3, 57.2, 56.8, 53.5, 42.7, 39.5, 30.4, 29.9, 28.1; <sup>19</sup>F NMR (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz, 25 °C): -72.9 (d, J = 706.2 Hz, 6F). HRMS: (HREI) calcd. for C<sub>34</sub>H<sub>49</sub>INO<sub>9</sub>PF<sub>6</sub> [M-PF<sub>6</sub>+Na]<sup>+</sup> 742.6703 found 742.2457.

40

## 【 0 2 7 1 】

50

ヨウ化アリールからのジアリールヨードニウム塩のワンポット合成の基本手順

N<sub>2</sub> 充填グローブボックス内で、0.5 mmol のヨウ化アリールを、3 mL の乾燥アセトニトリル中に溶解した。この溶液に、トリメチルシリルアセテート (165 mg、1.25 mmol) を加え、続いて、3 mL 乾燥アセトニトリル中 F-TEDA-BF<sub>4</sub> (220 mg、0.65 mmol) の溶液を加えた。この反応混合物を、室温で 3 ~ 8 時間静置した。この反応混合物に、6 mL 乾燥アセトニトリル中カリウム (4-メトキシシルフェニル) トリフルオロボレート (117.2 mg、0.55 mmol) の飽和溶液を加えた。次いで、アセトニトリルを減圧下で除去し、3 x 3 mL のジクロロメタンを用いて、残存する黄色油を抽出した。合わせたジクロロメタン溶液を、水性酢酸緩衝液 (NaOAc : HOAc = 0.5 M : 0.5 M、pH = 5) によって洗浄し (4 x 6 mL)、硫酸ナトリウムで脱水した。ジクロロメタンを減圧下で除去し、粗生成物を得、これを、シリカゲルクロマトグラフィー及び / 又は結晶化によって精製した。再結晶化後、得られた酢酸塩を、ヘキサフルオロホスフェート塩又はトリフレート塩のいずれかへのイオン交換に供した。一般に、酢酸塩を、最小量のアセトニトリル / 水 (体積比 9 : 1) 溶液中に溶解し、Amberlite IRA-400 イオン交換カラム (トリフレート又はヘキサフルオロホスフェート対イオン) に徐々に通した。 (このカラムを、イオン交換のために、飽和トリフル酸ナトリウム又はヘキサトリフルオロリン酸ナトリウム溶液により、商業的に入手した Amberlite IRA-400 (C1) 樹脂を処理し、10 カラム容量の蒸留水により洗浄することによって調製した。) トリフレート塩又はヘキサフルオロホスフェート塩を回収し、動的真空下で 20 時間乾燥させ、混合溶媒系 (ジクロロメタン及びペンタン、又はジクロロメタン、酢酸エチル及びペンタン) に層状化させることによって、再結晶化させた。

10

20

30

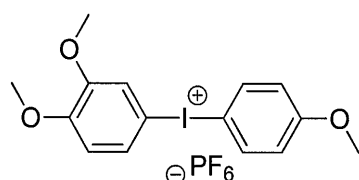
#### 【0272】

実施例 10 . ビス (4-メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェートジエチルエーテル / ジクロロメタンの混合物中の再結晶化によって、391 mg のビス (4-メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート (80.5%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz, 25 °C): 7.973 (d, J = 9.1 Hz, 4 H, H<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>' / H<sub>6</sub>/H<sub>6</sub>'), 7.046 (d, J = 9.1 Hz, 4 H, H<sub>3</sub>/H<sub>3</sub>' / H<sub>5</sub>/H<sub>5</sub>'), 3.833 (s, 6 H, OMe); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN, 100 MHz, 25 °C) 164.61 (C<sub>4</sub>/C<sub>4</sub>'), 138.55 (C<sub>2</sub>/C<sub>2</sub>' / C<sub>6</sub>/C<sub>6</sub>'), 119.42 (C<sub>3</sub>/C<sub>3</sub>' / C<sub>5</sub>/C<sub>5</sub>'), 103.36 (C<sub>1</sub>/C<sub>1</sub>'), 57.06 (OMe); <sup>19</sup>F NMR (CD<sub>3</sub>CN, 376 MHz, 25 °C) -72.833 (d, 1JP-F = 707.3 Hz, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>); HRMS (HRFAB): calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>I [M - PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup> 341.0038 found 341.0036.

#### 【0273】

実施例 11 . (3, 4-ジメトキシフェニル) (4'-メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート

#### 【化45】



40

#### 【0274】

ジエチルエーテル / ジクロロメタンによる再結晶化によって、370 mg (71.7%) の (3, 4-ジメトキシフェニル) (4'-メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェートを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz, 25 °C): 7.986 (d, J = 9.1 Hz, 2 H, H<sub>2</sub>' / H<sub>6</sub>'), 7.647 (dd, J<sub>1</sub> = 8.9 Hz, J<sub>2</sub> = 2.2 Hz, 1 H, H<sub>6</sub>), 7.558 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, H<sub>2</sub>), 7.049 (d, J = 9.1 Hz, 2 H, H<sub>3</sub>' / H<sub>5</sub>'), 7.022 (d, J = 8.9 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 1543.845 (s, 3 H, 3-OMe), 3.843 (s, 3 H, 4'-OMe), 3.834 (s, 3 H, 4-OMe); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN, 100 MHz, 25 °C) 164.58 (C<sub>4</sub>'), 154.62 (C<sub>4</sub>), 152.50 (C<sub>3</sub>),

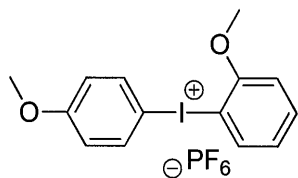
50

138.49 (C2' /C6'), 130.65 (C6), 119.38 (C2), 119.13 (C3' /C5'), 115.52 (C5), 103.37 (C1), 102.64 (C1'), 57.49 (3-OMe), 57.14 (4'-OMe), 57.05 (4-OMe);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 376 MHz, 25 °C) -72.786 (d, 1JP-F = 705.8 Hz,  $\text{PF}_6^-$ ); HRMS (HRFAB): calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{I}$  [M -  $\text{PF}_6$ ]+ 371.0144 found 371.0156.

【 0 2 7 5 】

実施例 1 2 . ( 2 - メトキシフェニル ) ( 4 ' - メトキシフェニル ) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート

【 化 4 6 】



10

【 0 2 7 6 】

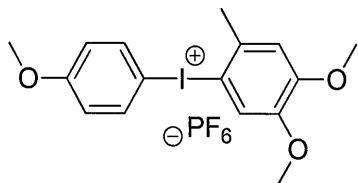
ジエチルエーテル / ジクロロメタンの混合物中の再結晶化によって、405 mg ( 8 3 . 3 % ) の ( 2 - メトキシフェニル ) ( 4 ' - メトキシフェニル ) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェートを得た。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 MHz, 25 °C): 7.988 (d, J = 9.2 Hz, 2 H, H2' /H6'), 7.878 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, H6), 7.659 (td, J1 = 8.4 Hz, J2 = 1.3 Hz, 1 H, H4), 7.232 (dd, J1 = 8.4 Hz, J2 = 1.3 Hz, 1 H, H5), 7.063 (td, J1 = 8.4 Hz, J2 = 1.3 Hz, 1 H, H3), 7.051 (d, J = 9.2, 2 H, H3' /H5'), 3.970 (s, 3 H, 2-OMe), 3.841 (s, 3 H, 4'-OMe);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 100 MHz, 25 °C) 164.73 (C4'), 157.90 (C2), 139.52 (C2' /C6'), 137.08 (C4), 136.79 (C6), 125.36 (C3), 119.44 (C3' /C5'), 114.70 (C5), 104.69 (C1), 100.92 (C1'), 58.40 (2-OMe), 57.06 (4'-OMe);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 376 MHz, 25 °C) -72.675 (d, 1JP-F = 706.2 Hz,  $\text{PF}_6^-$ ); HRMS (HRFAB): calcd. For  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{I}$  [M -  $\text{PF}_6$ ]+ 341.0038 found 341.0035.

20

【 0 2 7 7 】

実施例 1 3 . ( 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - メチルフェニル ) ( 4 ' - メトキシフェニル ) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート

【 化 4 7 】



30

【 0 2 7 8 】

ジエチルエーテル / ジクロロメタンの混合物中の再結晶化によって、397 mg ( 7 5 % ) の ( 4 , 5 - ジメトキシ - 2 - メチルフェニル ) ( 4 - メトキシフェニル ) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェートを得た。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 MHz, 25 °C): 7.939 (d, J = 9.2 Hz, 2 H, H2' /H6'), 7.593 (s, 1 H, H6), 7.055 (d, J = 9.2 Hz, 2 H, H3' /H5'), 7.026 (s, 1 H, H5), 3.835 (s, 6 H, 3/4'-OMe), 3.828 (s, 3 H, 4-OMe), 2.550 (s, 3 H, 2-Me);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 100 MHz, 25 °C) 164.45 (C4'), 154.63 (C4), 150.46 (C5), 138.28 (C2' /C6'), 136.71 (C2), 120.59 (C6), 119.41 (C3' /C5'), 115.28 (C3), 107.01 (C1), 102.58 (C1'), 57.51 (3-OMe), 57.14 (4'-OMe), 57.04 (4-OMe);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 376 MHz, 25 °C) -72.735 (d, 1JP-F = 706.9 Hz,  $\text{PF}_6^-$ ); HRMS (HRFAB): calcd. For  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{I}$  [M -  $\text{PF}_6$ ]+ 3385.0301 found 3385.0313

40

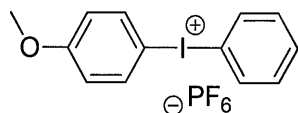
【 0 2 7 9 】

実施例 1 4 . フェニル ( 4 - メトキシフェニル ) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェ

50

ート

## 【化 4 8】



## 【 0 2 8 0】

ジエチルエーテル / ジクロロメタンの混合物中の再結晶化によって、355 mg (7.9%) のフェニル (4 - メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェートを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz, 25 °C): 8.022 (d, J = 7.6 Hz, 2 H, H<sub>2</sub>/H<sub>6</sub>), 8.011 (d, J = 9.4 Hz, 2 H, H<sub>2</sub>' / H<sub>6</sub>'), 7.701 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, H<sub>4</sub>), 7.734 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, H<sub>3</sub>/H<sub>5</sub>), 7.063 (d, J = 9.4 Hz, 2 H, H<sub>3</sub>' / H<sub>5</sub>'), 3.839 (s, 6 H, OMe); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN, 100 MHz, 25 °C) 164.77 (C<sub>4</sub>'), 139.04 (C<sub>2</sub>' / C<sub>6</sub>'), 136.22 (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>), 134.27 (C<sub>4</sub>), 133.77 (C<sub>3</sub>/C<sub>5</sub>), 119.58 (C<sub>3</sub>' / C<sub>5</sub>'), 115.29 (C<sub>1</sub>), 102.50 (C<sub>1</sub>'), 57.09 (OMe); <sup>19</sup>F NMR (CD<sub>3</sub>CN, 376 MHz, 25 °C) -72.754 (d, 1JP-F = 707.7 Hz, PF<sub>6</sub>-); HRMS (HRFAB): calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>OI [M - PF<sub>6</sub>]+ 310.9925 found 310.9932.

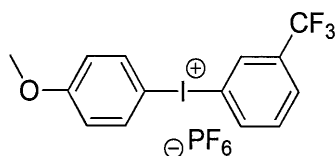
10

## 【 0 2 8 1】

実施例 15 . (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) (4' - メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート

20

## 【化 4 9】



## 【 0 2 8 2】

ジエチルエーテル / ジクロロメタンの混合物中の再結晶化によって、503 mg (96.1%) の (3 - (トリフルオロメチル)フェニル) (4' - メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェートを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz, 25 °C): 8.384 (s, 1 H, H<sub>2</sub>), 8.266 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, H<sub>6</sub>), 8.056 (d, J = 9.2 Hz, 2 H, H<sub>2</sub>' / H<sub>6</sub>'), 7.996 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, H<sub>4</sub>), 7.716 (t, J = 8.1 Hz, 1 H, H<sub>5</sub>), 7.083 (d, J = 9.2, 2 H, H<sub>3</sub>' / H<sub>5</sub>'), 3.847 (s, 3 H, 4' - OMe); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN, 100 MHz, 25 °C) 164.99 (C<sub>4</sub>'), 139.99 (C<sub>6</sub>), 139.38 (C<sub>2</sub>' / C<sub>6</sub>'), 134.44 (C<sub>5</sub>), 134.281 (q, J = 33.6 Hz, C<sub>3</sub>), 133.08 (q, J = 3.7 Hz, C<sub>2</sub>), 133.05 (q, J = 3.7 Hz, C<sub>4</sub>), 124.11 (q, J = 272.8 Hz, CF<sub>3</sub>), 119.71 (C<sub>3</sub>' / C<sub>5</sub>'), 114.83 (C<sub>1</sub>), 102.54 (C<sub>1</sub>'), 57.13 (4' - OMe); <sup>19</sup>F NMR (CD<sub>3</sub>CN, 376 MHz, 25 °C) -63.420 (J<sub>1</sub>(F-C) = 272.8 Hz, J<sub>2</sub>(F-C) = 33.6 Hz, CF<sub>3</sub>), -72.625 (d, J<sub>1</sub>(P-F) = 707.1 Hz, PF<sub>6</sub>-); HRMS (HRFAB): calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>OIF<sub>3</sub> [M - PF<sub>6</sub>]+ 378.9807 found 378.9817.

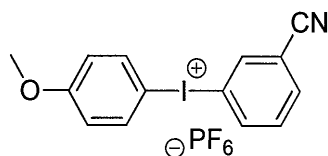
30

40

## 【 0 2 8 3】

実施例 16 . (3 - シアノフェニル) (4' - メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート

## 【化 5 0】



## 【 0 2 8 4 】

ジエチルエーテル / ジクロロメタンの混合物中の再結晶化によって、354 mg (73.7%) の (3 - シアノフェニル) (4' - メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェートを得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz, 25 °C): 8.389 (t, J = 1.6 Hz, 1 H, H2), 8.273 (dd, J<sub>1</sub> = 8.2 Hz, J<sub>2</sub> = 1.6 Hz, 1 H, H6), 8.038 (d, J = 9.4 Hz, 2 H, H2' / H6'), 8.017 (dd, J<sub>1</sub> = 8.2 Hz, J<sub>2</sub> = 1.6 Hz, 1 H, H4), 7.665 (t, J = 8.2 Hz, 1 H, H5), 7.082 (d, J = 9.4, 2 H, H3' / H5'), 3.850 (s, 3 H, 4' - OMe); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN, 100 MHz, 25 °C) 165.04 (C4'), 140.40 (C6), 139.50 (C2), 139.47 (C2' / C6'), 137.79 (C5), 134.13 (C4), 119.75 (C3' / C5'), 117.63 (C3), 116.75 (CN), 114.53 (C1), 102.56 (C1'), 57.16 (4' - OMe); <sup>19</sup>F NMR (CD<sub>3</sub>CN, 376 MHz, 25 °C) -72.675 (d, 1JP-F = 707.5 Hz, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>); HRMS (HRFAB): calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO [M - PF<sub>6</sub>]<sup>+</sup> 335.9885 found 335.9876.

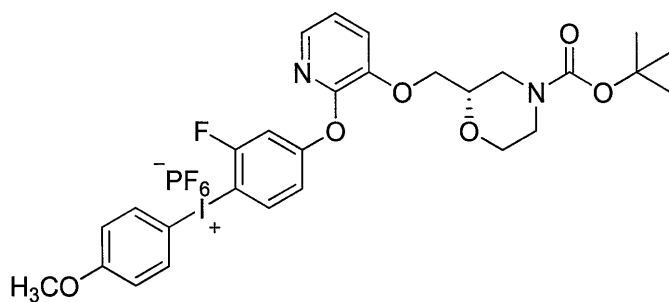
10

## 【 0 2 8 5 】

実施例 17. (S) - (4 - (3 - ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) モルホリン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) (4 - メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート

20

## 【化 5 1】



30

## 【 0 2 8 6 】

この化合物を、アセトン / ヘキサン溶液を徐々に蒸発させることによって得た。ろ過によって、(S) - (4 - (3 - ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) モルホリン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 2 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) (4 - メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート (0.023 g, 68%) を灰白色の非晶性固体として得た。<sup>19</sup>F NMR (CD<sub>3</sub>CN) 376 MHz -96.02 (m, 1F), -72.89 (d, J = 703.1 Hz, 6F). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 400 MHz 1.425 (s, 9H), 2.499 (s, 1H), 2.815 (s, 1H), 3.389 (td, J<sub>1</sub> = 2.8 Hz, J<sub>2</sub> = 11.6 Hz, 1H), 3.581 (m, 1H), 3.737 (m, 2H), 3.844 (s, 3H), 4.019 (m, 2H), 7.054 (dd, J<sub>1</sub> = 2.7 Hz, J<sub>2</sub> = 8.8 Hz, 1H), 7.054 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.134 (dd, J<sub>1</sub> = 4.8 Hz, J<sub>2</sub> = 8.0 Hz, 1H), 7.238 (dd, J<sub>1</sub> = 4.7 Hz, J<sub>2</sub> = 8.2 Hz, 1H), 7.489 (dd, J<sub>1</sub> = 1.6 Hz, J<sub>2</sub> = 8.2 Hz, 1H), 7.810 (dd, J<sub>1</sub> = 1.6, J<sub>2</sub> = 4.9 Hz, 1H), 8.023 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.081 (dd, J<sub>1</sub> = 6.95 Hz, J<sub>2</sub> = 8.97 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN) 125 MHz 28.93, 45.23, 45.84, 57.09, 67.29, 70.72, 74.51, 80.97, 94.42, 103.35, 108.93, 119.52, 123.71, 124.08, 138.98, 139.08, 139.86, 139.88, 146.04, 155.93, 162.31, 163.07, 164.75. HRMS (HRFAB) calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>FIN<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup> 637.1204, found 637.1206.

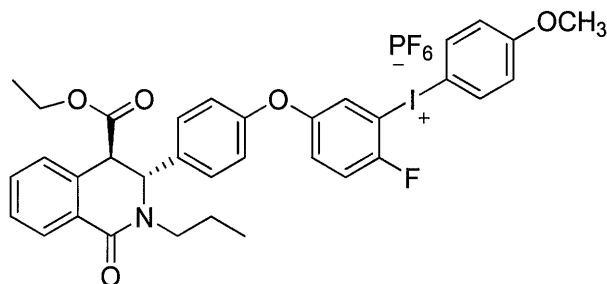
40

50

## 【 0 2 8 7 】

実施例 18 . ( 5 - ( 4 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - オキソ - 2 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - イル ) フェノキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) ( 4 - メトキシフェニル ) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート

## 【 化 5 2 】



10

## 【 0 2 8 8 】

この化合物を、アセトン / ヘキサン溶液を蒸発させることによって得た。ろ過によって、5 - ( 4 - ( ( 3 R , 4 R ) - 4 - ( エトキシカルボニル ) - 1 - オキソ - 2 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - イル ) フェノキシ ) - 2 - フルオロフェニル ) ( 4 - メトキシフェニル ) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート ( 1 5

20

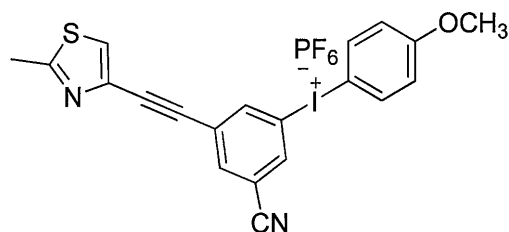
. 5 m g 、 3 3 . 7 % ) を灰白色の非晶性固体として得た。 $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) 376 MHz -106.18 (m, F), -72.98 (d,  $J = 707$  Hz,  $\text{PF}_6^-$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) 400 MHz 0.8 790 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.203 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.602 (m, 2H), 2.75 5 (ddd,  $J = 5.2, 8.8, 13.7$  Hz, 1H), 3.839 (s, 3H), 3.989 (ddd,  $J = 7.1, 8.8, 13.4$  Hz, 1H), 4.065 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.141 (quar.,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.144 (quar.,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.352 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.821 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.005 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.083 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.175 (m, 1H), 7.225 (m, 1H), 7.406 (m, 1H), 7.425 (m, 2H), 7.622 (dd,  $J = 1.1, 3.0$  Hz, 1H), 7.948 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 8.011 (m, 1H).

30

## 【 0 2 8 9 】

実施例 19 . ( 3 - シアノ - 5 - ( ( 2 - メチルチアゾール - 4 - イル ) エチニル ) フェニル ) ( 4 - メトキシフェニル ) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート

## 【 化 5 3 】



40

## 【 0 2 9 0 】

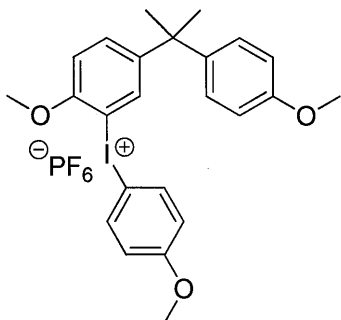
アセトン / ヘキサンからの再結晶化によって、0 . 0 7 0 g ( 4 0 % ) の無色の固体を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) 400 MHz 2.684 (s, 3H), 3.858 (s, 3H), 7.0945 (d,  $J = 9.2$ , 2H), 7.701 (s, 1H), 8.057 (d,  $J = 9.2$ , 2H), 8.153 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.357 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.416 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) 376 MHz -72.56 (d,  $J = 748$  Hz,  $\text{PF}_6^-$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) 150 MHz 19.37, 56.93, 84.61, 89.84, 102.36, 114.03, 116.72, 116.73, 119.5 8 127.31, 128.08, 135.79, 138.63, 139.36, 139.93, 142.10, 164.91, 168.04. HRMS (positive mode) obsd mass ( $M + H$ ) $^+$  456.9867; calcd ma

50

ss ( $C_{20}H_{14}N_2OSI + H$ )<sup>+</sup>, 456.9872.

【0291】

実施例 20 . (2 - メトキシ - 5 - (2 - (4 - メトキシフェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル)(4 - メトキシフェニル)ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート  
【化 5 4】



10

【0292】

初期イオン交換によって、淡褐色の油を得た。この油を、酢酸エチル：ジクロロメタンの 1 : 1 溶液 3 mL 中に溶解し、20 mL のバイアルに加えた。ペンタンを、バイアルを満たすまで、酢酸エチル：ジクロロメタン混合物上に慎重に層状化させた。バイアルを密封し、光から保護した。3 日後、結晶化した生成物を、真空ろ過によって回収し、(2 - メトキシ - 5 - (2 - (4 - メトキシフェニル)プロパン - 2 - イル)フェニル)(4 - メトキシフェニル)ヨードニウムヘキサフルオロホスフェートを無色の針状結晶として得た：収率 0.30 g (52%)。<sup>1</sup>H NMR ( $CD_3CN$ ) 400 MHz 1.619 (s, 6H), 3.762 (s, 3H), 3.854 (s, 3H), 3.920 (s, 3H), 6.798 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.982 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.095 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.112 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.471 (dd, J<sub>1</sub> = 8.2 Hz, J<sub>2</sub> = 2.8 Hz, 1H), 7.620 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.897 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

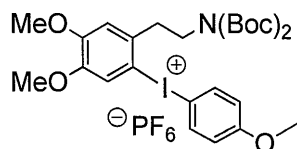
20

【0293】

実施例 21 . (N, N - ジ - (t - ブトキシカルボニル) - 2 - ((4, 5 - ジメトキシフェネチルアミン)ジカーボネート)(4 - メトキシフェニル)ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート

30

【化 5 5】



【0294】

ペースト状固体を、3 mL のジクロロメタン中に溶解し、7 mL のヘキサンを上に層状化させ、混合物をバイアル内に密封し、光から保護した。固体が結晶化した後、これを真空ろ過によって回収し、(N, N - ジ - (t - ブトキシカルボニル) - 2 - ((4, 5 - ジメトキシフェネチルアミン)ジカーボネート)(4 - メトキシフェニル)ヨードニウムヘキサフルオロホスフェートを白色の非晶性固体として得た：0.49 g (65.2%)。<sup>1</sup>H NMR ( $CD_3CN$ ) 400 MHz 1.44 (s, 18H), 3.10 (t, J = 7.16 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 7.16 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.04 (d, J = 9.01 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.01 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR ( $CD_3CN$ ) 100 MHz 28.3, 38.3, 47.4, 56.8, 56.9, 57.3, 83.8, 107.0, 115.2, 119.1, 120.3, 136.6, 138.2, 151.0, 153.8, 154.2, 164.3. <sup>19</sup>F NMR ( $CD_3CN$ ) 400 MHz -72.9 (d, J = 707.0 Hz, 6F). HRMS: (HREI) calcd. for  $C_{27}H_{37}O_7NIPF_6$  [M - PF<sub>6</sub> + Na]<sup>+</sup> 614.9165, found.

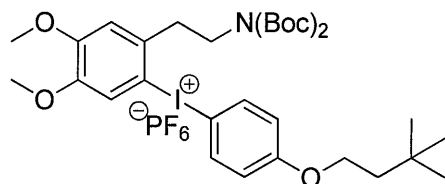
40

50

## 【 0 2 9 5 】

実施例 2 2 . ( N , N - ジ - ( t - ブトキシカルボニル ) - 2 - ( 4 , 5 - ジメトキシフェネチルアミンジカーボネート ) ( 4 - ( 3 , 3 - ジメチルブトキシフェニル ) ) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート

## 【 化 5 6 】



10

## 【 0 2 9 6 】

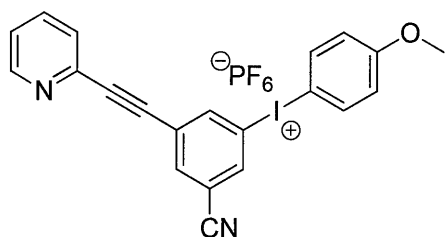
ペースト状固体を、3 mL のジクロロメタン中に溶解し、7 mL のヘキサンを層状化させ、内容物をバイアル内に密封することによって、再結晶化させ、そして光から保護した。固体が結晶化した後、これを真空ろ過によって回収し、( N , N - ジ - ( t - ブトキシカルボニル ) - 2 - ( 4 , 5 - ジメトキシフェネチルアミンジカーボネート ) ( 4 - ( 3 , 3 - ジメチルブトキシフェニル ) ) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェートを白色の非晶性固体として得た：0.49 g ( 65.2 % )。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) 400 MHz 0.96 8 (s, 9H), 1.440 (s, 18H), 1.692 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.100 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.795 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.815 (s, 3H), 3.843 (s, 3H), 4.093 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.954 (s, 1H), 7.024 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.544 (s, 1H), 7.990 (d, J = 8.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>CN) 100 MHz 28.60, 30.23, 30.71, 38.63, 43.05, 47.72, 57.13, 57.63, 67.61, 84.10, 103.07, 107.39, 115.45, 119.83, 120.68, 136.84, 138.45, 151.16, 154.01, 154.39, 163.90. <sup>19</sup>F NMR (CD<sub>3</sub>CN) 376 MHz -79.36.

20

## 【 0 2 9 7 】

実施例 2 3 . ( 3 - シアノ - 5 - ( ピリジン - 2 - イルエチニル ) フェニル ) ( 4 - メトキシフェニル ) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート

## 【 化 5 7 】



30

## 【 0 2 9 8 】

粗ろ過物を C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 中に溶解し、フィルタから粗ろ過物を取り出し、溶媒を蒸発させた。C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> / ヘプタンから無色の固体を再結晶化させ、無色の結晶性固体 ( 14.6 mg、50 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) = 8.63 (d, 1 H, J = 4.8 Hz), 8.49 (d, 1 H, J = 1.2 Hz), 8.40 (s, 1 H), 8.21 (d, 1 H, J = 0.8 Hz), 8.01 (d, 2 H, J = 9.2 Hz), 7.90 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.68 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.48 (t, 1 H, J = 6.2 Hz), 7.10 (d, 2 H, J = 9.2 Hz), 3.86 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN) = 150.51, 141.36, 139.12, 138.22, 137.92, 136.81, 127.89, 124.35, 118.44, 117.30, 115.64, 55.84; <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CD<sub>3</sub>CN): -72.96 (d, 6 F, J = 705 Hz); HR-FAB MS: (M-PF<sub>6</sub>)<sup>+</sup> 437.0149 m/z (calcd for C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>2</sub>O, 437.0145).

40

## 【 0 2 9 9 】

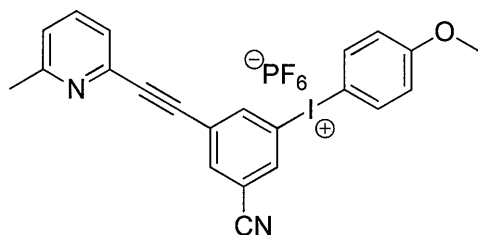
実施例 2 4 . ( 3 - シアノ - 5 - ( ( 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) エチニル ) フェ

50



ニル) (4 - メトキシフェニル) ヨードニウムヘキサフルオロホスフェート

【化 5 8】



【0300】

10

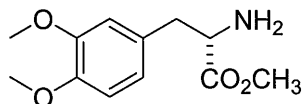
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ヘプタンから粗生成物を再結晶化させ、無色の結晶性固体 (12.5 mg、50%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  = 8.47 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.07 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.72 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.44 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.29 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.10 (d, 2 H, J = 9.2 Hz), 3.86 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  = 163.82, 159.59, 141.36, 140.57, 139.16, 138.29, 137.89, 137.10, 126.78, 125.09, 124.06, 118.49, 115.66, 112.93, 101.28, 93.33, 82.99, 55.85, 23.46; <sup>19</sup>F (376 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = -72.79 (d, 6 F, 703.1 Hz); HR-FAB MS: (M-PF<sub>6</sub>)<sup>+</sup> 451.0299 m/z (calcd for C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>IN<sub>2</sub>O, 451.03).

【0301】

20

実施例 25. (S) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - アミン

【化 5 9】



【0302】

30

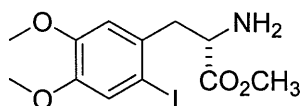
3, 4 - ジメトキシ - L - フェニルアラニン (100.0 g、0.44 mol) を、1.3 L のメタノールに添加し、この溶液を、氷水浴で 0 に冷却した。塩化チオニル (48 mL、0.66 mol) を、冷却した溶液に徐々に加えた。氷浴を取り除き、反応混合物を 10 時間還流において加熱した。この溶液を室温に冷却し、回転蒸発によってメタノールを除去した。油状残留物を、250 mL の脱イオン水中に溶解し、得られた溶液を、水性飽和炭酸ナトリウムによって pH を 12 にした。この水溶液を、ジクロロメタンによって抽出し (5 x 300 mL)、合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウムによって乾燥させ、ろ過し、蒸発させ、(S) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - アミン (106 g、定量的) を淡黄色の油として得た。

【0303】

40

実施例 26. (S) - 3 - (2 - ヨード - 4, 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - アミン

【化 6 0】



【0304】

トリフルオロ酢酸 (39 mL、0.502 mmol) を、2 L のアセトニトリル中で、(S) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - アミン (60.0 g、0.251 mol) の攪拌溶液に加えた。N - ヨードスクシ

50

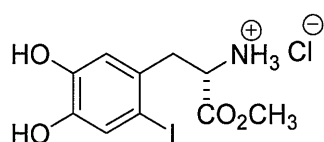
ンイミド (56.5 g、0.251 mol) を、20 分にわたり分けて、攪拌した反応混合物に加え、3 L の丸底フラスコをアルミ箔によって遮蔽した。18 時間後、アセトニトリルを除去し、残存する固体を脱イオン水中に溶解した。この溶液を、紫色が消失するまで、水性飽和重亜硫酸ナトリウムによって処理した。水性飽和炭酸カリウムを用いて、pH を 12 に調整し、この溶液を、ジクロロメタンによって抽出した (3 × 200 mL)。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を回転蒸発によって除去し、(S) - 3 - (2 - ヨード - 4, 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - アミン (77.8 g、85%) を淡黄色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 1.63 (s, 2H), 2.87 (dd, J<sub>1</sub> = 11.3 Hz, J<sub>2</sub> = 14.0 Hz, 1H), 3.15 (d, J<sub>1</sub> = 11.3 Hz, J<sub>2</sub> = 14.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.81 (dd, J<sub>1</sub> = 11.3 Hz, J<sub>2</sub> = 14.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 6H), 6.72 (s, 1H), 7.20 (s, 1H).

10

## 【0305】

実施例 27. (S) - 3 - (2 - ヨード - 4, 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - アミン塩酸塩

## 【化 6 1】



20

## 【0306】

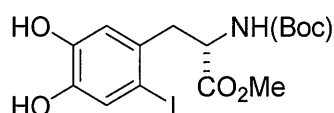
N<sub>2</sub> 下で、(S) - 3 - (2 - ヨード - 4, 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - アミンを、乾燥した蒸留ジクロロメタン中に溶解した。この溶液を 0 °C に冷却し、三臭化ホウ素を、激しく攪拌した反応混合物に滴加した。三臭化ホウ素の添加が完了したら、溶液を更に 0 °C で 30 分間攪拌した。30 分後、粗反応混合物を、30 グラムの氷に慎重に注いだ。水溶液を分離し、ジクロロメタンによって 3 回洗浄した。水層を、NaHCO<sub>3</sub> を慎重に加えることによって pH 2 にし、塩化ナトリウムによって飽和させ、酢酸エチルによって抽出した (4 × 100 mL)。酢酸エチル層を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒を回転蒸発によって除去し、無色の非晶質固体として生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-acetone) 400 MHz 2.85 (dd, dd, J<sub>1</sub> = 11.3 Hz, J<sub>2</sub> = 14.0 Hz, 1H), 2.94 (dd, J<sub>1</sub> = 11.3 Hz, J<sub>2</sub> = 14.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.83 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.86 (s, 1H).

30

## 【0307】

実施例 28. メチル (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4, 5 - ジヒドロキシ - 2 - ヨードフェニル) プロパノエート

## 【化 6 2】



40

## 【0308】

(S) - 3 - (2 - ヨード - 4, 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - メトキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - アミン塩酸塩 (0.5 g) を、5 mL の乾燥ジメチルホルムアミド中に溶解し、トリエチルアミン (0.3 mL、1.5 当量) を加え、続いて、固体 tert - ブチルジカーボネート (0.29 g、0.99 当量) を加えた。この溶液を 60 °C に加熱し、18 時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、DMF を、減圧下でトルエンとの共沸蒸留によって除去した。溶媒を完全に除去したら、油状残留物を酢酸エチル中に溶解し、酢酸緩衝液 (3 × 15 mL) 及び脱イオン水 (3 × 10 mL) によって洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムによって乾燥させ、ろ過し、回転蒸発によって取り出し、

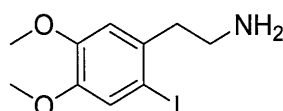
50

褐色の固体を得た。この褐色の固体を、酢酸エチル：ヘキサン溶媒勾配（0～25～50%）を用いて、シリカ上でクロマトグラフィー分離し、無色の固体として生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-acetone) 400 MHz 1.35 (s, 9H), 2.89 (dd, J<sub>1</sub> = 11.3 Hz, J<sub>2</sub> = 14.0 Hz, 1H), 3.12 (dd, J<sub>1</sub> = 11.3 Hz, J<sub>2</sub> = 14.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.43 (dd, J<sub>1</sub> = 11.3 Hz, J<sub>2</sub> = 14.0 Hz, 1H), 6.20 (d, 6.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.19 (s, 2H).

【0309】

実施例29. 2-(2-ヨード-4,5-ジメトキシフェニル)エタンアミン

【化63】



10

【0310】

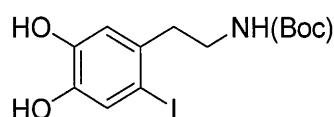
70 mL アセトニトリル中 N-ヨードスクシンアミド（8.3 g、37 mmol）の溶液に、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エタンアミン（3.04 g、16.8 mmol）及びトリフルオロ酢酸（5.4 mL、53 mmol）を加えた。この反応物を、室温で17時間、暗所で撹拌した。アセトニトリルを減圧下で除去し、残存する油を80 mL の水中に溶解し、すべてのヨウ素がクエンチされるまで、亜硫酸水素ナトリウムの飽和水溶液によって処理した。この溶液を、水性 KOH によって pH 10 に調整し、淡黄色の固体を沈殿させた。この固体を真空ろ過によって回収し、2-(2-ヨード-4,5-ジメトキシフェニル)エタンアミン（4.18 g、81.0%）を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 2.562 (s, 2H), 2.797 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.910 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.814 (s, 3H), 3.828 (s, 3H), 6.732 (s, 1H), 7.188 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 100 MHz 42.48, 43.94, 56.06, 56.26, 88.36, 112.78, 121.83, 134.73, 148.13, 149.41

20

【0311】

実施例30. N-t-ブトキシカルボニル-2-(2-ヨード-4,5-ジヒドロキシフェニル)エタンアミン

【化64】



30

【0312】

不活性雰囲気下で、2-(2-ヨード-4,5-ジメトキシフェニル)エタンアミン（18.3 g、59.6 mmol）を、230 mL の乾燥した蒸留ジクロロメタン中に溶解した。この反応混合物を -78 に冷却し、三臭化ホウ素（11.3 mL、119 mmol）を反応混合物に滴加した。反応フラスコから冷却槽を取り除き、この混合物を室温に加温し、18時間撹拌した。18時間後、この反応混合物を 0 に冷却し、100 mL の氷水によってクエンチした。水層を取り出し、有機層を、脱イオン水によって抽出した（3 × 25 mL）。水層を、固体重炭酸ナトリウムを加えることによって pH 6 に中和した。水層に THF（150 mL）を加え、この溶液を激しく撹拌し、溶媒の二層の形成を回避した。水性飽和重炭酸ナトリウムの更なる 50 mL のアリコート、反応混合物に加え、続いて、THF 中 Boc 無水物（60 mL THF 中 12.88 g の Boc 無水物）の 1 M 溶液を加えた。この混合物を 2 時間撹拌した後、THF 層を除去し、水層を酢酸エチルによって抽出した（3 × 50 mL）。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムによって乾燥させ、溶媒を減圧下で除去し、淡褐色の油を得た。この油を、酢酸エチルノ

40

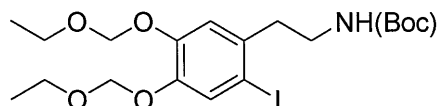
50

ヘキサン ( 0 ~ 25 % ~ 50 % ) の勾配を用い、2 " シリカプラグを介してクロマトグラフィー分離した。減圧下における有機溶媒の除去によって、無色の固体として生成物 ( 11.3 g、50 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-acetone) 400 MHz 1.40 (s, 9H), 2.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H), (quartet, J = 6.1 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 8.08 (s, 2H).

#### 【0313】

実施例 31 . N - ( t - ブトキシカルボニル ) - 2 - ( 2 - ヨード - 4 , 5 - ビス ( エトキシメトキシ ) フェニル ) エタンアミン

#### 【化 6 5】



10

#### 【0314】

不活性雰囲気下で、N - t - ブトキシカルボニル - 2 - ( 2 - ヨード - 4 , 5 - ジヒドロキシフェニル ) エタンアミン ( 5.0 g、13.2 mmol ) を、35 mL の乾燥した蒸留 THF 中に溶解した。この溶液を 0 °C に冷却し、シリンジによって、ジイソプロピルエチルアミン ( 5.8 mL、33.0 mmol ) を加え、この反応混合物を 5 分間撹拌した。シリンジによって、エトキシメチルクロリド ( 3.1 mL、33.0 mmol ) を滴加した。EOMC1 の添加が完了した後、冷却槽を取り除き、溶液を室温に加温した。次いで、この反応混合物を加熱して還流し、18 時間撹拌した。18 時間後、反応混合物を室温に冷却し、この混合物を、氷水の 50 mL のアリコートによってクエンチした。THF を分離し、水層を酢酸エチルによって抽出した ( 2 × 40 mL )。有機画分を合わせ、10 % の炭酸カリウムを含有する水溶液によって抽出した ( 3 × 50 mL )。合わせた有機層を、塩化ナトリウムによって洗浄し ( 2 × 40 mL )、硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去し、N - ( t - ブトキシカルボニル ) - 6 - ヨード - 3 , 4 - ビス - ( エトキシメトキシ ) フェネチルアミン ( 5.4 g、82 % ) を無色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.34 (quartet, J = 6.2 Hz, 2H), 3.76 (quartet, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (quartet, J = 7.1 Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.58 (s, 1H).

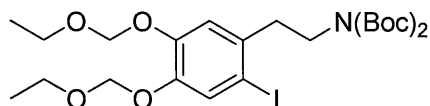
20

30

#### 【0315】

実施例 32 . 2 - [ 2 - [ ( ジ - t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] エチル ] - 4 , 5 - ビス ( エトキシメトキシ ) ヨードベンゼン

#### 【化 6 6】



40

#### 【0316】

N - ( t - ブトキシカルボニル ) - 2 - ( 2 - ヨード - 4 , 5 - ビス ( エトキシメトキシ ) フェニル ) エタンアミン ( 4.5 g、9.1 mmol ) を、90 mL のアセトニトリル中に溶解した。この反応混合物に、トリエチルアミン ( 10 mL、72.8 mmol )、ジメチルアミノピリジン ( 1.11 g、9.1 mmol )、及び Boc 無水物 ( 2.97 g、14 mmol ) を加え、この溶液を室温で 24 時間撹拌した。24 時間後、この溶液に非活性化シリカを加え、溶媒を減圧下で除去した。シリカを完全に乾燥させた後、粗内容物を、不活性化シリカゲルカラムにかけた。次いで、混合物を、酢酸エチル

50

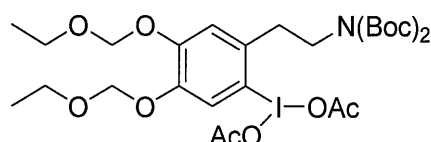
ノヘキサン勾配 (0 ~ 6 % ~ 15 %) を用いて、クロマトグラフィー分離 ( $R_f = 0.34$ )、生成物として淡黄色の油を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.47 (s, 18H), 2.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.73 (quartet,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.74 (quartet,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.80 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.56 (s, 1H).

シリカゲルを次に示す方法により非活性化させた。5 % のトリエチルアミン / ヘキサン溶液を調製し、粘稠なスラリーが得られるまで、シリカゲルを加えた。次いで、シリカゲルを真空ろ過によってろ過し、ヘキサンによって洗浄した。

#### 【0317】

実施例 33. 2 - (ジアセトキシヨード) - 1 - [2 - [(ジ - tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] - 4, 5 - ビス (エトキシメトキシ) ベンゼン

#### 【化 67】



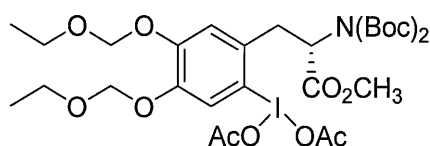
#### 【0318】

$\text{N}_2$  充填グローブボックス内で、0.51 g の 2 - [2 - [(ジ - tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] - 4, 5 - ビス (エトキシメトキシ) ヨードベンゼンを、5 mL の乾燥アセトニトリル中に溶解し、これを、トリメチルシリルアセテート (330 mg、2.5 mmol) を有する 20 mL の高密度ポリエチレンバイアルに移し、この混合物は室温で撹拌した。次に、8 mL 乾燥アセトニトリル中 F - T E D A - B F<sub>4</sub> (439 mg、1.30 mmol) の新たに調製した溶液を、ガラスピペットによって撹拌混合物に滴加した。その後、反応混合物を室温で 5 時間撹拌した後、これを、100 mL の丸底フラスコに移し、溶媒を回転蒸発によって除去した。油状残留物をジクロロメタンによって洗浄し (3 x 10 mL)、フラスコ中に残存する無色の沈殿塩を残した。合わせたジクロロメタン抽出物を、水性酢酸緩衝液 ( $\text{NaOAc} : \text{HOAc} = 0.5 \text{ M} : 0.5 \text{ M}$ 、 $\text{pH} = 5$ ) によって洗浄し (4 x 20 mL)、硫酸ナトリウムで脱水した。回転蒸発による溶媒の除去によって、淡黄色の油を得、これを、動的真空下で一晩乾燥させ、2 - (ジアセトキシヨード) - 1 - [2 - [(ジ - tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル] - 4, 5 - ジ (エトキシメトキシ) ベンゼンを得た。

#### 【0319】

実施例 34. 2 - (ジアセトキシヨード) - 1 - [(2S) - 2 - [(ジ - tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル] - 4, 5 - ビス (エトキシメトキシ) ベンゼン

#### 【化 68】



#### 【0320】

$\text{N}_2$  充填グローブボックス内で、1.13 g の 2 - [(2S) - 2 - [(ジ - tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル] - 4, 5 - ジメトキシヨードベンゼンを、10 mL の乾燥アセトニトリル中に溶解し、これを、トリメチルシリルアセテート (660 mg、5 mmol) を有する 20 mL の高密度ポリエチレンバイアルに移した。この反応混合物に、16 mL の乾燥アセトニトリル中 F - T E D A - B F<sub>4</sub> (878 mg、2.60 mmol) の溶液を滴加し、この溶液を室温で 8

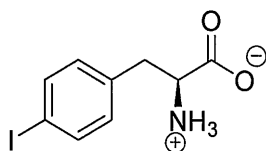
時間攪拌した後、これを、100 mLの丸底フラスコに移した。フラスコをグローブボックスから取り出し、溶媒を回転蒸発によって除去した。油状残留物をジクロロメタンによって洗浄し(3 × 10 mL)、フラスコ中に残存する無色の沈殿塩を残した。合わせたジクロロメタン抽出物を、水性酢酸緩衝液(NaOAc : HOAc = 0.5 M : 0.5 M、pH = 5)によって洗浄し(4 × 20 mL)、硫酸ナトリウムで脱水した。回転蒸発による溶媒の除去によって、淡黄色の油を得、これを、動的真空下で一晩乾燥させ、2 - (ジアセトキシヨード) - 1 - [(2S) - 2 - [(ジ - tertブトキシカルボニル)アミノ] - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル] - 4, 5 - ビス(エトキシメトキシ)ベンゼンを得た。

【0321】

10

実施例35. 4 - ヨード - L - フェニルアラニン

【化69】



【0322】

20

磁気攪拌棒を備えた250 mLの丸底フラスコ内で、濃硫酸(18 mL、337 mmol)を、140 mL酢酸中L - フェニルアラニン(25 g、151 mmol)の溶液に加えた(滴加した)。反応フラスコに、ヨウ素(15.3 g、60.2 mmol)を一度に加え、続いて、ヨウ素酸ナトリウム(6.3 g、32.0 mmol)を慎重に加えた。フラスコをシリコン油槽内に入れ、この反応混合物を70 で20時間攪拌した。20時間後、この溶液に、1.0 gの過ヨウ素酸ナトリウムを加えた。25時間後、この反応混合物に、別の1.0 gの過ヨウ素酸ナトリウムを加えた。25時間の過ヨウ素酸ナトリウム添加後、深紅色からオレンジへの目に見える色変化があった。(反応の進行は、TLC(16 : 3 : 2.5、MEK : AcOH : H<sub>2</sub>O、R<sub>f</sub> = 0.5)によってモニタリングした)。25時間後、溶液を室温に冷却し、回転蒸発によって溶媒を除去し、オレンジ色の粘性油を得た。この油を200 mLの脱イオン水によって希釈し、ジエチルエーテル(2 × 100 mL)及びジクロロメタン(2 × 100 mL)によって洗浄した。水層を活性炭に通し、そして、0.2 µm PTFE膜フィルタに通し、3 MのNaOHによってpH 7に中和した。中和によって無色の沈殿物が生じた。この沈殿物を真空ろ過し、160 mLの沸騰酢酸中に溶解した。溶液を1.5時間室温に冷却した後、大きな淡黄色の結晶が生じた。この結晶を真空ろ過し、小分けした氷冷酢酸及び氷冷エタノールによって洗浄した。無色の固体を、風袋を測定した丸底フラスコに移し、動的真空下で一晩乾燥させ、4 - ヨード - L - フェニルアラニンを45%の収率で得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 400 MHz 3.19 (dd, J<sub>1</sub> = 11.3 Hz, J<sub>2</sub> = 14.0 Hz, 1H), 3.30 (dd, J<sub>1</sub> = 11.3 Hz, J<sub>2</sub> = 14.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J<sub>1</sub> = 5.9 Hz, J<sub>2</sub> = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

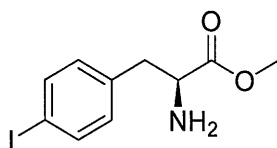
30

40

【0323】

実施例36. 4 - ヨード - L - フェニルアラニンメチルエステル

【化70】



【0324】

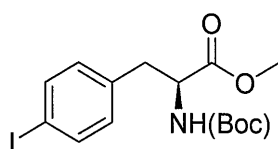
50

1 L の丸底フラスコ内で、4 - ヨード - L - フェニルアラニン (20 g、68.8 mmol) を、690 mL のメタノール中に溶解した。シリンジによって塩化チオニル (10.0 mL、68.8 mmol) を滴加し、この混合物を8時間還流において加熱した。8時間後、メタノールを減圧下で除去し、無色の固体を残し、これを、6時間動的高真空に供した。生成物を飽和炭酸ナトリウム溶液中に溶解し、ジクロロメタンによって抽出した (3 × 50 mL)。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムによって乾燥させ、減圧下で蒸発させ、オレンジ色の粘性油として14.9 g (定量的) の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 400 MHz 3.22 (dd, J<sub>1</sub> = 11.3 Hz, J<sub>2</sub> = 14.0 Hz, 1H), 3.32 (dd, J<sub>1</sub> = 11.3 Hz, J<sub>2</sub> = 14.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.45 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

10

## 【0325】

実施例37. メチル(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロパノエート  
【化71】



20

## 【0326】

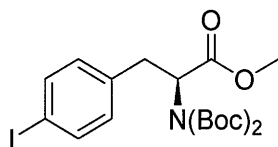
磁気攪拌棒を備えた250 mLの丸底フラスコ内で、4 - ヨード - L - フェニルアラニンメチルエステル (5.0 g、16.4 mmol) を、30 mL のテトラヒドロフラン中に溶解し、反応フラスコを氷浴中で0℃に冷却した。このフラスコに飽和重炭酸ナトリウム (30 mL) を添加し、この反応物を、激しく攪拌し、二層の形成を最小限にした。反応フラスコに、テトラヒドロフラン中ジ-tert-ブチルジカーボネート (4.3 g、19.7 mmol) の1 M 溶液を徐々に加えた。氷浴を取り除き、反応物を室温で2時間攪拌した。2時間後、混合物を分液漏斗に注いだ。テトラヒドロフラン層を除去し、水層を酢酸エチルによって抽出した (2 × 50 mL)。有機画分を合わせ、5%のHCl (2 × 20 mL)、脱イオン水 (2 × 20 mL)、及び飽和塩化ナトリウム (2 × 20 mL) によって洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムによって乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させ、淡黄色の固体として生成物を得た。この固体を更に精製することなく、次の工程に用いた。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400 MHz 1.42 (s, 9H), 2.97 (dd, J<sub>1</sub> = 11.3 Hz, J<sub>2</sub> = 14.0 Hz, 1H), 3.07 (dd, J<sub>1</sub> = 11.3 Hz, J<sub>2</sub> = 14.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.56 (quartet, J = 7.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

30

## 【0327】

実施例38. メチル(S)-2-(ジ-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロパノエート  
【化72】

40



## 【0328】

磁気攪拌棒を備えた250 mLの丸底フラスコ内で、メチル(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(4-ヨードフェニル)プロパノエート (6.7 g、16.6 mmol) を、170 mL のアセトニトリル中に溶解した。反応フラスコ

50

に、トリエチルアミン (14 mL、99.6 mmol) を加え、続いて、4 - ジメチルアミノピリジン (0.41 g、3.3 mmol)、及びジ - tert - ブチルジカーボネート (5.4 g、25 mmol) を加えた。この混合物を室温で20時間攪拌した後、回転蒸発によってアセトニトリルを除去し、暗赤色の油を残した。この油を100 mL のジクロロメタン中に溶解し、有機層を、脱イオン水 (3 × 40 mL) 及び塩水 (1 × 40 mL) によって洗浄した。ジクロロメタンを硫酸ナトリウムによって乾燥させ、ろ過し、蒸発させ、淡褐色の油を得た。この油を、クロマトグラフィー前にトリエチルアミン / ヘキサン (10% 溶液) によって処理したシリカカラム上で、クロマトグラフィー分離し、次いで、3 カラム容量のヘキサンによって洗浄した。酢酸エチル / ヘキサン (2% ~ 10% ~ 20%) の勾配を用いる、生成物のクロマトグラフィー分離 ( $R_f = 0.38$ 、4 : 1 の酢酸エチル : ヘキサン)、続いて、減圧下での溶媒のその後の除去によって、生成物 (6.5 g、78.4%) を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 400 MHz 1.41 (s, 18H), 3.16 (dd,  $J_1 = 11.3$  Hz,  $J_2 = 14.0$  Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J_1 = 11.3$  Hz,  $J_2 = 14.0$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 5.11 (quartet,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

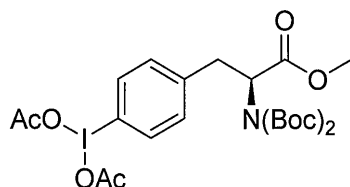
10

## 【0329】

実施例 39. 4 - ((S) - (2 - (ジ - tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - オキソ - 3 - メトキシプロピル) フェニル) (ビス - アセトキシ) - <sup>3</sup> - ヨーダン

## 【化73】

20



## 【0330】

$\text{N}_2$  充填グローブボックス内で、メチル (S) - 2 - (ジ - tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (4 - ヨードフェニル) プロパノエート (6.4 g、12.6 mmol) を、ポリエチレン容器内の、63 mL の乾燥した蒸留アセトニトリル中に溶解した。同じ容器に、トリメチルシリルアセテート (4.2 g、31.4 mmol) を加え、この反応混合物を攪拌した。別のプラスチックフラスコ内で、SelectFluor (登録商標) を、103 mL の乾燥した蒸留アセトニトリル中に溶解し、Selectfluor (登録商標) 混合物を、攪拌したフェニルアラニン / トリメチルシリルアセテート混合物に滴加し、この溶液を8時間攪拌した。8時間後、アセトニトリルを減圧下で除去し、無色の固体を得た。この固体をジクロロメタン (3 × 50 mL) によって洗浄し、有機画分を合わせた。合わせた有機抽出物を、水性酢酸緩衝液で ( $\text{NaOAc} : \text{HOAc} ; 0.5 \text{ M} : 0.5 \text{ M} ; \text{pH} = 5$ ) によって洗浄し (4 × 40 mL)、硫酸ナトリウムで脱水した。ジクロロメタンを減圧下で除去し、黄色の油を得、これを、40 mL のペンタンによって処理し、塩が固化するまで、超音波処理した。ペンタンをデカンテーションし、無色の固体を動的な高真空下に5時間置いた。次いで、この無色の固体を、更に精製することなく、次の工程に用いた。 $\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) 400 MHz 1.40 (s, 18H), 1.93 (s, 6H), 3.29 (dd,  $J_1 = 11.3$  Hz,  $J_2 = 14.0$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J_1 = 11.3$  Hz,  $J_2 = 14.0$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.25 (dd,  $J_1 = 11.3$  Hz,  $J_2 = 14.0$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

30

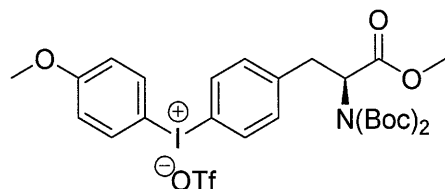
40

## 【0331】

実施例 40. [(4 - メトキシフェニル) ((4 - (S) - 2 - (ジ - tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - オキソ - 3 - メトキシプロピル) フェニル) (トリフルオロメタンスルホン) - <sup>3</sup> - ヨーダン



## 【化 7 4】



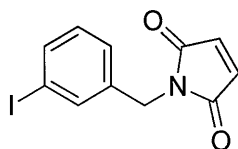
## 【 0 3 3 2】

N<sub>2</sub> 充填グローブボックス内で、4 - ( ( ( S ) - 2 - ( ジ - t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 3 - オキソ - 3 - メトキシプロピル ) フェニル ( ビス - アセトキシ ) - 3 - ヨーダン ( 1 . 0 g 、 1 . 6 m m o l ) を、5 . 6 m L の乾燥した蒸留アセトニトリル中に溶解した。別のフラスコ内で、カリウム ( 4 - メトキシフェニル ) トリフルオロボレート ( 0 . 3 4 g 、 1 . 6 m m o l ) を、1 3 m L の乾燥した蒸留アセトニトリル中に溶解し、その後、これを、超原子価ヨウ素溶液に添加した。次に、撪拌しながら、反応バイアルに、トリメチルシリルトリフルオロアセテート ( 0 . 2 9 g 、 1 . 6 m m o l ) を滴加した。室温で 1 0 分後、溶媒を減圧下で除去し、油を得た。この油を 2 0 m L のジクロロメタン中に溶解し、有機層を、水性酢酸緩衝液 ( 3 × 1 2 m L ) ( N a O A c : H O A c ; 0 . 5 M : 0 . 5 M ; p H = 5 ) によって洗浄し、蒸発させ、淡黄色の固体を得た。この固体を 4 m L の乾燥アセトニトリル中に溶解し、反応フラスコに、ヘキサフルオロリン酸ナトリウム ( 4 m L 脱イオン水中 1 . 0 g ) を加え、この溶液を 3 分間撪拌した。生じた沈殿物をジクロロメタンによって抽出し ( 3 × 2 0 m L ) 、有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させ、無色の固体を得た。この物質を、3 m L のアセトニトリル / 水 ( 9 0 : 1 0 ) 溶液中に溶解し、更なる 2 5 m L のアセトニトリル / 水 ( 9 0 : 1 0 ) とともに、( トリフルオロメタンスルホネートを先にかけた ) I R A - 4 0 0 樹脂に通した。溶媒を減圧下で除去し、無色の油を得た。<sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>CN ) 400 MHz 1.21 ( s , 18H ) , 3.21 ( dd , J<sub>1</sub> = 11.3 Hz , J<sub>2</sub> = 14.0 Hz , 1H ) , 3.42 ( dd , J<sub>1</sub> = 11.3 Hz , J<sub>2</sub> = 14.0 Hz , 1H ) , 3.69 ( s , 3H ) , 3.83 ( s , 3H ) , 5.16 ( dd , J<sub>1</sub> = 4.9 Hz , J<sub>2</sub> = 10.9 Hz , 1H ) , 7.05 ( d , J = 8.4 Hz , 2H ) , 7.33 ( d , J = 8.4 Hz , 2H ) , 7.96 ( d , J = 8.4 Hz , 2H ) , 8.02 ( d , J = 8.4 Hz , 2H ) .

## 【 0 3 3 3】

実施例 4 1 . N - ( 3 - ヨードベンジル ) マレイミド

## 【化 7 5】



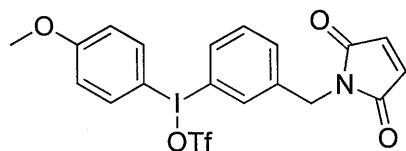
## 【 0 3 3 4】

D I A D ( 1 2 m m o l 、 2 . 4 3 g 、 2 . 4 0 m L 、 1 . 2 当量 ) を、1 時間 に わたり、1 0 0 m L T H F 中、3 - ヨードベンジルアルコール ( 1 0 m m o l 、 2 . 3 4 g , 1 . 0 当量 ) 、P P h<sub>3</sub> ( 1 1 m m o l 、 2 . 8 8 g 、 1 . 1 当量 ) 、及びマレイミド ( 1 1 m m o l 、 1 . 0 7 g 、 1 . 1 当量 ) の溶液に加えた。得られた黄色の溶液を一晩撪拌した後、溶媒を除去し、残留物を、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって精製し ( ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 5 、R<sub>f</sub> = 0 . 3 ) 、ヘキサンによって洗浄し、1 . 7 9 g ( 5 7 % ) の生成物を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( CD<sub>3</sub>CN , 400 MHz ) : 7.64 ( d , J = 1.6 Hz , 1H ) , 7.63 ( d , J = 9.6 Hz , 1H ) , 7.27 ( d , J = 7.6 Hz , 1H ) , 7.09 ( t , J = 7.6 Hz , 1H ) , 6.78 ( s , 6H ) , 4.56 ( s , 2H ) .

## 【 0 3 3 5】

実施例 4 2 . [ 3 - ( ( 2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル ) メチル ) フェニル ] - ( 4 ' - メトキシフェニル ) ヨードニウムトリフレート

## 【化 7 6】



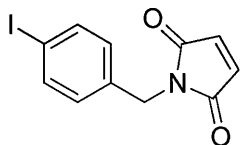
## 【0336】

N<sub>2</sub> 充填グローブボックス内で、50 mL の乾燥 CH<sub>3</sub>CN 中 TMSOAc (10.4 mmol、1.37 g、2.6 当量) の溶液を、50 mL の乾燥 CH<sub>3</sub>CN 中 Selectfluor (商標) (5.2 mmol、1.84 g、1.3 当量) の溶液に滴加した。次いで、得られた無色の混合物を、乾燥 CH<sub>3</sub>CN (150 mL) 中 N-(3-ヨードベンジル)マレイミド (4 mmol、1.25 g、1.0 当量) の溶液に滴加した。得られた溶液を室温で 1 日間撹拌した後、カリウム 4-メトキシフェニルトリフルオロボレート (856 mg、4 mmol、1.0 当量) を加えた。その直後に、50.0 mL の乾燥 CH<sub>3</sub>CN 中 TMSOTf (764 mg、3.4 mmol、0.8 当量) の溶液を、滴下して加え、この混合物を室温で 30 分間静置した。アセトニトリルを減圧下で除去した。残存する固体に脱イオン水 (200 mL) を加え、この混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> によって抽出した (3 × 50 mL)。合わせた有機層を水 (50 mL) によって洗浄し、得られた水層を再び、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> によって抽出した (50 mL × 2)。合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、溶媒を回転蒸発によって除去した。この化合物を、1 mL のアセトニトリル/水 (体積比 9 : 1) 溶液中に溶解し、これを、Amberlite IRA-400 イオン交換カラム (トリフレート対イオン) に徐々に通した。減圧下で溶媒を除去した後、EtOAc により無色の残留物を洗浄し有機不純物を除去することによって、精製されたヨードニウムトリフレート生成物 (1.06 g、47%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz): 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); <sup>19</sup>F NMR (CD<sub>3</sub>CN, 376 MHz): -79.3 (s, 3F).

## 【0337】

実施例 43. N-(4-ヨードベンジル)マレイミド

## 【化 7 7】



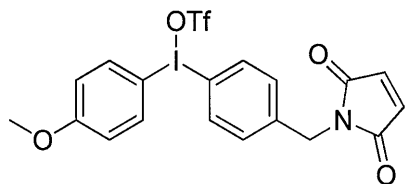
## 【0338】

実施例 41 に記載されているものと同じ手順を用い、10 mmol のスケールで、4-ヨードベンジルアルコールから出発して、この化合物を調製した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 5、R<sub>f</sub> = 0.3) によって、表題化合物 (2.0 g の生成物、64%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz): 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.13 (s, 2H).

## 【0339】

実施例 44. [4-((2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)メチル)フェニル]-(4'-メトキシフェニル)ヨードニウムトリフレート

## 【化 7 8】



## 【0340】

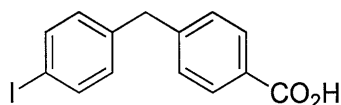
実施例 4 2 に記載されているものと同じ手順を用い、N - ( 4 - ヨードベンジル ) マレイミドから、この化合物を調製した。3 mmol のスケール反応によって、910 mg の生成物 ( 53 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz): 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.80 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); <sup>19</sup>F NMR (CD<sub>3</sub>CN, 376 MHz): -79.3 (s, 3 F).

10

## 【0341】

実施例 4 5 . 4 - ( 4 - ヨードベンジル ) 安息香酸

## 【化 7 9】



20

## 【0342】

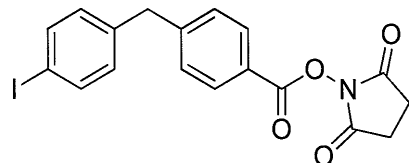
アルミ箔によって光から遮蔽された 500 mL の丸底フラスコ内で、CH<sub>3</sub>CN ( 100 mL ) 中、4 - ベンジル安息香酸 ( 1.06 g、5 mmol、1.0 当量 )、NIS ( 1.24 g、5.5 mmol、1.1 当量 )、及び Yb ( OTf )<sub>3</sub> ( 310 mg、0.50 mmol、0.1 当量 ) の攪拌溶液を、75 ~ 80 °C で 12 時間加熱した。12 時間後、NIS ( 0.56 g、2.5 mmol、0.5 当量 ) の追加部を加え、反応を完了させた。更に 1 時間後、溶媒を回転蒸発によって除去し、残留物を、水と酢酸エチルに分配した。この混合物を酢酸エチルによって抽出した ( 3 × 50 mL )、合わせた有機抽出物を水によって洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で脱水し、ろ過した。溶媒を回転蒸発によって除去し、残留物を、シリカゲル上で、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し ( ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1、R<sub>f</sub> = 0.2 )、4 - ( 4 - ヨードベンジル ) 安息香酸 ( 1.28 g、76 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz): 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H).

30

## 【0343】

実施例 4 6 . 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - ( 4 - ヨードベンジル ) ベンゾエート

## 【化 8 0】



40

## 【0344】

4 - ( 4 - ヨードベンジル ) 安息香酸 ( 3.8 mmol、1.28 g、1.0 当量 )、及び N - ヒドロキシスクシンイミド ( 5.7 mmol、0.66 g、1.5 当量 ) を、無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 20 mL ) 中に溶解した。この混合物を 0 °C に冷却した後、10 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中に溶解した N , N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド ( DCC、

50

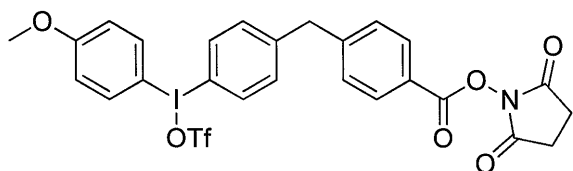
5.7 mmol、1.18 g、1.5 当量)を、滴下して加えた。この混合物を室温で 12 時間攪拌し、ろ過し、沈殿した、4'-ジシクロヘキシル尿素を除去した。残渣を、更なる  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  によって洗浄し、合わせたろ液を減圧下で蒸発させた。残留物を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 5、 $R_f = 0.6$ )によって精製した。イソプロパノール又はトルエン/ヘキサンによる再結晶化によって、表題化合物(0.60 g、36%)を無色の固体として得た。イソプロパノール又はトルエン/ヘキサンによる再結晶化によって、表題化合物を無色の固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 MHz): 8.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.83 (s, 4H).

【0345】

10

実施例 47. [4 - (4 - ((2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ) カルボニル) ベンジル) フェニル] - ] - (4' - メトキシフェニル) ヨードニウムトリフレート

【化 81】



20

【0346】

$\text{N}_2$  充填グローブボックス内で、20 mL の乾燥  $\text{CH}_3\text{CN}$  中  $\text{TMSOAc}$  (3.90 mmol、516 mg、2.6 当量) の溶液を、Selectfluor (商標) (1.95 mmol、691 mg、1.3 当量) の溶液に滴加した。次いで、得られた無色の混合物を、40 mL の乾燥  $\text{CH}_3\text{CN}$  中、2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 4 - (4 - ヨードベンジル) ベンゾエート (1.5 mmol、653 mg、1.0 当量) の溶液に徐々に加えた(滴加した)。この混合物を室温で 2 日間攪拌した後、カリウム 4 - メトキシフェニルトリフルオロボレート (320 mg、1.5 mmol、1.0 当量) を加えた。その直後に、20.0 mL の乾燥  $\text{CH}_3\text{CN}$  中  $\text{TMSOTf}$  (267 mg、1.2 mmol、0.8 当量) の溶液を、徐々に加え(滴加し)、この混合物を室温で 30 分間静置した。アセトニトリルを回転蒸発により除去し、100 mL の脱イオン水を加え、この混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  によって抽出した (3 × 30 mL)。合わせた有機抽出物を水 (50 mL) によって洗浄し、水層を再び、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  によって抽出した (2 × 50 mL)。合わせた有機抽出物を、硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、t - ブチルメチルエーテル (methy t-butyl ether) (MTBE) によって洗浄した。この化合物を、1 mL のアセトニトリル/水 (体積比 9 : 1) 溶液中に溶解し、これを、Amberlite IRA - 400 イオン交換カラム (トリフレート対イオン) に徐々に通した。溶媒を減圧下で除去した後、ペンタンにより無色の残留物を洗浄し有機不純物を除去することによって、精製されたヨードニウムトリフレート生成物を得た (540 mg、52%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 400 MHz): 8.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.99 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.84 (s, 4H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 376 MHz): -79.3 (s, 3F).

30

40

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No.  PCT/US 2013/066830
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (see extra sheet) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C 271/66, C07D 471/04, 277/68, 333/58, 207/448, 207/46, 405/04, 239/84, 475/04, 277/28, 213/46, C07C 255/50, 43/225, 71/00, A61P 43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN, PAJ, Espacenet, DWPI, Patentscope, USPTO DB, CIPO (Canada PO), SIPO DB, PatSearch (RUPTO internal)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZEFIROV N.S. et al. Obschiy metod sinteza ariliodoproizvodnykh v aprotonnykh usloviyakh reaktsiye iodozobenzola s zameschennymi trimetylsilanami. Zhurnal organicheskoy khimii, 1989, t. 25, vypusk 8, s. 1807-1808	1-5, 29-31
A	JP 2005-220122 A (WAKO PURE CHEM IND LTD) 18.08.2005, abstract, reaction schemes on pp. 32, 33, 35, 41	1-5, 29-31
X	US 2011/0190505 A1 (STEPHEN DIMAGNO) 04.08.2011, examples, abstract, claims, schemes 2-4, claim 45, scheme 1	55-57
Y		43-54, 58
A		1-5, 29-31
A	US 6306555 B1 (CIBA SPECIALTY CORP.) 23.10.2001, example 1, table 1, example 19, table 2	29-31
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 January 2014 (14.01.2014)		Date of mailing of the international search report 10 April 2014 (10.04.2014)
Name and mailing address of the ISA/ FIPS Russia, 123995, Moscow, G-59, GSP-5, Berezhkovskaya nab., 30-1 Facsimile No. +7 (499) 243-33-37		Authorized officer  S. Polyakova  Telephone No. (495)531-64-81

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 2013/066830

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CLAYTON, W. Brent et al. "e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", 2007, Publisher John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, Conference; General Review (abstract) [online] Retrieved from STN, CA: 159:515277 CASREACT	29-31
A	PHIPPS, Robert J. et al. "Meta-Selective Copper-Catalyzed C-H Bond Arylation". Science, 2009, 323(5921), 1593-1597 (abstract) [online] Retrieved from STN, CA:150:447286 CASREACT	29-31
X	MATVEEVA O. V. «Poluchenie para-iodophenylzhirnykh kislot». Materialy XIII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii imeni professora L.P. Kuleva studentov i molodykh uchennykh s mezhdunarodnym uchastiem «Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya v XXI veke», t. 1, 14-17 May 2012, Tomsk	55-57
Y		43-54, 58
A		1-5, 29-31

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 2013/066830

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☒ Claims Nos.: 6-28, 32-42  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Classification of subject matter

International application No.

PCT/US 2013/066830

*C07C 271/66 (2006.01)*  
*C07D 471/04 (2006.01)*  
*C07D 277/68 (2006.01)*  
*C07D 333/58 (2006.01)*  
*C07D 207/448 (2006.01)*  
*C07D 207/46 (2006.01)*  
*C07D 239/84 (2006.01)*  
*C07D 475/04 (2006.01)*  
*C07D 277/28 (2006.01)*  
*C07D 213/46 (2006.01)*  
*C07C 255/50 (2006.01)*  
*C07C 43/225 (2006.01)*  
*C07C 71/00 (2006.01)*  
*A61P 43/00 (2006.01)*



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
<b>C 0 7 D 207/452 (2006.01)</b>		C 0 7 D 207/452		4 C 0 6 3
<b>C 0 7 D 207/404 (2006.01)</b>		C 0 7 D 207/404		4 C 0 6 9
<b>C 0 7 D 277/28 (2006.01)</b>		C 0 7 D 277/28		4 H 0 0 6
<b>C 0 7 D 417/04 (2006.01)</b>		C 0 7 D 417/04		4 H 0 3 9
<b>C 0 7 D 405/04 (2006.01)</b>		C 0 7 D 405/04		
<b>C 0 7 D 307/81 (2006.01)</b>		C 0 7 D 307/81		
<b>C 0 7 D 239/94 (2006.01)</b>		C 0 7 D 239/94		
<b>C 0 7 D 487/04 (2006.01)</b>		C 0 7 D 487/04	1 4 7	
<b>C 0 7 C 269/06 (2006.01)</b>		C 0 7 C 269/06		
<b>C 0 7 C 271/66 (2006.01)</b>		C 0 7 C 271/66		
<b>C 0 7 C 41/22 (2006.01)</b>		C 0 7 C 41/22		
<b>C 0 7 C 43/225 (2006.01)</b>		C 0 7 C 43/225	A	
<b>C 0 7 C 253/30 (2006.01)</b>		C 0 7 C 253/30		
<b>C 0 7 C 255/50 (2006.01)</b>		C 0 7 C 255/50		
<b>C 0 7 B 61/00 (2006.01)</b>		C 0 7 B 61/00	3 0 0	

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

(72) 発明者 スティーヴン・ジー・ディマグノ

アメリカ合衆国・ネブラスカ・6 8 5 0 3・リンカーン・ワイ・ストリート・2 1 2 4・フラット  
・1 0 1

F ターム(参考) 4C033 AD06 AD08

4C034 AN07

4C037 PA09

4C050 AA01 BB08 CC08 EE04 FF02 GG04 HH01

4C055 AA01 BA02 BA03 BA05 BA06 BA13 BA35 CA01 DA01 GA01

4C063 AA01 BB01 BB08 CC54 CC62 CC76 DD12 EE10

4C069 AC30 AD08 BB02 BB12

4H006 AA02 AC30 BA53 BC31 BD20

4H039 CA50 CD20