

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2014年1月23日(23.01.2014)



(10) 国際公開番号  
WO 2014/014067 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07C 1/32 (2006.01) C07C 15/073 (2006.01)  
C07B 59/00 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
  - (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/069548
  - (22) 国際出願日: 2013年7月18日(18.07.2013)
  - (25) 国際出願の言語: 日本語
  - (26) 国際公開の言語: 日本語
  - (30) 優先権データ:  
特願 2012-159725 2012年7月18日(18.07.2012) JP
  - (71) 出願人: 独立行政法人理化学研究所 (RIKEN) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢2番1号 Saitama (JP). 国立大学法人岐阜大学 (GIFU UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5011193 岐阜県岐阜市柳戸1番1 Gifu (JP).
  - (72) 発明者: 鈴木 正昭 (SUZUKI Masaaki); 〒3510198 埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人理化学研究所 Saitama (JP). 伊集院 良祐 (IJUIN Ryosuke); 〒3510198 埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人理化学研究所 Saitama (JP). 土居久志 (DOI Hisashi); 〒3510198 埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人理化学研究所 Saitama (JP). 古山 浩子 (KOYAMA Hiroko); 〒5011193 岐阜県岐阜市柳戸1番1 国立大学法人岐阜大学 Gifu (JP).
  - (74) 代理人: 青山 陽 (AOYAMA Yo); 〒4600012 愛知県名古屋市中区千代田5丁目14番27号 Aichi (JP).
  - (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
  - (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシヤ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告 (条約第21条(3))



WO 2014/014067 A1

(54) Title: METHOD FOR METHYLATING sp<sup>3</sup> CARBON

(54) 発明の名称: sp<sup>3</sup>炭素のメチル化法

(57) Abstract: [Problem] The present invention addresses the problem of providing a method for rapidly methylating sp<sup>3</sup> carbon under conditions having a low [<sup>11</sup>C]CH<sub>3</sub>I concentration, which is applicable to the methylation of [<sup>11</sup>C]. [Solution] The method for methylating sp<sup>3</sup> carbon according to the present invention is characterized by cross-coupling a boronic acid ester compound in which a carbon atom at an allyl position or a benzyl position has been esterified with boronic acid and methyl iodide in an aprotic polar solvent such as DMF under such a condition that a palladium complex represented by general formula Pd[PR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>]<sub>2</sub> (wherein at least one of three substituents R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> is an alkyl group) and a base are present. It is preferred that the aprotic polar solvent contains water. Examples of the compounds represented by general formula Pd[PR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>]<sub>2</sub> include Pd[P(tert-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> and others.

(57) 要約: 【課題】 [<sup>11</sup>C]メチル化に適用できるような低濃度 [<sup>11</sup>C]CH<sub>3</sub>I 条件下での sp<sup>3</sup>炭素への迅速なメチル化を行なうことができる方法を提供することを解決すべき課題とする。【解決手段】 本発明の sp<sup>3</sup>炭素のメチル化法は、DMF等の非プロトン性極性溶媒中において、アリル位又はベンジル位の炭素がボロン酸エステル化されたボロン酸エステル化合物とヨウ化メチルとを、一般式が Pd[PR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>]<sub>2</sub> で示されるパラジウム錯体 (ただし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>の三置換基のうち、少なくとも一つはアルキル基) 及び塩基が存在する条件下でクロスカップリングさせることを特徴とする。非プロトン性極性溶媒には水が含まれていることが好ましい。Pd[PR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>]<sub>2</sub> としては、例えば Pd[P(tert-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> 等が挙げられる。

## 明 細 書

発明の名称 :  $sp^3$ 炭素のメチル化法

### 技術分野

[0001] 本発明は、 $sp^3$ 炭素であるアリル位炭素やベンジル位炭素のメチル化法に関する。本発明は、陽電子放射断層画像撮影（以下「PET」という）に使用するトレーサーの製造方法として好適に用いることができる。

### 背景技術

[0002] PET法は、ポジトロンを放出する短寿命放射性核種で標識された標識化合物を生体内に投与し、この標識化合物（以下「トレーサー」という）によって生じるガンマ線をPETカメラ（ガンマ線シンチレーターと光電子増倍管からなる検出器）によって計測して、その体内分布をコンピュータにより画像化する方法である。このPET法は、核医学検査法として癌細胞などの腫瘍部位の特定、アルツハイマー病や脳梗塞などの診断、さらには鬱病などの精神疾患の診断や治療の評価や薬物の動態および薬効評価に用いられている。

[0003] PET法では、短寿命放射性核種である $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ などで標識されたトレーサーが用いられる。これらの中でも $^{11}\text{C}$ は有機化合物中に存在している炭素原子を利用しているため適用範囲が極めて広く、理想的な放射性核種といえる。しかしながら、 $^{11}\text{C}$ は半減期が20分と短く、合成からPET法での測定までを極めて短時間で行なわなければならないため、合成に与えられる時間はごくわずかとなってしまふ。

さらには、サイクロトロンで製造できる $^{11}\text{C}$ 核種は超微量（数十から数百nmolレベル； $^{12}\text{C}$ の混入を考慮した値）であり、超希薄な $^{11}\text{C}$ 核種の化合物と化学反応させるために、大過剰の被標識基質の存在下という特殊な条件下で行われる。このため、いかに短時間で効率良く生物活性有機化合物や創薬候補化合物をPET分子プローブ化できるかということが最重要課題となっている。

[0004] こうした状況下、本発明者の鈴木・土居らは、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を用いた炭素母核上への $[^{11}\text{C}]$ メチル化について開発を行ってきた。すなわち、有機スズ化合物を中間原料として、これにStille型カップリング反応を適用することにより、芳香環上への高速 $\text{C}-[^{11}\text{C}]$ メチル化のみならず、オレフィンやアルキンやヘテロ芳香環上への高速 $\text{C}-[^{11}\text{C}]$ メチル化も可能としてきた（特許文献1、2及び非特許文献1～3）。そしてさらには、従来の有機スズ化合物への高速 $\text{C}-[^{11}\text{C}]$ メチル化と相補的に、新たに有機ホウ素化合物を用いた高速 $\text{C}-[^{11}\text{C}]$ メチル化反応も開発している（特許文献3、非特許文献4）。また、Fuらは $\text{sp}^3$ 炭素- $\text{sp}^3$ 炭素間におけるSuzuki-Miyauraクロスカップリング反応を試みてはいるが、収率が極めて低く、進行し難いことを見出している（非特許文献5）。

### 先行技術文献

### 特許文献

[0005] 特許文献1：WO/2007/046258

特許文献2：WO/2010/074272

特許文献3：WO2008/023780

### 非特許文献

[0006] 非特許文献1：Suzuki, M., et al., Chem. Eur. J., 3, 2039-2042 (1997).

非特許文献2：Hosoya, T., et al., Org. Biomol. Chem., 4, 410-415 (2006).

非特許文献3：Hosoya, T., et al., Org. Biomol. Chem., 2, 24-27 (2004).

非特許文献4：H. Doi., et al., Chem. Eur. J., 15, 4165-4171 (2009).

非特許文献5：M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10099-10100.

### 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0007] 医薬品やその候補化合物の $\text{sp}^3$ 炭素母核への標識化を可能にし、創薬プロセス

スを刷新する革新的技術を確立するためには、 $\text{CH}_3\text{I}$ による $\text{sp}^3$ 炭素への迅速なメチル化反応技術の確立が求められる。しかし、上記従来の $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を用いた炭素母核上への $[^{11}\text{C}]$ メチル化では、 $[^{11}\text{C}]$ メチル化に適用できるような低濃度 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 条件下での $\text{sp}^3$ 炭素への迅速なメチル化は見出されていなかった。非特許文献5には $\text{sp}^3$ 炭素へのメチル化に関する報告例があるが、本発明者らがこの方法を用いてシンナミル誘導体のアリル位炭素への低濃度 $\text{CH}_3\text{I}$ 条件下でのメチル化を行ったところ、極めて収率が悪く、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ による標識化は困難であることが分かった。

[0008] 本発明は、上記の実情に鑑みてされたものであり、 $[^{11}\text{C}]$ メチル化に適用できるような低濃度 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 条件下において、 $\text{sp}^3$ 炭素であるアリル位炭素又はベンジル位炭素への迅速なメチル化を行なうことができる方法を提供することを解決すべき課題とする。

#### 課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を行った。その結果、従来においては安定性に欠けるとして、ほとんど用いられていなかった $\text{Pd}[\text{PR}^1\text{R}^2\text{R}^3]_2$ で示されるパラジウム錯体（ただし、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ の三置換基のうち、少なくとも一つはアルキル基）を用いるとともに、非プロトン性極性溶媒中でクロスカップリング反応を行えば、 $\text{sp}^3$ 炭素であるアリル位炭素又はベンジル位炭素に対して、希薄な $\text{CH}_3\text{I}$ 条件下においても迅速なメチル化を高収率で行なうことができるということを見出し、本発明を完成するに至った。

[0010] すなわち、本発明の $\text{sp}^3$ 炭素のメチル化法は、非プロトン性極性溶媒中において、アリル位又はベンジル位の炭素がボロン酸エステル化されたボロン酸エステル化合物とヨウ化メチルとを、一般式が $\text{Pd}[\text{PR}^1\text{R}^2\text{R}^3]_2$ で示されるパラジウム錯体（ただし、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ の三置換基のうち、少なくとも一つはアルキル基）及び塩基が存在する条件下でクロスカップリングさせることを特徴とする。

ここで、 $\text{Pd}[\text{PR}^1\text{R}^2\text{R}^3]_2$ で示されるパラジウム錯体を形成する代表的

なPR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>としては、例えばトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリ(n-プロピル)ホスフィン、トリ(イソプロピル)ホスフィン、トリ(n-ブチル)ホスフィン、トリ(tert-ブチル)ホスフィン、トリ(シクロヘキシル)ホスフィン、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2'-メチルビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル、1,2-ビス((ジ-tert-ブチルホスフィノ)メチル)ベンゼン等が挙げられる。

[0011] ここで、ボロン酸エステル化合物とはボロン酸のピナコールエステル基も含む概念である。また、塩基としては特に限定はされないが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸カルシウム等のアルカリ炭酸塩や、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム等のアルカリ金属のフッ化物を用いることができる。これらの中でも反応の迅速化及び高収率化の観点から、アルカリ金属のフッ化物が好ましく、フッ化セシウムが特に好ましい。セシウムイオンはイオン半径が大きいため、フッ素イオンの溶解性及び求核性が高くなるからであると考えられる。

[0012] この反応は、次のような機構で進行するものと推定される。パラジウムに対して立体的に嵩高いホスフィン配位子が不飽和的に配位しているPd[PR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>]<sub>2</sub>が活性な反応場を創出する(Pdは本来4つの配位子が配位可能であるが、Rが嵩高いために2つの配位子しか配位できなくなっている)。そして、このPd[PR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>]<sub>2</sub>とヨウ化メチルとが反応して、CH<sub>3</sub>PdIにホスフィン配位子が配位した2価のパラジウム錯体が形成される。一方、ボロン酸エステル化合物のホウ素には塩基が配位し、ホウ素-炭素間の極性が高まったホウ素アート錯体が形成される。そして、上記のホスフィン配位子が配位した2価のパラジウム錯体と、ホウ素アート錯体とが金属交換反応を起こし、さらにはI<sup>-</sup>がアニオン脱離して、より安定なホウ素アート錯体が形成される。最後に、還元的脱離反応が起こって、メチル基がアリル位又はベンジル位の炭素に結合した化合物が得られる。上記反応はDMF等の

非プロトン性極性溶媒中で行われるため、反応途上で生じるパラジウム錯体のパラジウム原子の空位の軌道に非プロトン性極性溶媒が配位し、それらの不安定さを軽減し、分解等の副反応を最小限とすることができる。

[0013] したがって、本発明の $sp^3$ 炭素のメチル化法によれば、 $[^{11}C]$ メチル化に適用できるような低濃度 $[^{11}C]CH_3I$ 条件下において、 $sp^3$ 炭素であるアリル位又はベンジル位の炭素への迅速なメチル化を行なうことができる。

[0014] 前記非プロトン性極性溶媒としては、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジエチルホルムアミドなどのホルムアミド系溶媒、N，N-ジメチルアセトアミド、N，N-ジエチルアセトアミドなどのアセトアミド系溶媒、N-メチル-2-ピロリドン、N-ビニル-2-ピロリドンなどのピロリドン系溶媒、ジメチルスルホキシド、ジエチルスルホキシドなどのスルホキシド系溶媒、ヘキサメチルホスホルアミド、 $\gamma$ -ブチロラクトン等を用いることができる。これらの中でも、ホルムアミド系溶媒、アセトアミド系溶媒、ピロリドン系極性溶媒が好ましい。

[0015] 前記反応溶媒には水が含まれていることも好ましい。本発明の迅速なメチル化では、非プロトン性極性溶媒に水が存在する場合、収率がより高くなる。添加する水の量は0.1重量%以上50重量%以下が好ましい。水が50重量%を超えると反応基質が溶解し難くなる。また水が0.1重量%未満では収率を高める効果が小さくなる。さらに好ましいのは1重量%以上20重量%以下である。

[0016] 前記パラジウム錯体は $Pd[P(tert-C_4H_9)_3]_2$ とすることができる。本発明者らは、パラジウム錯体として $Pd[P(tert-C_4H_9)_3]_2$ を用いることにより、確実にアリル位又はベンジル位の炭素への迅速なメチル化を行なうことができることを確認している。ただし、 $Pd[P(tert-C_4H_9)_3]_2$ と同様に嵩高いリガンドを有するトリ-*o*-トリルホスフィンを用いることはできない。このことは、リガンドの嵩高さのみが本発明の効果を奏する要因ではないことを意味している。

[0017] 前記ボロン酸エステル化合物はベンジルボロン酸エステル及びその誘導体

、並びに、シンナミルボロン酸エステル及びその誘導体、のいずれかであることが好ましい。ここで、ベンジルボロン酸エステルの誘導体とは、ベンジルボロン酸エステルのベンゼン環に置換基が結合した化合物をいう。また、シンナミルボロン酸エステルの誘導体とはシンナミルボロン酸エステルのベンゼン環に置換基が結合した化合物をいう。

[0018] ボロン酸エステル化合物のモル数はヨウ化メチルのモル数の40倍以上とすることができる。 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ を用いたPETプローブ化においては、 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ の濃度が希薄とならざるを得ない。ボロン酸エステル化合物のモル数がヨウ化メチルのモル数の40倍以上であれば、このような希薄な $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 条件下でも、対応可能となる。

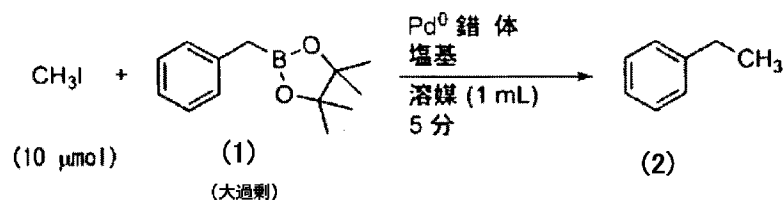
### 発明を実施するための形態

[0019] 以下、本発明を具体化した実施例を詳細に述べる。

(実施例1～12)

実施例1～12では、下記に示すベンジルピナコールボロン酸エステル(1)を大過剰に用いたヨウ化メチルによる高速メチルを行い、エチルベンゼン(2)を合成した。ベンジルピナコールボロン酸エステル(1)を大過剰としたのは、実際のPET用のトレーサーを合成する場合に、シンクロトロンで合成された僅かな量の $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ をベンジルピナコールボロン酸エステル(1)と反応させることを念頭において設定したものである。

[0020] [化1]



[0021] すなわち、乾燥した10 mLのシュレンク型反応管を反応容器として用い、アルゴン雰囲気下、 $\{\text{Pd}[\text{P}(\text{tert-C}_4\text{H}_9)_3]_2\}$ を所定量はかりとる。アルゴン雰囲気下、1.5 mLマイクロチューブに所定量のベンジルボロン酸エステル1と所定量の塩基とをはかりとり、DMF (又は90:10 DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  (v/v)) を溶媒として加え、

得られた混合溶液を、 $\{\text{Pd}[\text{P}(\text{tert-C}_4\text{H}_9)_3]_2\}$ を含むシュレンク反応管中にステンレス製カニュラを用いて添加した。続いて、 $\text{CH}_3\text{I}$  (DMF溶液, 12.5  $\mu\text{L}$ , 10  $\mu\text{mol}$ ) を加え、80°Cで5分間かくはんした。反応後、素早く氷浴にて冷却して反応を停止させた。この混合溶液をシリカゲル (0.5 g) でろ過し、ジエチルエーテル (約2 mL) を用いて溶出した。この溶出液に、内部標準物質としてn-ノナン (0.1 M DMF溶液, 50  $\mu\text{L}$ , 5  $\mu\text{mol}$ ) を加え、ガスクロマトグラフィ分析により生成物のメチル化体の定量を行った。

実施例1～12における塩基の種類、溶媒の組成、各種薬剤の量及びヨウ化メチルに対する当量、反応温度、その他の反応条件及び収率について表1に示す。

[0022] 比較例1～7

比較例1～7ではパラジウム錯体として用いた。比較例1～7における塩基の種類、溶媒の組成、各種薬剤の量及びヨウ化メチルに対する当量、反応温度、その他の反応条件及び収率について表1に示す。

[0023]



[表1]

実施例 <sup>[a]</sup> および 比較例 <sup>[a]</sup> (ただし実施例12 は[b]の条件)	Pd <sup>0</sup> 錯体	塩基 (当量)	溶媒	収率 <sup>[c]</sup> [%]						
				温度 [°C]						
				60	70	80	90	100	110	120
実施例1	[Pd[P(tert-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> ]	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF	-	-	35	-	26	-	-
実施例2		Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF	-	-	44	-	47	-	43
実施例3		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10)	DMF/H <sub>2</sub> O <sup>[d]</sup>	-	-	40 (70) <sup>[e]</sup>	-	32	-	25
実施例4		CsF (2)	DMF	35	-	38	-	-	-	-
実施例5		CsF (10)	DMF	42	-	58	-	-	-	-
実施例6		KF (10)	DMF/H <sub>2</sub> O <sup>[d]</sup>	-	-	62	-	61	-	-
実施例7		KF (10)	DMF/H <sub>2</sub> O <sup>[d]</sup>	50	-	55	-	74	-	-
実施例8		K 2. 2. 2 (10)						(71) <sup>[f]</sup>		
実施例9		CsF (10)	DMF/H <sub>2</sub> O <sup>[d]</sup>	54	56	88	-	62	49-73	6-59
実施例10						(100) <sup>[e]</sup>				
実施例11		CsF (10)	DMF/H <sub>2</sub> O <sup>[d]</sup>	-	-	(78) <sup>[f]</sup>	-	-	-	-
実施例12		CsF (10)	DMF/H <sub>2</sub> O <sup>[d]</sup>	-	-	61	-	-	-	-
比較例1	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]/P(o-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> ]	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF	6	-	-	-	18	-	-
比較例2		Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF	9	-	-	-	30	-	-
比較例3		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	DMF/H <sub>2</sub> O <sup>[d]</sup>	20	24	32	34	39	44	43 (1) <sup>[f]</sup>
比較例4		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10)	DMF/H <sub>2</sub> O <sup>[d]</sup>	-	-	(34) <sup>[f]</sup>	-	-	-	-
比較例5		K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10)	DMF/H <sub>2</sub> O <sup>[d]</sup>	23	-	41	-	46	-	-
比較例6		Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10)	DMF/H <sub>2</sub> O <sup>[d]</sup>	10	-	55	-	37	-	48
比較例7		CsF (10)	DMF/H <sub>2</sub> O <sup>[d]</sup>	34	-	47 (36) <sup>[e]</sup>	-	36	-	40

[a] 反応条件: CH<sub>3</sub>I/1/Pd<sup>0</sup>/リガンド/塩基 (モル比: 1:40:1:2:2-10)、60-120 °C、5分間加熱で反応を行った。

[b] + P(tert-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub> (14 当量)。

[c] GC 分析により標品と比較し、単一生成物として検出された。内部標準物質として *n*-ノナンを用いて CH<sub>3</sub>I の消費量に基づく GC 分析により収率を決定した。2 回もしくは 3 回の平均値。

[d] 90:10 (v/v)。

[e] 5 倍量のポロン酸エステル基質 (200 当量) を用いて、反応条件: 90:10 DMF/H<sub>2</sub>O (v/v) 中、CH<sub>3</sub>I/1/[Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]/P(o-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (モル比: 1:200:2.5:10:10)、120 °C、あるいは 90:10 DMF/H<sub>2</sub>O (v/v) 中、CH<sub>3</sub>I/1/[Pd[P(tert-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>]/CsF (モル比: 1:200:5:50)、80 °C、で反応を行った。

[f] 反応条件: 90:10 DMF/H<sub>2</sub>O (v/v) 中、CH<sub>3</sub>I/1/[Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]/P(o-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (モル比: 1:200:0.5:2:10)、あるいは 90:10 DMF/H<sub>2</sub>O (v/v) 中、CH<sub>3</sub>I/1/[Pd[P(tert-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>]/CsF (モル比: 1:200:1:5) で反応を行った。

dba: ジベンジリデンアセトン (dibenzylideneacetone); DMF: *N,N*-ジメチルホルムアミド (*N,N*-dimethylformamide); K 2. 2. 2 = 4, 7, 13, 16, 21, 24-ヘキサオキサ-1, 10-ジアザビシクロ-[8. 8. 8]ヘキサコサン (4, 7, 13, 16, 21, 24-hexaoxa-1, 10-diazabicyclo-[8. 8. 8]hexacosane)。

## [0024] <結果>

表1の結果から、以下のことが分かった。

パラジウム錯体として {Pd[P(tert-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>} を用いた実施例1~12では、パラジウム錯体として [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]/P(o-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub> を用いた比較例1~7と比較して、同じ塩基及び同じ溶媒を用いた場合にいずれも収率が高かった。{Pd[P(tert-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>} は、従来においては安定性に欠けるとして、あまり用いられていなかった Pd[PR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>]<sub>2</sub> で示されるパラジウム錯体の一種であり、パ

ラジウムに対して立体的に嵩高いホスフィン配位子が不飽和的に配位している。そのため、 $\{Pd[P(tert-C_4H_9)_3]_2\}$ は活性な反応場を創出し、ヨウ化メチルの濃度がベンジルピナコールボロン酸エステル(1)に対してモル比で1/40(さらに表1中のfの条件では1/200)と極めて低いにもかかわらず、よい収率を示したものと推測される。

[0025] また、実施例1、2、4、5はアミド系極性溶媒であるDMF中で反応が行われており、こうした非アミド系極性溶媒中で反応が円滑に進行することが分かった。

一方、実施例3、6、7、9、11及び12はDMF/H<sub>2</sub>O=9:1(容量%)の混合溶媒で行われており、DMF100%の場合と比べて収率が高くなった。

[0026] さらに、塩基については、アルカリ金属の炭酸塩やアルカリ金属のフッ化物で収率が高かった。また、塩基以外の条件が同じである場合、塩基の中でもアルカリ金属のフッ化物であるCsFが最もよい収率となることが分かった。

[0027] また、反応温度については最適な温度が70℃~110℃の範囲にあり、それより高すぎても低すぎても収率が低下する傾向にあった。さらに好ましい反応温度は80℃~100℃であった。

[0028] (実施例13~26及び参考例1)

実施例13~24では、基質として様々なベンジルピナコールボロン酸エステルを用いたヨウ化メチルによるメチル化反応を行った。

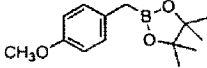
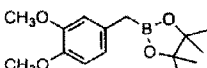
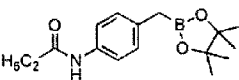
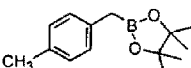
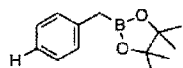
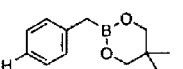
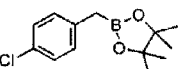
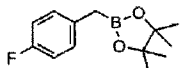
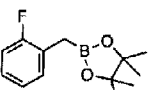
また、実施例25ではシンナミルボロン酸エステル、実施例26ではo-メトキシシンナミルボロン酸エステルを基質として用いた。

さらに、参考例1では、基質としてトリメチルボロキシンをを用いた。

実施例13~26及び参考例1における基質、塩基の種類、溶媒の組成、各種薬剤の量及びヨウ化メチルに対する当量、反応温度、その他の反応条件及び収率について表2及び表3に示すに示す。

[0029]

[表2]

実施例 <sup>[a]</sup>	ベンジルピナコールボロン酸エステル	収率 <sup>[b]</sup> [%]				
		[Pd[P( <i>tert</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> ]/CsF 温度 [°C]				
		60	70	80	100	120
実施例13		98	-	100	-	-
実施例14		77	-	80	-	81
実施例15		91 <sup>[c]</sup>	-	100 <sup>[c]</sup>	-	-
実施例16		65	-	91	-	-
実施例17 <sup>[d]</sup>		54	56	88 (100) <sup>[e]</sup>	62	6-59
実施例18		-	75	72 (89) <sup>[e]</sup>	-	-
実施例19		80	-	84	-	100
実施例20		-	-	82	-	68
実施例21		-	-	39 (60) <sup>[e]</sup>	-	35

[a] CH<sub>3</sub>I (2 μmol), 5 (80 μmol), Pd<sup>0</sup> (2 μmol)使用のもと、反応条件：90:10 DMF/H<sub>2</sub>O (v/v)中、CH<sub>3</sub>I/5a-m/[Pd[P(*tert*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>]/CsF (モル比：1:40:1:10) in)、5分間加熱で反応を行った。

[b] GC分析により標品と比較し、単一生成物として検出された。内部標準物質として*n*-ノナンあるいは*n*-トリデカンを用いてCH<sub>3</sub>Iの消費量に基づくGC分析により収率を決定した。2回もしくは3回の平均値。

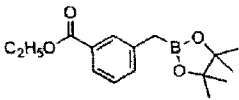
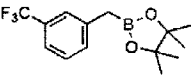
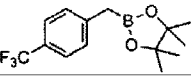
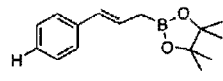
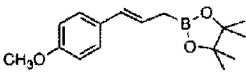
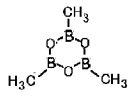
[c] 内部標準物質としてナフタレンを用いてCH<sub>3</sub>Iの消費量に基づくHPLC分析により収率を決定した。2回もしくは3回の平均値。

[d] 表1、実施例9に一致する。

[e] 反応条件：90:10 DMF/H<sub>2</sub>O (v/v)中、CH<sub>3</sub>I/5/[Pd[P(*tert*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>]/CsF (モル比：1:200:5:50)で反応を行った。

[0030]

[表3]

実施例 <sup>[a]</sup>	ボロン酸エステル	収率 <sup>[b]</sup> [%]				
		[Pd[P( <i>tert</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> ]/CsF 温度 [°C]				
		60	70	80	100	120
実施例 22		69	-	96	-	-
実施例 23		87	-	91	-	-
実施例 24		-	-	19 (29) <sup>[c]</sup>	-	21
実施例 25		-	-	43	100	33
実施例 26		30	37	87	59	58
参考例 1		-	-	100 <sup>[d]</sup>	-	-

[a] CH<sub>3</sub>I (2 μmol), 5 (80 μmol), Pd<sup>0</sup> (2 μmol)使用のもと、反応条件：90:10 DMF/H<sub>2</sub>O (v/v)中、CH<sub>3</sub>I/5a-m/[Pd[P(*tert*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>]/CsF (モル比：1:40:1:10) in)、5分間加熱で反応を行った。

[b] GC分析により標品と比較し、単一生成物として検出された。内部標準物質として *n*-ノナンあるいは *n*-トリデカンを用いて CH<sub>3</sub>I の消費量に基づく GC 分析により収率を決定した。2回もしくは3回の平均値。

[c] 反応条件：90:10 DMF/H<sub>2</sub>O (v/v)中、CH<sub>3</sub>I/5/[Pd[P(*tert*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>]/CsF (モル比：1:200:5:50)で反応を行った。

[d] 内部標準物質として CH<sub>3</sub>Br (1.81-1.84 ppm)を用いて、CH<sub>3</sub>I (2.13 ppm)の消費量に基づく <sup>1</sup>H NMR 測定による積分比により収率を決定した。

### [0031] <結果>

表2及び表3における実施例13～実施例24の結果から、ベンゼン環に様々な置換基が結合したベンジルピナコールボロン酸エステルを基質として、ベンジル位の炭素にメチル基が導入されることが分かった。また、実施例25、26における結果に示されるように、シンナミルピナコールボロン酸エステルを基質としたり（実施例25）、ベンゼン環に置換基であるメトキシ基が結合したシンナミルピナコールボロン酸エステルを基質としたりすれば（実施例26）、アリル位の炭素にメチル基が導入されることが分かった。また、基質としてトリメチルボロキシンをを用いた参考例1の場合、極めて

良い収率でエタンが得られることが分かった。

[0032] (比較例 8)

Fuらは非特許文献5においてsp<sup>3</sup>炭素へのメチル化を行っている。この反応が、PETに適用できるような迅速なメチル化が可能であるか否かを確認するため、β-ベンジル-9-BBNを基質とし、非特許文献5と同様、THF中、[Pd(OAc)<sub>2</sub>]、P(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub>、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>Oの条件でSuzuki-Miyauraクロスカップリング反応を試みた。各薬剤の仕込み比はCH<sub>3</sub>I/B-ベンジル-9-BBN/[Pd(OAc)<sub>2</sub>]/P(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub>/K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

(モル比1:40:1:4:2)とし、5分間の加熱還流を行った。その結果、目的とするエチルベンゼンの収率はわずか10%となり、PETトレーサーとしての利用は困難であることが分かった。

9-BBN = B-アルキル-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン

THF = テトラヒドロフラン

[Pd(OAc)<sub>2</sub>] = 酢酸パラジウム (II)

P(C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)<sub>3</sub>

=トリシクロヘキシルホスフィン

K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>O = リン酸カリウム水和物

これに対し、同様にエチルベンゼンを合成した前述の実施例17、18では、表2に示すように、70℃においてそれぞれ56%及び75%という高い収率となり、PETトレーサーとしての利用が可能であることが分かった。

[0033] <PETトレーサーへの適用>

本発明のsp<sup>3</sup>炭素のメチル化法によれば、アリル位炭素又はベンジル位炭素に[<sup>11</sup>C]CH<sub>3</sub>を導入してこれをPETトレーサーとして用いることができる。その具体的方法について、p-メトキシ-[<sup>11</sup>C]エチルベンゼンを例に挙げて詳述する。

p-メトキシベンジルピナコールボロン酸エステル (2.5 mg, 10 μmol) をあらかじめ調製した90:10 DMF/H<sub>2</sub>O (v/v)溶媒に溶解し、秤量した{Pd[P(tert-

$C_4H_9)_3]_2\}$  (1.0 mg, 2  $\mu$ mol)、CsF (3.0 mg, 20  $\mu$ mol) に加える。得られた混合液をヘリウムガスで置換、乾燥した標識反応容器に加え自動反応装置に取り付ける。サイクロトロンより供給された $[^{11}C]$ 二酸化炭素を0.1 M 水素化リチウムアルミニウム、ヨウ化水素酸を用いて $[^{11}C]$ ヨウ化メチルに変換し、得られた $[^{11}C]$ ヨウ化メチルを標識反応容器に吹込み、80 °Cで5分間静置する。反応後、反応液をHPLC (水 : アセトニトリル = 45 : 55、流速5 mL/min、カラム; cosmosil MS-II, 10 x 250 mm) により精製し、目的のp-メトキシ- $[^{11}C]$ エチルベンゼンを得ることができる。

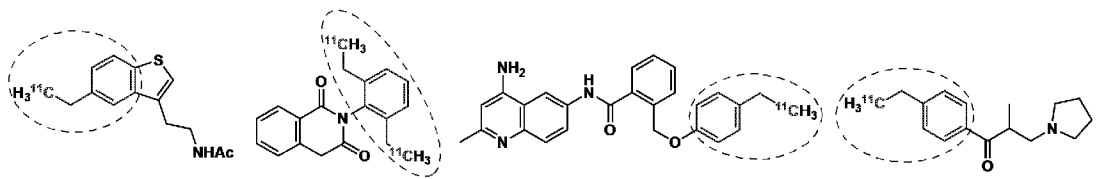
なお、 $^{11}C$ は、例えば、住友重機械工業社製CYPRIS HM-12S Cyclotronを使用し、 $^{14}N(p, \alpha)^{11}C$ の核反応により製造することができる。そして、 $^{11}C$ ヨウ化メチル自動合成装置を用いて、 $^{11}CO_2$ ガスを出発物質として、 $^{11}CO_2 \rightarrow ^{11}CH_3OH \rightarrow ^{11}CH_3I$ の順に変換することができる。また、 $^{11}C$ で標識化された目的のメチル化体はエバポレーターで濃縮した後、規定の臨床用投与溶液とすることができる。

#### [0034] <各種医薬品への応用>

従来から開発されている医薬品には、エチルフェニル基や1-ブテニルフェニル基を有する化合物が数多くある。本発明の $sp^3$ 炭素のメチル化法を利用することにより、これらの化合物に $^{11}C$ を導入することができる。それらの例を以下に挙げる。

#### [0035]

## [化2]

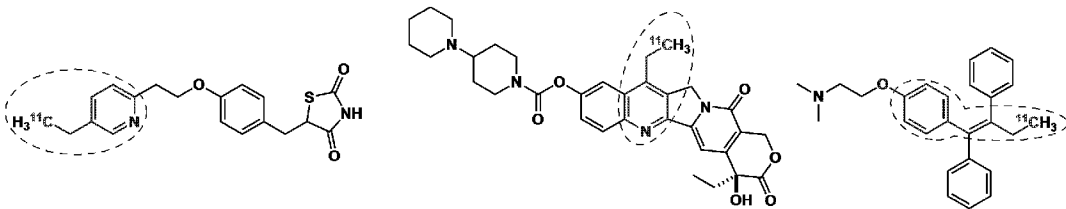


S22153  
メラトニンアンタゴニスト  
(melatonin antagonist)

PIQ-22  
アミノペプチターゼ阻害薬  
( amino peptidase  
inhibitor)

JTC-801  
ノシセプチン受容体拮抗薬、鎮痛薬  
( nociceptin receptor antagonist)

エペリソン 中枢性筋弛緩薬  
(eperison; antispasmodic drug)



ピオグリタゾン 抗高血糖薬  
(pioglitazone; anti-hyperglycemic drug)

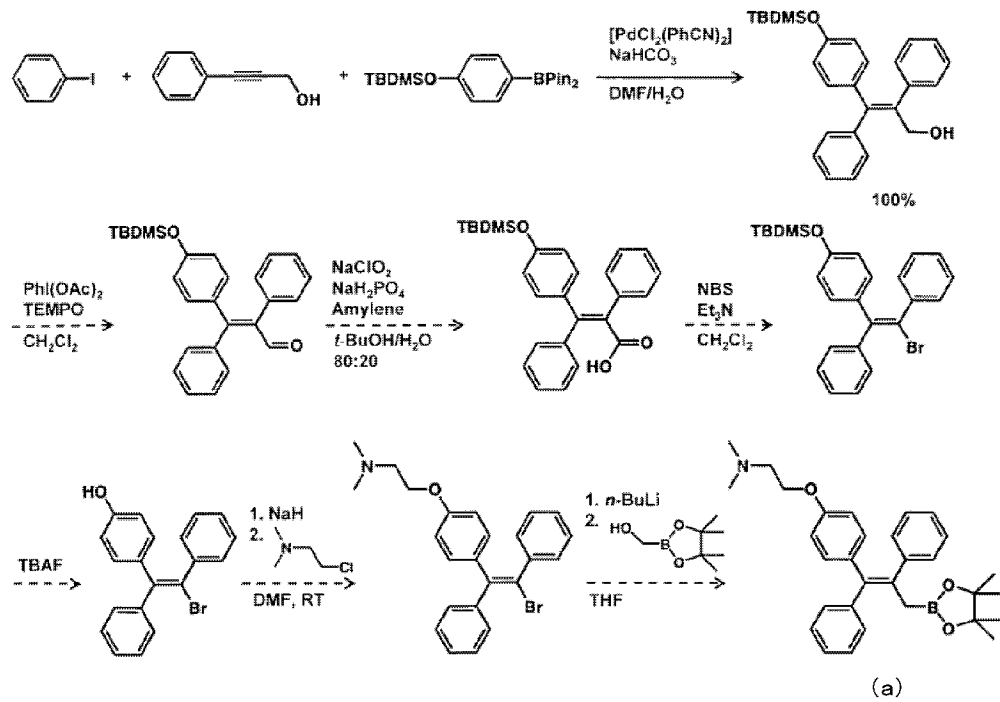
イリノテカン 抗腫瘍性アルカロイド  
(irinotecan; antineoplastic alkaloid)

タモキシフェン  
抗がん剤  
レポーター遺伝子発現活性化剤  
(tamoxifen; antitumor agent,  
activating agent of the  
expression of a reporter gene)

[0036] 例えば、下記合成ルートによってタモキシン前駆体となるボロン酸エステル化合物 (a) を合成し、さらに本発明のメチル化法によって $\text{sp}^3$ 炭素に $^{11}\text{C}$ メチル基を導入すれば、上記の $^{11}\text{C}$ 標識タモキシフェンを合成することができる。

[0037]

[化3]

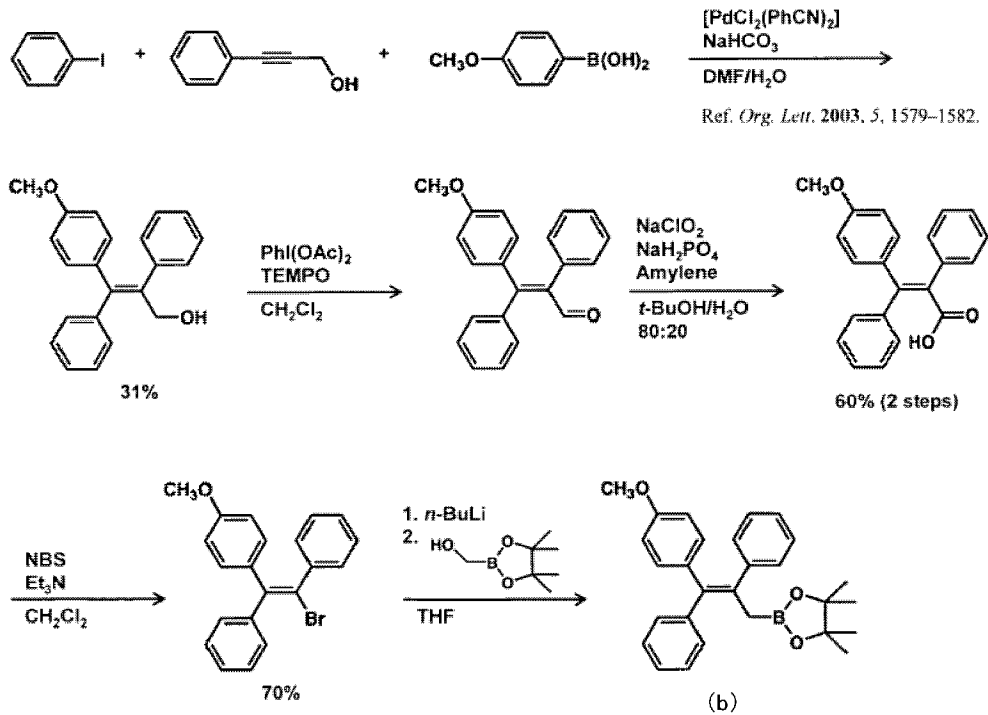


[0038] 本発明者らはこの合成ルートと同様の下記合成ルートを用い、タモキシフェン類縁体の前駆体となる下記ボロン酸エステル化合物 (b) を合成している。ボロン酸エステル化合物 (b) の<sup>1</sup>H-NMRのチャートを図1に示す。このボロン酸エステル化合物 (b) に本発明のメチル化法を適用すれば、<sup>11</sup>C標識タモキシフェン類縁体を合成することができる。

[0039]



[化4]



[0040] 以上、実施例に基づき本発明を説明したが、本発明は、上記実施例そのものに何ら限定されるものではなく、本発明の趣旨を逸脱しない範囲内で種々の改良変形が可能である。発明の技術的範囲には、これらの改良変形も含まれる。

### 図面の簡単な説明

[0041] [図1] ボロン酸エステル化合物 (b) の<sup>1</sup>H-NMRのチャートである。

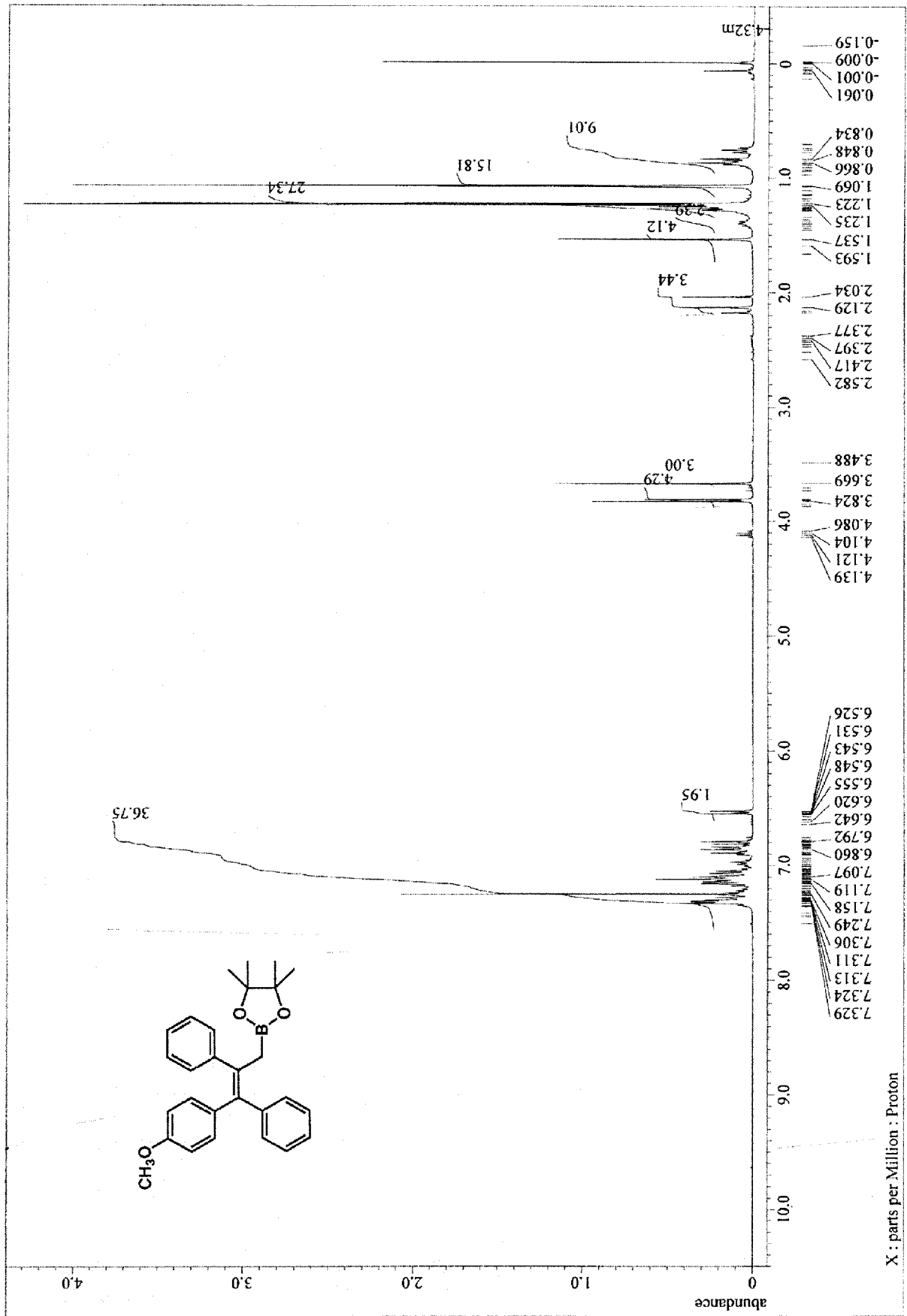
### 産業上の利用可能性

[0042] 本発明のsp<sup>3</sup>炭素のメチル化法は、従来困難であったアリル位炭素又はベンジル位炭素への<sup>13</sup>Cメチル基によるラベル化を可能にするものである。生理活性物質にはアリル位炭素又はベンジル位炭素をもつものも多く、製薬の開発等、ヒトまで含めた生体丸ごとの分子イメージング研究に対して、本発明は極めて有効な手段を提供するものである。

## 請求の範囲

- [請求項1] 非プロトン性極性溶媒中において、アリル位又はベンジル位の炭素がボロン酸エステル化されたボロン酸エステル化合物とヨウ化メチルとを、一般式が  $Pd[PR^1R^2R^3]_2$  で示されるパラジウム錯体（ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ の三置換基のうち少なくとも一つはアルキル基）及び塩基が存在する条件下でクロスカップリングさせることを特徴とする $sp^3$ 炭素のメチル化法。
- [請求項2] 前記非プロトン性極性溶媒はアミド系極性溶媒である請求項1に記載の $sp^3$ 炭素のメチル化法。
- [請求項3] 前記反応溶媒には水が含まれていることを特徴とする請求項1又は2に記載の $sp^3$ 炭素のメチル化法。
- [請求項4] 前記塩基はアルカリ金属の炭酸塩及び/又はアルカリ金属のフッ化物である請求項1乃至3のいずれか1項に記載の $sp^3$ 炭素のメチル化法。
- [請求項5] 前記パラジウム錯体は  $Pd[P(tert-C_4H_9)_3]_2$  であることを特徴とする請求項1乃至4のいずれか1項に記載の $sp^3$ 炭素のメチル化法。
- [請求項6] 前記ボロン酸エステル化合物はベンジルボロン酸エステル及びその誘導体、並びに、シンナミルボロン酸エステル及びその誘導体、のいずれかであることを特徴とする請求項1乃至5のいずれか1項に記載の $sp^3$ 炭素のメチル化法。
- [請求項7] ボロン酸エステル化合物のモル数はヨウ化メチルのモル数の40倍以上とされていることを特徴とする請求項1乃至7のいずれか1項に記載の $sp^3$ 炭素のメチル化法。

[1]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2013/069548

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07C1/32(2006.01)i, C07B59/00(2006.01)i, C07C15/073(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

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)  
C07C1/32, C07B59/00, C07C15/073, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAplus/REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/023780 A1 (Gifu University), 28 February 2008 (28.02.2008), examples; claims & US 2010/0249477 A1 & EP 2070897 A1	1-7
A	WO 2007/046258 A1 (Gifu University), 26 April 2007 (26.04.2007), claims; examples & US 2009/0238759 A1 & EP 1947074 A1	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of 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  
08 October, 2013 (08.10.13)

Date of mailing of the international search report  
15 October, 2013 (15.10.13)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C1/32(2006.01)i, C07B59/00(2006.01)i, C07C15/073(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C1/32, C07B59/00, C07C15/073, C07B61/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2013年 日本国実用新案登録公報 1996-2013年 日本国登録実用新案公報 1994-2013年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CPlus/REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2008/023780 A1 (国立大学法人岐阜大学) 2008.02.28, 実施例、 特許請求の範囲 & US 2010/0249477 A1 & EP 2070897 A1	1-7
A	WO 2007/046258 A1 (国立大学法人岐阜大学) 2007.04.26, 特許請求 の範囲、実施例 & US 2009/0238759 A1 & EP 1947074 A1	1-7
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 08.10.2013	国際調査報告の発送日 15.10.2013	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 品川 陽子 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4H 3554