



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201536760 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：103127194

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 08 日

(51)Int. Cl. : C07D241/44 (2006.01)

C07C229/60 (2006.01)

C07C227/14 (2006.01)

(30)優先權：2013/08/09 日本

2013-166643

(71)申請人：參天製藥股份有限公司 (日本) SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：工藤一弘 KUDOU, KAZUHIRO (JP)；長塚真聡 NAGATSUKA, MASATO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：3 共 73 頁

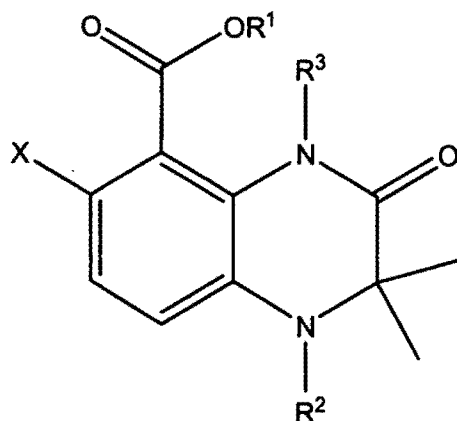
(54)名稱

3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮衍生物的製造方法及該製造方法的中間體
MANUFACTURING METHOD FOR 3,3-DIMETHYL-3,4-DIHYDRO-1H-QUINOXALINE-2-ONE
DERIVATE AND INTERMEDIATE FOR THE MANUFACTURING METHOD

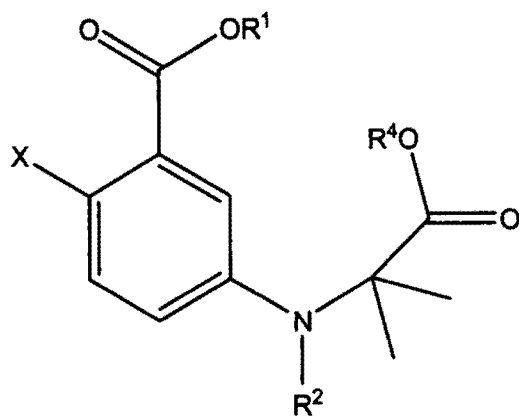
(57)摘要

本發明係提供一種適合於工業上製造 3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮衍生物的製造方法及用於該製造方法的合成中間體。

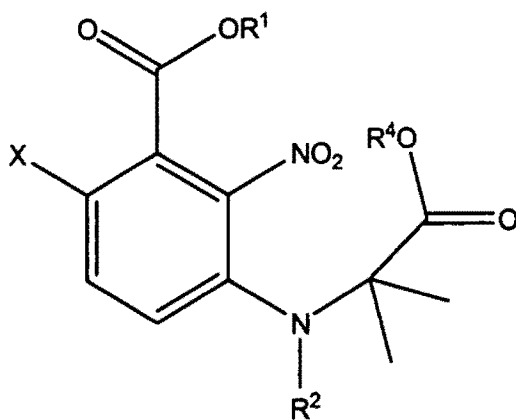
本發明係提供一種以式(1)所示的化合物或其鹽的製造方法，式(1)



[式(1)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基， R^2 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基， R^3 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基，X 係表示羥基或脫離基。]，其係包含：使式(2)



[式(2)中， R^1 、 R^2 及 X 係與式(1)中的定義相同， R^4 係表示可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基]所示的化合物或其鹽、與硝化劑反應，以得到式(3)

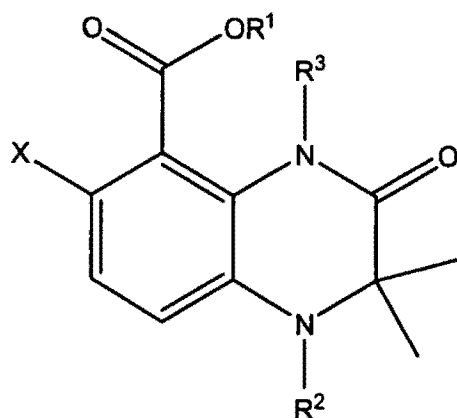


[式(3)中， R^1 、 R^2 、 R^4 及 X 係與式(1)及式(2)中的定義相同]所示的化合物或其鹽之步驟，以及使前述式(3)所示的化合物或其鹽還原，而得到前述式(1)所示的化合物或其鹽的步驟。

The present invention provides a manufacturing method for 3,3-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinoxaline-2-one derivate suitable for industrial production, and a intermediate for the manufacturing method.

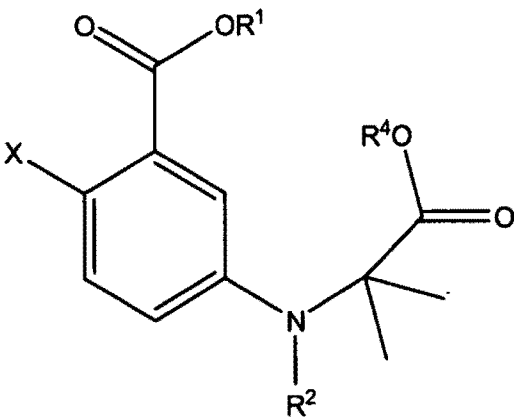
The present invention provides a method for manufacturing a compound represented by formula (1) or a salt thereof,

formula (1)

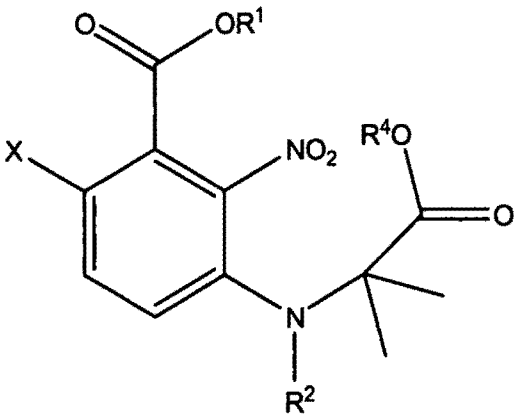


[in formula (1), R^1 represents hydrogen atom, an alkyl group which may have substituents, a cycloalkyl group which may have substituents or an aryl group which may have substituents, R^2 represents a hydrogen

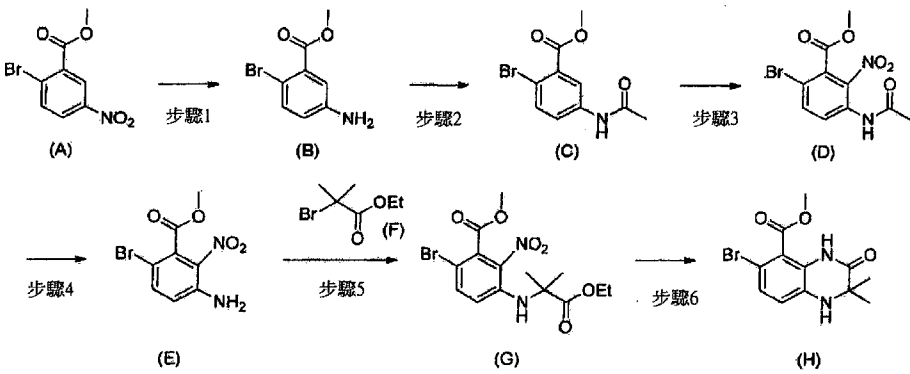
atom, an alkyl group which may have substituents, hydroxyl group or a protecting group of nitrogen atom, R^3 represents a hydrogen atom, an alkyl group which may have substituents, hydroxyl group or a protecting group of nitrogen atom, X represents hydroxyl group or a leaving group.], which includes: a step of reacting a compound represented by formula (2) or the salt thereof with a nitric acid, to obtain a compound represented by formula (3) or the salt thereof,



[in formula (2), R^1 , R^2 and X have a same definition as in formula (1), R^4 represents an alkyl group which may have substituents, a cycloalkyl group which may have substituents, or an aryl group which may have substituents], to obtain a compound represented by formula (3) or the salt thereof,

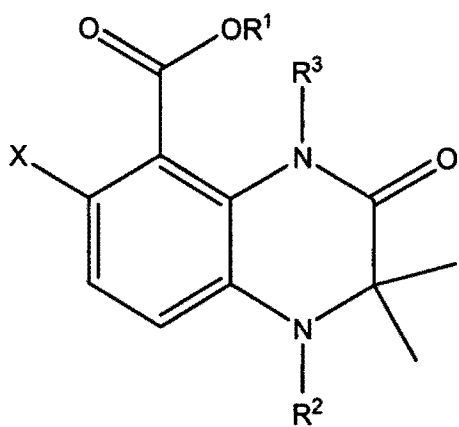


[in formula (3), R^1 , R^2 , R^4 and X have a same definition as in formula (1) and formula (2)], and a step of reducing the compound represented by formula (3) or the salt thereof, to obtain the compound represented by formula (1) or the salt thereof.



由於本案的圖為化合物的製造方法之步驟，並非本案的代表圖。故本案無指定代表圖。

第1圖



發明摘要

※ 申請案號：103127194

C07D241/44 (2006.01)

※ 申請日：103.8.8

※ IPC 分類：C07C229/60 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

C07C229/14 (2006.01)

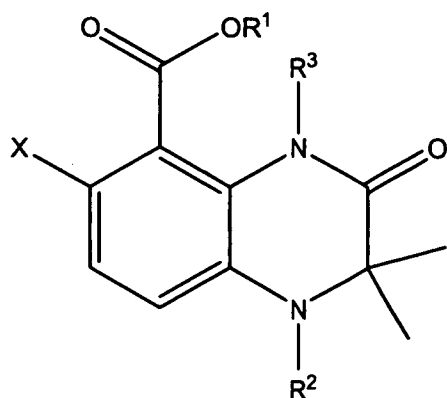
3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮衍生物的製造方法
及該製造方法的中間體

MANUFACTURING METHOD FOR 3,3-DIMETHYL-3,4-DIHYDRO-1H-QUINOXALINE-2-ONE DERIVATE AND
INTERMEDIATE FOR THE MANUFACTURING METHOD

【中文】

本發明係提供一種適合於工業上製造 3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮衍生物的製造方法及用於該製造方法的合成中間體。

本發明係提供一種以式(1)所示的化合物或其鹽的製造方法，式(1)

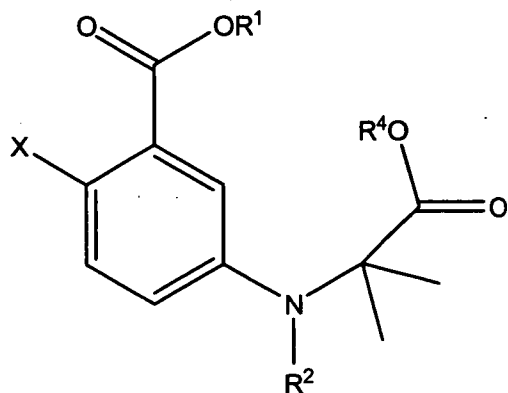


[式(1)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基， R^2 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基， R^3 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護

基，X 係表示羥基或脫離基。]

，其係包含：

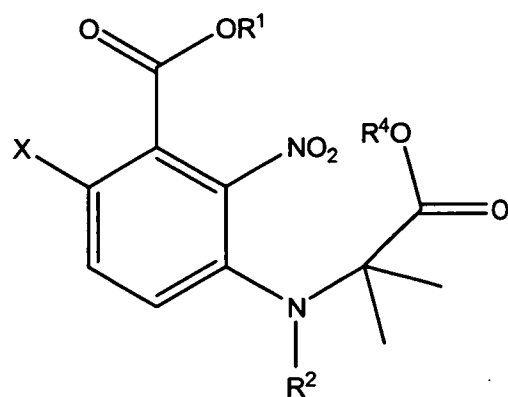
使式(2)



[式(2)中， R^1 、 R^2 及 X 係與式(1)中的定義相同， R^4 係表示可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基]

所示的化合物或其鹽、與硝化劑反應，

以得到式(3)



[式(3)中， R^1 、 R^2 、 R^4 及 X 係與式(1)及式(2)中的定義相同]

所示的化合物或其鹽之步驟，以及

使前述式(3)所示的化合物或其鹽還原，而得到前述式(1)

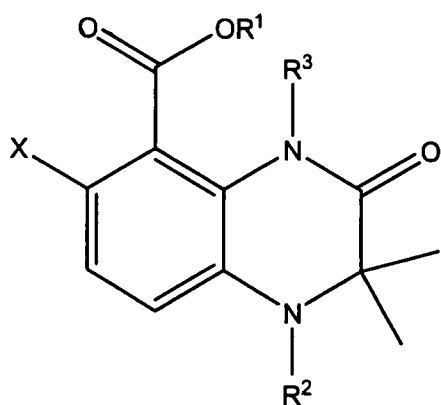
所示的化合物或其鹽的步驟。

【英文】

The present invention provides a manufacturing method for 3,3-dimethyl-3,4-dihydro-1H-quinoxaline-2-one derivate suitable for industrial production, and a intermediate for the manufacturing method.

The present invention provides a method for manufacturing a compound represented by formula (1) or a salt thereof,

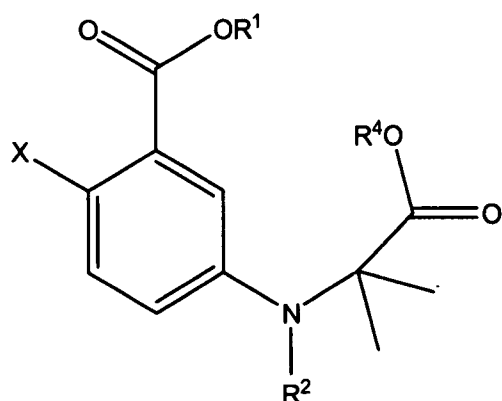
formula (1)



[in formula (1), R^1 represents hydrogen atom, an alkyl group which may have substituents, a cycloalkyl group which may have substituents or an aryl group which may have substituents, R^2 represents a hydrogen atom, an alkyl group which may have substituents, hydroxyl group or a protecting group of nitrogen atom, R^3 represents a hydrogen atom, an alkyl group which may have substituents, hydroxyl group or a protecting group of nitrogen atom, X represents hydroxyl group or a leaving group.]

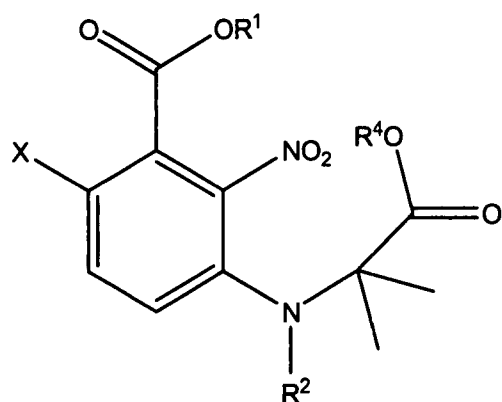
, which includes:

a step of reacting a compound represented by formula (2) or the salt thereof with a nitrification agent,



[in formula (2), R¹, R² and X have a same definition as in formula (1), R⁴ represents an alkyl group which may have substituents, a cycloalkyl group which may have substituents, or an aryl group which may have substituents]

, to obtain a compound represented by formula (3) or the salt thereof,



[in formula (3), R¹, R², R⁴ and X have a same definition as in formula (1) and formula (2)], and

a step of reducing the compound represented by formula (3) or the salt thereof, to obtain the compound represented by formula (1) or the salt thereof.

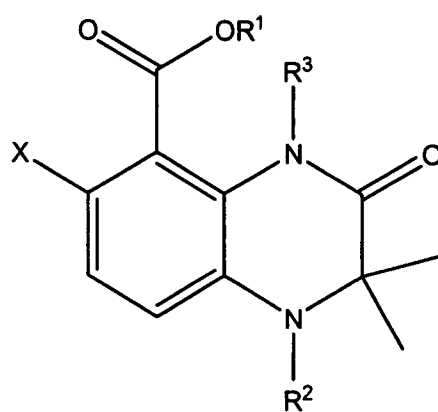
【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無指定代表圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

由於本案的圖為化合物的製造方法之步驟，並非本案的代表圖。故本案無指定代表圖。

【本案若具有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮衍生物的製造方法
及該製造方法的中間體

MANUFACTURING METHOD FOR 3,3-DIMETHYL-3,4-DIHYDRO-1H-QUINOXALINE-2-ONE DERIVATE AND INTERMEDIATE FOR THE MANUFACTURING METHOD

【技術領域】

【0001】 本發明係有關 3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮衍生物的製造方法及該製造方法的中間體。

【先前技術】

【0002】 作為 3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮衍生物，在專利文獻 1 中已揭示 7-溴-8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(第 1 圖的化合物(H))，且對於糖皮質激素受體(Glucocorticoid Receptor；GR)具有結合活性之 1,2,3,4-四氫喹啉衍生物的合成中間體已為人所知。

又，專利文獻 1 的參考例 1 中，係揭示 7-溴-8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(化合物(H))的合成方法(第 1 圖)。

[先前技術文獻]

(專利文獻)

【0003】

[專利文獻 1]國際公開 2007/105766 號公報小冊

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

【0004】 然而，在上述方法中，具有以下的(1)-(3)所列示之問題點，作為工業的製法必要進一步改良。

(1) 在步驟 5 的烷基化反應中，必須使用過剩量之化合物(F)作為反應溶劑。又，該反應的反應時間需要長達 4 天的時間，為低收率(31%)，且必須藉由管柱層析分析法來精製。

(2) 在第 1 圖中的步驟 3 或步驟 6 中，也必須藉由管柱層析分析法來精製。

(3) 全部反應步驟數長達 6 個步驟。

因此，本發明的目的在於發現一種適用於工業製造 3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮衍生物的新穎製造方法以及用於該製造方法的合成中間體。

[解決課題之手段]

【0005】 本發明人等，經過精心再三研究之結果，發現藉由使用用以合成以式(1)所示的化合物或其鹽(以下，也稱為「化合物(1)」。以其他編號的式所示之化合物或其鹽也同樣簡稱。)之新穎中間體化合物(2)，能以高效率且不須以管柱層析分析法進行精製就可以取得化合物(3)及化合物(1)(參照第 2 圖)。又，發現藉由使化合物(4)與化合物(5)或(5)'反應，化合物(5)或(5)'不用如上述先前技術(第 1 圖的步驟 5)般過量使用，且不用將化合物(5)或(5)'作

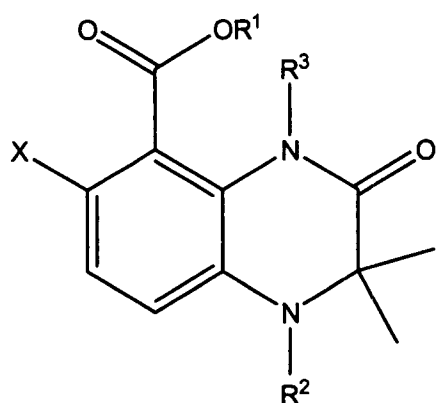
為反應溶劑使用，而有高收率且不需以管柱層析分析法進行精製步驟，而可有效率地得到化合物(2)(參照第 2 圖)。進一步發現，由原料的化合物(4)至目的的化合物(1)為止，以全部 3 至 4 個步驟就可以得到。

又，使化合物(9)與化合物(5)''反應，得到化合物(1)的前驅體之化合物(8)，其次，在該前驅體化合物(8)的 7 位導入脫離基，發現以全部 2 個步驟就可以得到目的之化合物(1)(參照第 3 圖)。

再者，發現此等製造方法的新穎中間體。

亦即，本發明係如以下所述。

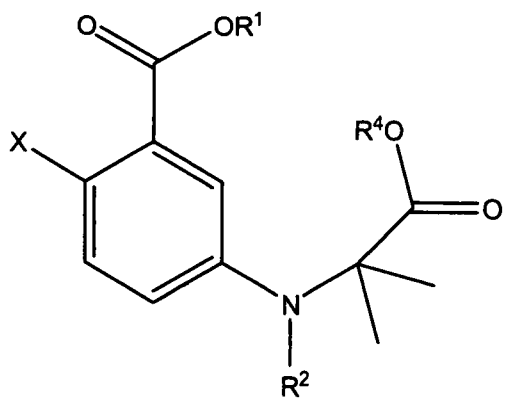
[1] 一種以式(1)所示之化合物或其鹽的製造方法，式(1)



[式(1)中， R^1 係表示氫原子、也可以具有取代基之烷基、也可以具有取代基之環烷基或也可以具有取代基之芳基， R^2 係表示氫原子、也可以具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基， R^3 係表示氫原子、也可以具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基，X 係表示羥基或脫離基。]

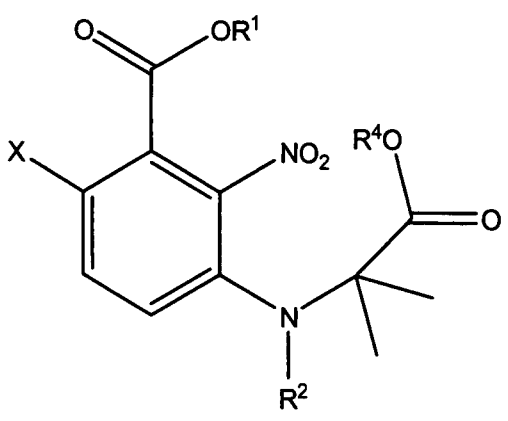
，其係包含：

使式(2)



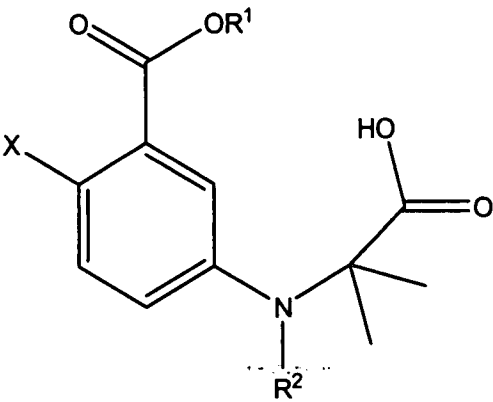
[式(2)中， R^1 、 R^2 及 X 係與式(1)中的定義相同， R^4 係表示也可以具有取代基之烷基、也可以具有取代基之環烷基或也可以具有取代基之芳基。]

所示的化合物或其鹽、與硝化劑反應，而可以得到式(3)



[式(3)中， R^1 、 R^2 、 R^4 及 X 係與式(1)及式(2)中的定義相同] 所示的化合物或其鹽之步驟，以及還原前述式(3)所示的化合物或其鹽，而可以得到前述式(1)所示的化合物或其鹽之步驟。

[2] 如[1]記載的製造方法，係復包含：使式(6)



[式(6)中， R^1 、 R^2 及X係與式(1)中的定義相同]

所示的化合物或其鹽、與



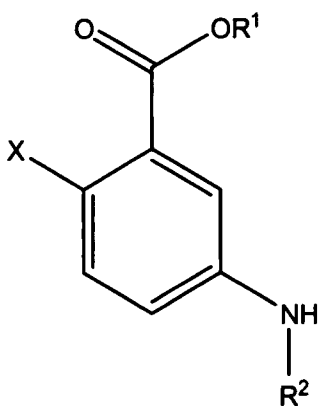
[式(7)中， R^4 係與式(2)中的定義相同]

在酸的存在下反應，而可以得到前述式(2)所示的化合物或其鹽之步驟。

[3] 如[2]記載的製造方法，其中，前述式(6)中， R^1 係氫原子。

[4] 如[2]或[3]記載的製造方法，係復包含：

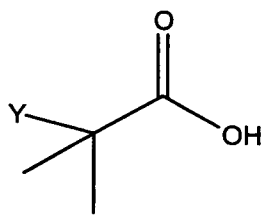
將式(4)



[式(4)中， R^1 、 R^2 及X係與式(1)中的定義相同。]

所示的化合物或其鹽、與

式(5)

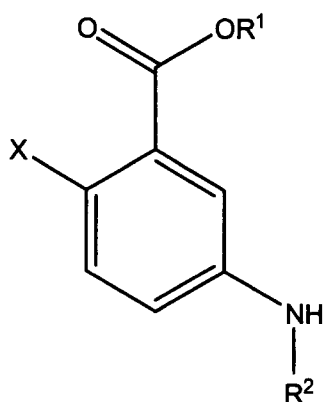


[式(5)中，Y 係表示羥基或係脫離基。]

所示的化合物或其鹽反應，而得到前述式(6)所示的化合物或其鹽的步驟。

[5] 如[1]記載的製造方法，係復包含：

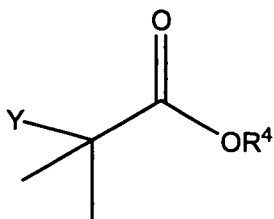
使式(4)



[式(4)中， R^1 、 R^2 及 X 係與式(1)中的定義相同。]

所示的化合物或其鹽、與

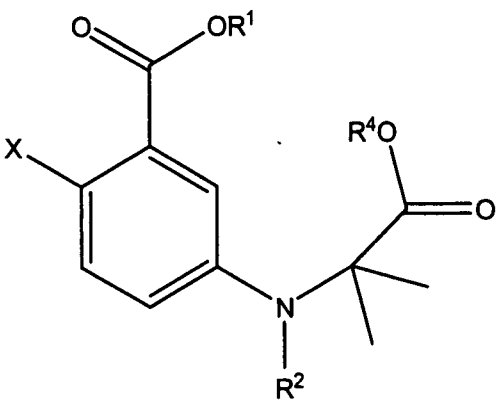
式(5)'



[式(5)'中， R^4 係與式(2)中的定義相同，Y 係表示羥基或脫離基。]

所示的化合物或其鹽反應，而得到前述式(2)所示的化合物或其鹽之步驟。

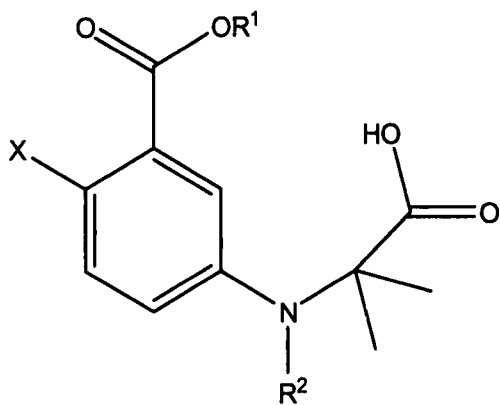
[6]一種以式(2)所示的化合物或其鹽的製造方法，



[式(2)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基， R^2 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基， R^4 係表示可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基，X 係表示羥基或脫離基。]

，其係包含：

使式(6)



[式(6)中， R^1 、 R^2 及 X 係與式(2)中的定義相同。]

所示的化合物或其鹽、與



[式(7)中， R^4 係與式(2)中的定義相同。]

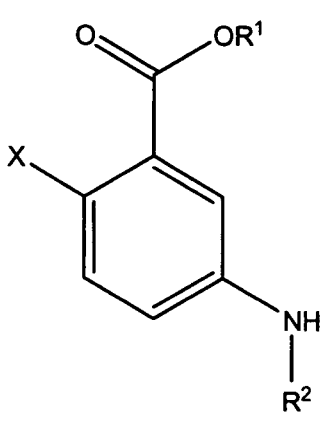
在酸的存在下反應，得到前述式(2)所示的化合物或其鹽之步驟。

[7] 如[6]記載的製造方法，其中，前述式(6)中， R^1 係氫原

子。

[8] 如[6]或[7]記載的製造方法，其復包含：

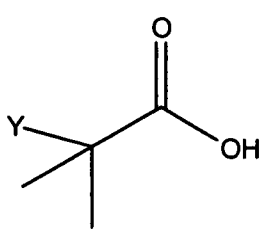
使式(4)



[式(4)中， R^1 、 R^2 及 X 係與式(2)中的定義相同。]

所示的化合物或其鹽、與

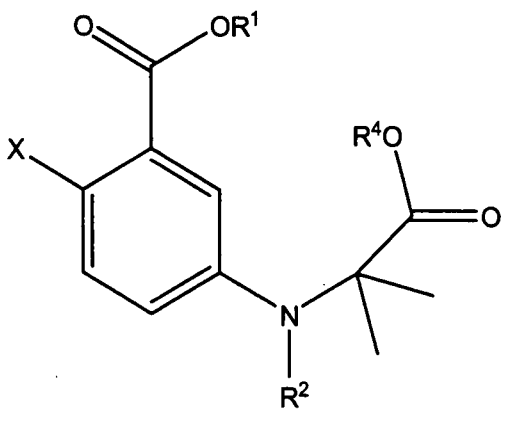
式(5)



[式(5)中，Y 係表示羥基或脫離基。]

所示的化合物或其鹽反應，得到前述式(6)所示的化合物或其鹽之步驟。

[9] 一種以式(2)所示的化合物或其鹽的製造方法，式(2)

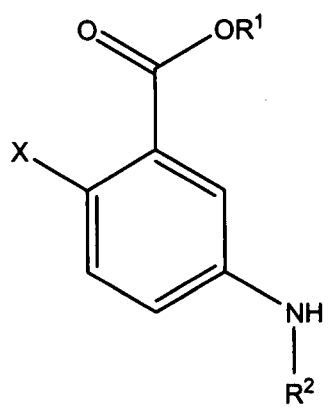


[式(2)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具

有取代基之環烷基或係可具有取代基之芳基， R^2 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或係氮原子的保護基， R^4 係表示可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或係可具有取代基之芳基，X 係表示羥基或係脫離基。]

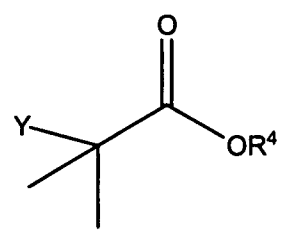
，其係包含：

使式(4)



[式(4)中， R^1 、 R^2 及 X 係與式(2)中的定義相同。]

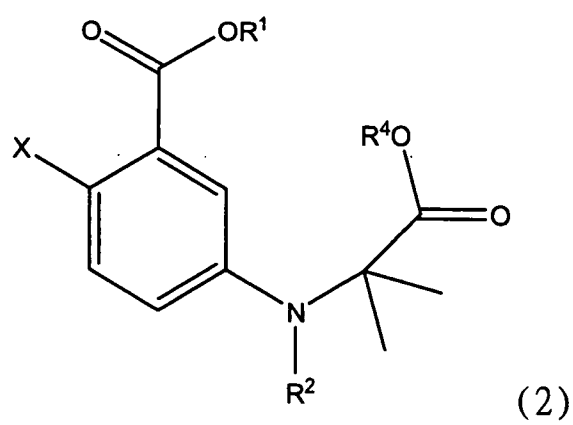
所示的化合物或其鹽、與
式(5)'



[式(5)'中， R^4 係與式(2)中的定義相同，Y 係表示羥基或脫離基。]

所示的化合物或其鹽反應，而得到前述式(2)所示的化合物或其鹽之步驟。

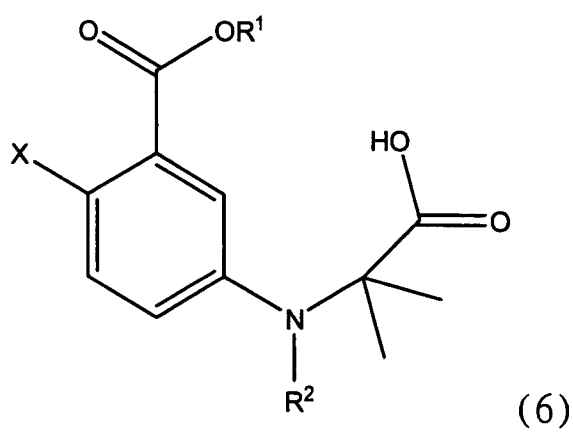
[10] 一種以式(2)所示的化合物或其鹽，



[式(2)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基， R^2 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基， R^4 係表示可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基， X 係表示羥基或脫離基]。

[11] 如[10]記載的化合物或其鹽，其中，前述式(2)所示的化合物或其鹽，係 2-溴-5-(1-甲氧基羰基-1-甲基乙基)胺基安息香酸甲酯。

[12] 一種以式(6)所示的化合物或其鹽，

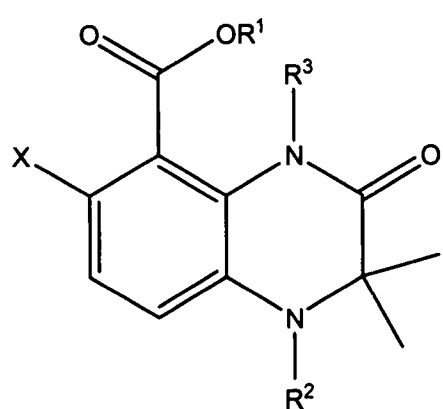


[式(6)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基， R^2 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基， X 係

表示羥基或脫離基]。

[13] 如[12]記載的化合物或其鹽，其中，前述式(6)所示的化合物或其鹽，係選自由 2-溴-5-(1-羧基-1-甲基乙基)胺基安息香酸、及 2-溴-5-(1-羧基-1-甲基乙基)胺基安息香酸甲酯所成之群組。

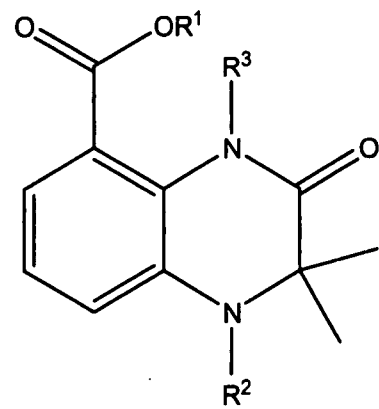
[14] 一種以式(1)所示的化合物或其鹽之製造方法，式(1)



[式(1)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基， R^2 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基， R^3 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基，X 係表示羥基或脫離基。]

，其係包含：

在式(8)



[式(8)中， R^1 、 R^2 及 R^3 係與式(1)中的定義相同]

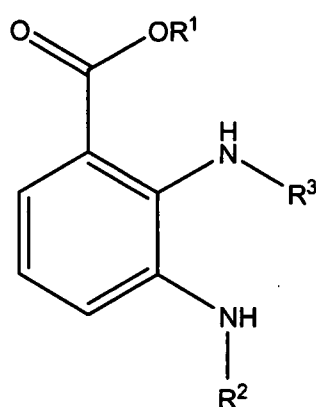
所示的化合物或其鹽中，

將 X[X 係與式(1)中的定義相同]導入之步驟。

[15] 如[14]記載的製造方法，其中，將前述 X 導入之步驟，係藉由使前述式(8)所示的化合物或其鹽、與選自由氯、溴、1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲、N-氯丁二醯亞胺、N-溴丁二醯亞胺、三溴化四丁基銨 (Tetra butylammonium Tribromide)、三溴化二甲基胺基吡啶及 2,4,4,6-四溴-2,5-環己二烯酮(hexadienone)所成之群組的鹵化劑反應來進行。

[16] 如[14]或[15]記載的製造方法，其復包含：

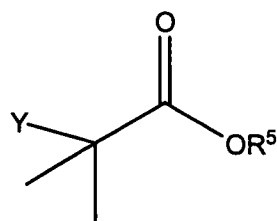
使式(9)



[式(9)中，R¹、R²及 R³ 係與式(8)中的定義相同。]

所示的化合物或其鹽、與

式(5)''

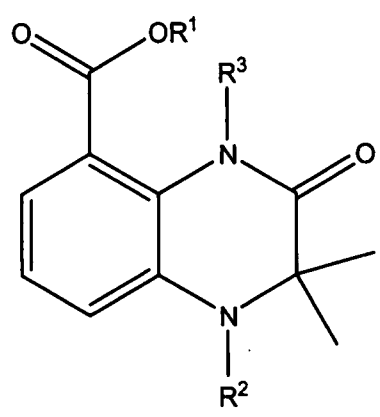


[式(5)''中，R⁵ 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基，Y 係表示羥基或脫離基]

所示的化合物或其鹽反應，而得到前述式(8)所示的化合物或其鹽的步驟。

[17] 一種以式(8)所示的化合物或其鹽的製造方法，

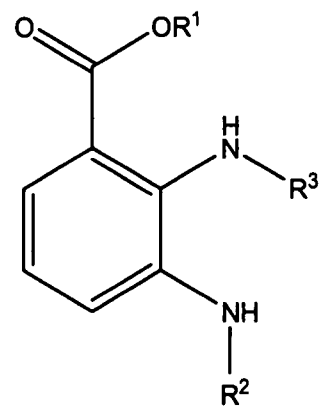
式(8)



[式(8)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基， R^2 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或係氮原子的保護基， R^3 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或係氮原子的保護基]

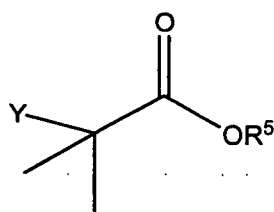
，其係包含：

使式(9)



[式(9)中， R^1 、 R^2 及 R^3 係與式(8)中的定義相同。]

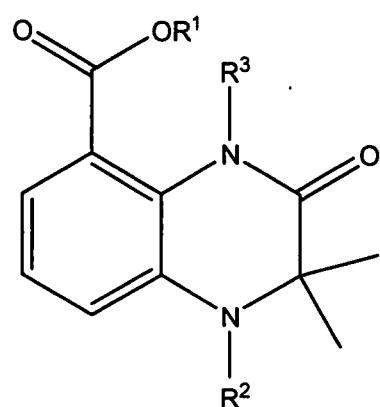
所示的化合物或其鹽、與式(5)''



[式(5)''中， R^5 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基，Y 係表示羥基或脫離基]

所示的化合物或其鹽反應，而得到前述式(8)所示的化合物或其鹽的步驟。

[18] 一種以式(8)所示的化合物或其鹽，



(8)

[式(8)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基， R^2 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基， R^3 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基]。

[19] 如[18]記載的化合物或其鹽，其中，前述式(8)所示的化合物或其鹽係 8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮。

【0006】 由本發明的製造方法，藉由使用新穎的中

間體化合物(2)，而以高效率且不需以管柱層析分析法進行精製就可獲得化合物(3)及化合物(1)。又，將化合物(4)與化合物(5)或(5)'反應，不必如上述先行技術(第 1 圖的步驟 5)般過量使用化合物(5)或(5)'，且不用將化合物(5)或(5)'當作反應溶劑使用，而有高收率且不需以管柱層析分析法進行之精製步驟，就可有效率地得到化合物(2)(參照第 2 圖)。又，由原料之化合物(4)至目的之化合物(1)為止，以全部 3 至 4 個步驟就可以得到。

又，使化合物(9)與化合物(5)''反應，可得到化合物(1)的前驅體之化合物(8)，其次，在該前驅體化合物(8)的 7 位上導入脫離基，以全部 2 個步驟就可以得到目的之化合物(1)(參照第 3 圖)。

又，可提供此等之製造方法的新穎中間體。

【圖式簡單說明】

【0007】

第 1 圖表示習知技術的 7-溴-8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮的製造步驟。

第 2 圖表示化合物(1)的製造方法 1 的製造步驟。

第 3 圖表示化合物(1)的製造方法 3 的製造步驟。

【實施方式】

【0008】 以下詳細說明有關本說明書中所使用的原子、基、環等的定義。又，以下文字的定義適用於其他的文字定義時，也可以適用於各定義的較佳範圍及特佳範圍中。

「鹵素原子」係指：氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

「烷基」係指：直鏈狀或分枝鏈狀的飽和烴基，例如，可以列舉：「C₁₋₁₂ 烷基」、「C₁₋₈ 烷基」或「C₁₋₆ 烷基」。「C₁₋₁₂ 烷基」、「C₁₋₈ 烷基」或「C₁₋₆ 烷基」係指：各別的碳原子數為 1 至 12 個、1 至 8 個或 1 至 6 個的烷基。作為此之具體例者，可以列舉：甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、n-戊基、異戊基、新戊基、n-己基、n-庚基、n-辛基等。

「環烷基」係指：單環式飽和烴基，例如，可以列舉：「C₃₋₈ 環烷基」或「C₃₋₆ 環烷基」。「C₃₋₈ 環烷基」或「C₃₋₆ 環烷基」係指：各別的碳原子數為 3 至 8 個，較佳係 3 至 6 個的環烷基。作為此之具體例者，可以列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基等。

【0009】 「芳基」係指由碳原子數為 6 至 14 個的單環式芳香族烴或 2 環式或 3 環式的縮合多環式芳香族烴除去 1 個氫原子之殘基。作為此之具體例者，可以列舉：苯基、萘基、蒽基、菲基等。

「氮原子的保護基」係指保護氮原子之取代基，係在適當的脫保護條件下形成氮-氫鍵結之取代基。作為此具體例者，可以列舉：在克新斯基(音譯)(Philip J. Kocienski)著 Protecting Groups (1994 年)、或伍資(音譯)(P.G.M. Wuts)及克林(音譯)(T.W. Greene)著「Greene' Protective Groups in Organic Synthesis (第 4 版，2006 年)」中記載的保護基等，

例如，可以列舉：C₁₋₈ 烷氧基羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、t-丁氧基羰基等)，苄氧基羰基、甲氧基甲基、苄基、o-甲氧基苄基、p-甲氧基苄基、甲醯基、三氟乙醯基、1,2-二氧代乙基、1,2-二氧代丁基、2-甲氧基-1-氧乙基、2-苄基-1-氧乙基、2-乙醯氧-1-氧乙基、2-胺基-1-氧乙基、苯氧基羰基、2-乙醯氧苯氧基羰基、2-乙醯氧基苄氧基羰基、{[1-(乙醯氧基)乙基]氧}羰基、({1-[(2-甲基丙醯基)氧]乙基}氧)羰基、({1-[(2,2-二甲基丙醯基)氧]乙基}氧)羰基、(甲基磺醯基)氮甲醯基、(苯基磺醯基)氮甲醯基、(4-甲基苯基磺醯基)氮甲醯基等。

【0010】 「脫離基」係指經由反應而脫離之取代基。作為此之具體例者，可以列舉：鹵素原子、烷基磺醯氧基、芳基磺醯氧基、氰基、硝基、三氯乙亞胺酸酯等。

「烷基磺醯基」係指磺酸基的羥基以烷基所取代的基。作為此之具體例者，可以列舉：甲基磺醯基、氮甲基亞磺(sulfoxy)基、三氟甲基磺醯基、乙基磺醯基、n-丙磺醯基、n-丁基磺醯基、n-戊磺醯基、n-己磺醯基、n-庚磺醯基、n-辛基磺醯基、異丙磺醯基、異丁基磺醯基、第二-丁基磺醯基、第三-丁基磺醯基、異戊磺醯基等。

「芳基磺醯基」係指磺酸基的羥基以芳基取代之基。作為此之具體例者，可以列舉：苯基磺醯基、p-甲苯基磺醯基、萘基磺醯基、蒽基磺醯基、菲基磺醯基等。

「烷磺醯氧基」係指羥基的氫原子以烷磺醯基取代而成之基。作為此之具體例者，可以列舉：甲基磺醯氧基、

氯甲基亞砷氧基、三氟甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基、n-丙基磺醯氧基、n-丁基磺醯氧基、n-戊基磺醯氧基、n-己基磺醯氧基、n-庚基磺醯氧基、n-辛基磺醯氧基、異丙基磺醯氧基、異丁基磺醯氧基、第二-丁基磺醯氧基、第三-丁基磺醯氧基、異戊基磺醯氧基等。

【0011】 「芳基磺醯氧基」係指羥基的氫原子以芳基磺醯基取代之基。作為此之具體例者，可以列舉：苯基磺醯氧基、p-甲苯基磺醯氧基、萘基磺醯氧基、蒽基磺醯氧基、菲基磺醯氧基等。

「可具有取代基之烷基」、「可具有取代基之環烷基」或「可具有取代基之芳基」係指任意的1個或複數個的也可以具有取代基之「烷基」、「環烷基」或「芳基」。

「複數個的基」係指各別的基係可以相同也可以相異，此之個數係以1、2或3個時為較佳，特別係以2個時為佳。又，氫原子或鹵素原子也可以含有「基」的概念。

本發明中使用的原料、試藥，其他本案說明書中記載的化合物，係可以形成酸或鹼與「鹽」。作為該鹽的具體例者，可以列舉：與鹽酸、溴化氫酸、溴酸、碘化氫酸、硝酸、硫酸、磷酸等的無機酸之鹽；與碳酸、醋酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸、檸檬酸、酒石酸、己二酸、葡萄糖酸、葡萄糖庚酸、葡萄糖醛酸(glucuronic acid)、對苯二甲酸、甲烷磺酸、乳酸、馬尿酸、1,2-乙烷二磺酸、羥乙基磺酸(Isethionic acid)、乳糖酸(Lactobionic acid)、油酸、雙羥萘酸(Pamoic acid)、聚半乳糖醛酸(polygalacturonic acid)、硬

脂酸、單寧酸、三氟甲基磺酸、苯磺酸、p-甲苯基磺酸、10-樟腦基磺酸、硫酸月桂酯、硫酸甲酯、萘磺酸、磺基水楊酸等的有機酸之鹽；與溴化甲烷、碘化甲烷等的四級銨鹽、溴離子、氯離子、碘離子等的鹵素離子之鹽；與鋰、鈉、鉀等的與鹼金屬之鹽；與鈣、鎂等的鹼土族金屬之鹽、與銅、鐵、鋅等的金屬鹽；與銨的鹽；與三乙二胺、2-胺基乙醇、2,2-亞胺基雙(乙醇)、1-脫氧-1-(甲基胺基)-2-D-山梨糖醇、2-胺基-2-(羥甲基)-1,3-丙烷二醇、普魯卡因(procaine)、N,N-二甲基苯胺或 N,N-雙(苯基甲基)-1,2-乙烷二胺等的有機胺之鹽、與吡啶的鹽等。

【0012】 本發明中使用的原料、試藥，在其他本案說明書中記載的化合物，也可以作成水和物或溶劑和物的形態。

本發明中使用的原料、試藥、其他本案說明書中記載的化合物中存在具有幾何異構物或光學異構物時，此異構物也包含在本發明的範圍內。

本發明中使用的原料、試藥、其他本案說明書中記載的化合物中存在具有質子互變異構物時，此互變異構物也包含在本發明中。

本發明中使用的原料、試藥、其他本案說明書中記載的化合物、此等的水和物或溶劑和物也可為結晶，在該結晶中存在結晶多形及結晶多形群(結晶多形系統)時，此等的結晶多形體及結晶多形群(結晶多形系統)也包含在本發明中。在此，結晶多形群(結晶多形系統)係指藉由此等結

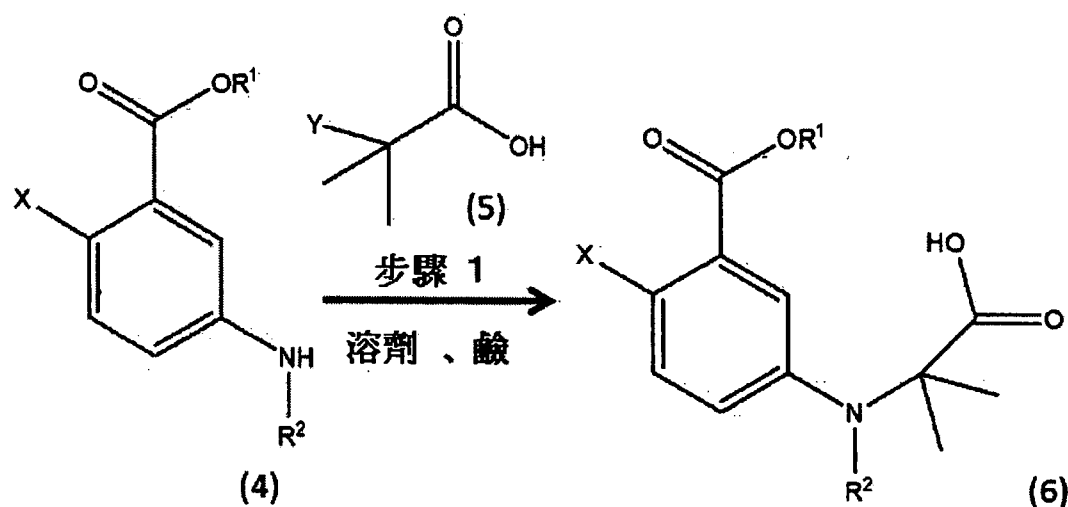
晶的製造、晶出、保存等的條件及狀態(又，本狀態中也包含製劑化的狀態)，結晶形在各種變化時的各段階中之結晶形及其全部步驟。

【0013】 以下，說明有關化合物(1)的製造方法。

[製造方法 1](參照第 2 圖)

以下，說明有關由原料化合物(4)及(5)或(5)'任意地經由新穎化合物(6)及新穎化合物(2)而製造化合物(1)的方法。具體的，分別說明有關將化合物(4)及化合物(5)作為原料，製造化合物(6)的步驟 1，由化合物(6)及化合物(7)製造化合物(2)的步驟 2，由化合物(4)及化合物(5)'製造化合物(2)的步驟 3，由化合物(2)製造化合物(3)的步驟 4，及由化合物(3)製造化合物(1)的步驟 5。

【0014】 < 步驟 1 >



【0015】 步驟 1 係使化合物(4)在溶劑中，鹼存在下，與化合物(5)反應而製造化合物(6)之步驟。又，化合物(4)係可以使用市售品或藉由公知的方法而製造者。

式(4)及(6)中， R^1 係表示氫原子、也可以具有取代基之

烷基、也可以具有取代基之環烷基或也可以具有取代基之芳基，較佳係氫原子或也可以具有取代基之烷基，更佳係氫原子。 R^2 係表示氫原子、也可以具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基，較佳係氫原子或氮原子的保護基，更佳係氫原子。 X 係表示羥基或脫離基，較佳係脫離基，更佳係鹵素原子，最佳係溴原子。式(5)中， Y 係表示羥基或脫離基，較佳係脫離基，更佳係鹵素原子，最佳係溴原子。

化合物(5)相對於化合物(4)，例如可使用 1 莫耳當量以上 3 當量以下，較佳係 1-2 莫耳當量，特佳係 1.2 至 1.5 莫耳當量。

【0016】 在此步驟 1 所使用的溶劑，只要不阻礙反應，而溶解起始物質某程度者即可，無特別限定。作為較佳的溶劑，例如，可以列舉：芳香族烴類、鹵化烴類、醚類、低級烷基羧酸酯類、醯胺類、亞砜(sulfoxide)類、低級醇類、水或此等的混合溶劑。作為芳香族烴類，可以列舉：苯、甲苯、二甲苯等。作為鹵化烴類，可以列舉：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯、二氯苯等。作為醚類，可以列舉：二乙醚、二異丙基醚、四氫呋喃、環戊基甲基醚、甲基-第三-丁基醚、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基醚等。作為低級烷基羧酸酯類，可以列舉：醋酸乙酯、醋酸異丙酯等。作為醯胺類，可以列舉：甲醯胺、 N,N -二甲基甲醯胺、 N,N -二甲基乙醯胺、 N -甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷三醯胺等。作為亞砜類者，可以列舉：

二甲基亞砜、環丁砜(sulfolane)等。作為低級醇類，可以列舉：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇、第三-丁醇等。作為在此步驟 1 所使用的溶劑，較佳係低級醇類，更佳係丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇、第三-丁醇，特佳係異丙醇。

【0017】 作為在此步驟 1 所使用的鹼，也可以為無機鹼類、有機鹼類的任何一種。作為無機鹼類，例如，可以列舉：鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類。在此，作為鹼金屬碳酸鹽類，可以列舉：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸鋰等。作為鹼金屬碳酸氫鹽類，可以列舉：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸氫鋰等。作為鹼金屬氫氧化物類，可以列舉：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇、氫氧化鋁等。作為鹼金屬氫化物類，可以列舉：氫化鋁、氫化鈉、氫化鉀等。又作為有機鹼類，例如，可以列舉：甲氧基鈉、乙氧基鈉、甲氧基鉀、乙氧基鉀、t-丁氧基鉀、甲氧基鋰等的烷氧基鹼金屬類或 N-甲基嗎啉、三乙基胺、三丙基胺、三丁基胺、二異丙基乙基胺、二環己基胺、N-甲基哌啶、吡啶、4-吡咯烷基吡啶、甲基吡啶、4-(N,N-二甲基胺基)吡啶、2,6-二(t-丁基)-4-甲基吡啶、喹啉、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1, 5-二氮雜聯環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,4-二氮雜聯環[2.2.2]辛(DABCO)、1,8-二氮雜聯環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、N,N,N',N',N'',N''-六甲基磷酸三鹽胺(HMPA)等。作為在此步驟 1 所使用的鹼，較佳係有機鹼類，特佳係三乙基胺。

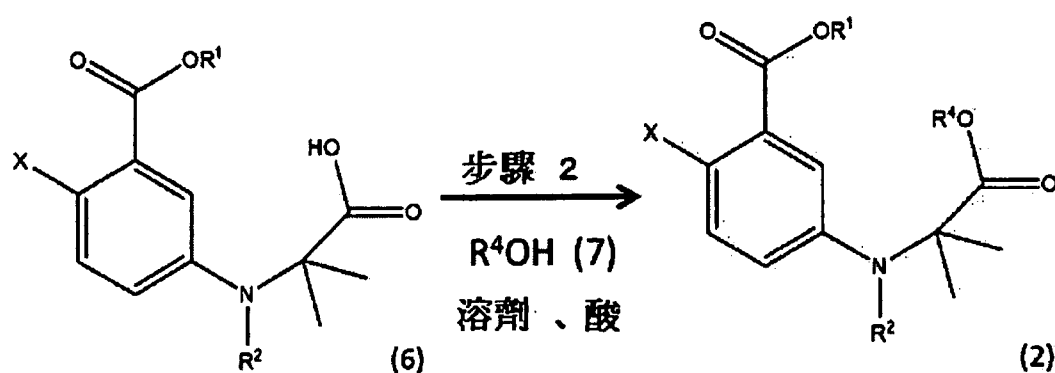
在此步驟 1 所使用的鹼，相對於化合物(4)，例如使用 1 莫耳當量以上，較佳係 1 至 5 莫耳當量，特佳係 2 至 4 莫耳當量。

【0018】 步驟 1 的反應溫度，雖依原料化合物、反應試藥之不同而異，但例如在 0℃ 至 100℃ 中進行，較佳係在 0℃ 至 50℃ 中進行。步驟 1 的反應時間，雖依反應溫度、原料化合物、反應試藥或所使用的溶劑種類之不同而異，但一般係 1 分鐘至 48 小時，較佳係 1 小時至 18 小時。

所得到的化合物(6)，也可以在其後減壓下等除去溶劑，使用酸、醋酸乙酯、水等進行萃取，洗淨，分液，乾燥，而得到液體的化合物(6)。

【0019】 < 步驟 2 >

化合物(2)係可以由化合物(6)來製造。又，化合物(6)係可根據上述 < 步驟 1 > 製造。



式(2)及(6)中，R¹、R²及X的定義也可以與上述步驟 1 中說明的定義相同。具體上，R¹係表示氫原子、也可以具有取代基之烷基、也可以具有取代基之環烷基或也可以具有取代基之芳基，較佳係氫原子或也可以具有取代基之烷基，更佳係氫原子。R²係表示氫原子、也可以具有取代基

之烷基、羥基或氮原子的保護基，較佳係氫原子或氮原子的保護基，更佳係氫原子。X 係表示羥基或脫離基，較佳係脫離基，較佳係鹵素原子，更佳係溴原子。式(2)及式(7)中， R^4 係表示也可以具有取代基之烷基、也可以具有取代基之環烷基或也可以具有取代基之芳基。作為 R^4 ，也可以具有取代基之烷基為佳，較佳係 C_{1-12} 烷基，更佳係 C_{1-8} 烷基，特佳係甲基、乙基、*n*-丙基、異丙基、*n*-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基，特佳係甲基。

【0020】 作為在此步驟 2 所使用的溶劑，只要不阻礙反應，而溶解起始物質某種程度即可，無特別限定。作為較佳的溶劑，例如，可以列舉：芳香族烴類、鹵素化烴類、醚類、低級烷基羧酸酯類、醯胺類、亞砒類、低級醇類、水或此等的混合溶劑。作為芳香族烴類，可以列舉：苯、甲苯、二甲苯等。作為鹵素化烴類，可以列舉：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯、二氯苯等。作為醚類，可以列舉：二乙基醚、二異基丙醚、四氫呋喃、環戊基甲基醚、甲基-第三-丁基醚、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基醚等。作為低級烷基羧酸酯類，可以列舉：醋酸乙酯、醋酸異丙酯等。作為醯胺類，可以列舉：甲醯胺、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N*-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷三醯胺等。作為亞砒類可以列舉：二甲基亞砒、環丁砒(sulfolane)等。作為低級醇類，可以列舉：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇、第三-丁醇或此等醇之無水物等。作為在此步驟 2 所使用的溶劑，較佳係低級

醇類，更佳係甲醇、乙醇、丙醇或此等的無水物，特佳係甲醇。又，上述式(7)的化合物也可以兼作為溶劑。

【0021】 步驟 2 的反應溫度，雖依原料化合物、反應試藥之不同而異，但例如在 0°C 至 100°C 中進行，較佳係在 0°C 至 80°C 進行。步驟 2 的反應時間，雖依反應溫度、原料化合物、反應試藥或所使用的溶劑種類之不同而異，但一般係 1 分鐘至 48 小時，較佳係 1 小時至 24 小時。

步驟 2 係在酸的存在下進行為佳。作為酸，例如，可以使用：鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸、溴化氫、氟酸等的無機酸類；三氟醋酸、甲基磺酸、三氟甲基磺酸、苯磺酸、p-甲苯磺酸、胺基磺酸等的有機酸類；三溴化硼、三氯化硼、三氟化硼、氯化鋁等的路易斯酸等。

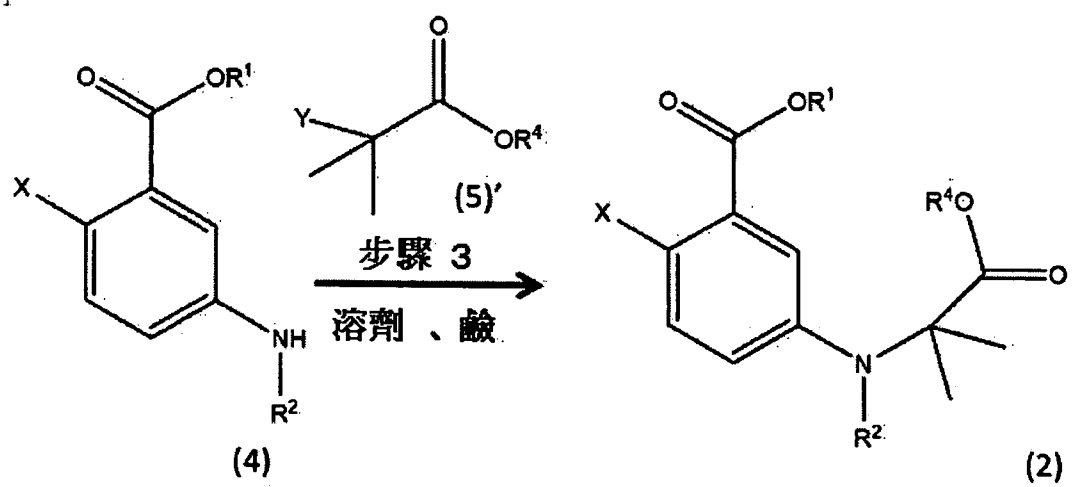
所得到的化合物(2)，也可以在其後減壓下等除去溶劑，使用醋酸乙酯、水及飽和食鹽水等進行萃取，洗淨，分液，乾燥後而得到液體的化合物(2)。

又，所得到的化合物(2)也可以管柱層析分析法等精製。作為管柱層析分析法的充填劑，例如可以使用矽凝膠、氧化鋁等。

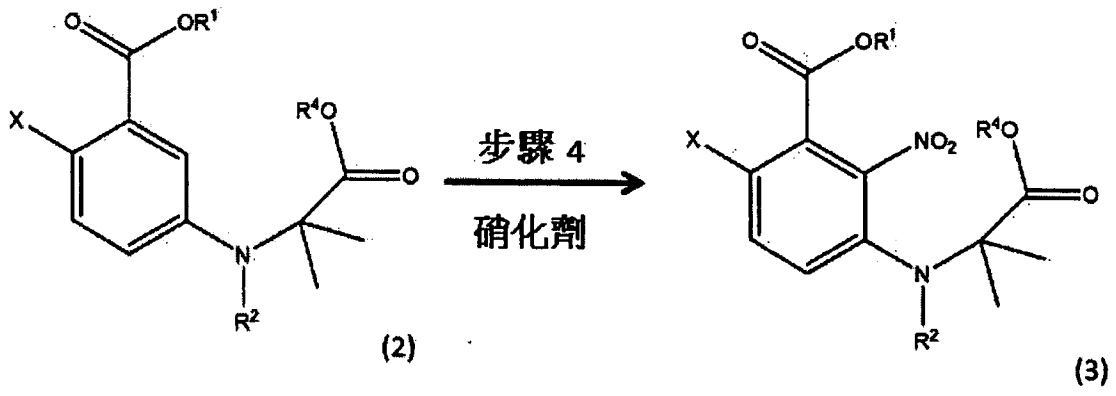
【0022】 < 步驟 3 >

使用式(5)'的化合物(化合物(5)')取代在步驟 1 中使用的式(5)之化合物，與步驟 1 同樣地藉由與化合物(4)反應，可得到化合物(2)。式(5)'中，R⁴ 係表示也可以具有取代基之烷基、也可以具有取代基之環烷基或也可以具有取代基之芳基。作為 R⁴ 者，係以可具有取代基之烷基為較佳，較

佳係 C₁₋₁₂ 烷基，更佳係 C₁₋₈ 烷基，最佳係甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基，特佳係甲基。式(5)'中，Y 係表示羥基或脫離基，較佳係脫離基，較佳係鹵素原子，更佳係溴原子。其他之取代基的定義、使用的溶劑、鹼、反應溫度、反應時間等的反應條件，係與步驟 1 同樣。



【0023】 < 步驟 4 >



步驟 4 係化合物(2)與硝化劑反應，而使化合物(2)的苯環之 2 位硝化，製造化合物(3)之步驟。

式(2)及(3)中，R¹、R²、R⁴及 X 係與上述 < 步驟 1 > 及 < 步驟 2 > 記載之 R¹、R²、R⁴及 X 的定義相同。

【0024】 作為在此步驟 4 所使用的硝化劑，例如，可以列舉：60 至 100%硝酸、硝酸鹼金屬鹽、硝酸烷酯、四

氟硼酸硝基鎘(NO_2BF_4)、三氟甲烷亞硫酸硝基鎘($\text{NO}_2\text{CF}_3\text{SO}_3$)等。作為硝酸鹼金屬鹽，可以列舉：硝酸鈉、硝酸鉀等，作為硝酸烷酯，可以列舉：硝酸乙酯、硝酸戊酯等。在此步驟 4 中，作為較佳使用的硝化劑，係 60 至 100% 硝酸或硝酸鈉或硝酸鉀等的硝酸鹼金屬鹽，更佳係硝酸鈉或硝酸鉀等的硝酸鹼金屬鹽，特佳係硝酸鈉。

【0025】 硝化劑，相對於化合物(2)，例如使用 1 莫耳當量以上，較佳係 1 至 10 莫耳當量，特佳係 1 至 1.5 莫耳當量。

本反應雖也可在無溶劑中進行，但一般係將硫酸、醋酸、醋酸酐、三氟醋酸、三氟甲基磺酸等當作溶劑而使用。依情況，也可以使用此等溶劑的混合物。在此可使用的溶劑，可使用在上述步驟 1 及 2 所列舉的溶劑。

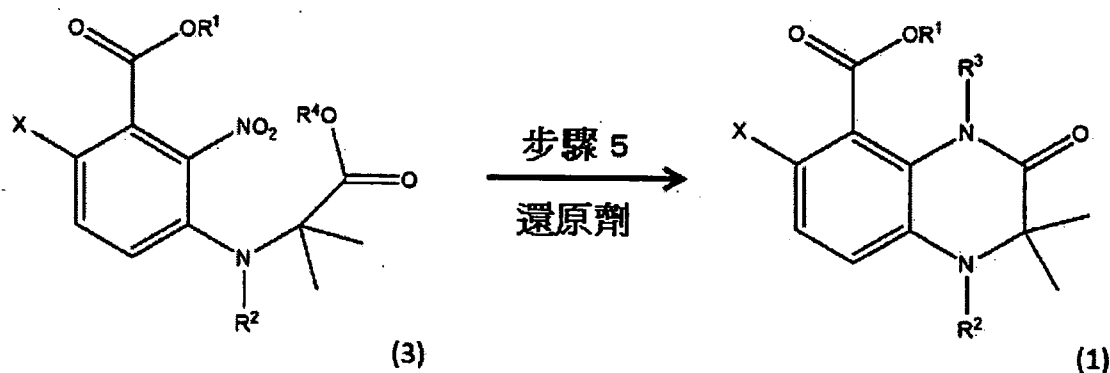
步驟 4 的反應溫度，雖依原料化合物、反應試藥之不同而異，但例如為 -50°C 至 100°C ，較佳係 25°C 至 60°C 。步驟 4 的反應時間，雖依反應溫度、原料化合物、反應試藥或所使用的溶劑種類不同而異，但一般為 1 分鐘至 48 小時，較佳係 5 分鐘至 24 小時。

所得到的化合物(3)，也可以在其後減壓下等除去溶劑，使用醋酸乙酯、水、氫氧化鈉水溶液及飽和食鹽水來萃取，洗淨，分液，乾燥，而得到固體的化合物(3)。

所得到的化合物(3)，若必要的話，可以藉由一般進行的方法，例如，藉由以溶劑洗淨，再結晶，再沈澱等而精製。作為在該精製中可使用的溶劑，可使用在上述步驟 1-2

中列舉之溶劑。

【0026】 < 步驟 5 >



步驟 5 係使化合物(3)的硝基於還原劑存在下還原，其次，環化後而製造目的之化合物(1)的步驟。

式(1)及(3)中， R^1 、 R^2 及X係與在上述<步驟 1>記載之 R^1 、 R^2 及X的定義相同。式(3)中， R^4 係與在上述<步驟 2>記載之 R^4 的定義相同。式(1)中， R^3 係表示氫原子、也可以具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基，較佳係氫原子。

作為在此步驟 5 所使用的還原劑，例如，可以列舉：還原性金屬、還原性金屬鹽、亞二硫酸鈉或硫化鈉。作為還原性金屬，雖可以列舉：鐵、鋅、錫、鎂、鈮等，但作為還原性金屬鹽，係二氯化錫、三氯化鈦等。

在使用還原性金屬或還原性金屬鹽而還原時，該還原性金屬或還原性金屬鹽，可分別單獨或組合此等而使用。作為還原劑，較佳係還原性金屬，更佳係鐵粉末。前述還原劑的使用量，相對於化合物(3)，例如可以列舉 0.5 至 5 莫耳當量的範圍，較佳係 1 至 3 莫耳當量的範圍。

【0027】 又，可以使用作為添加物的鹽酸、硫酸、

醋酸等的酸、氫氧化鈉、亞硫酸氫鈉、氯化銨、硫化銨、氨水等的鹼。添加物的使用量，雖也依添加物的種類不同而異，但相對於化合物(3)，例如可以列舉 0.5 至 50 莫耳當量的範圍，較佳係 1 至 40 莫耳當量的範圍。

【0028】 化合物(1)，也可以藉由使用氫化觸媒的接觸還原法而製造。具體的，使用化合物(3)作為原料，在氫化觸媒的存在下，溶劑中於氫氣環境包圍下使之反應，而得到化合物(1)。

作為在接觸還原法中使用的氫化觸媒之具體例，可以列舉：鈀觸媒、白金觸媒、鎳觸媒、銻觸媒、釷觸媒以及鐵觸媒等。具體的，例如，可以列舉：鈀-碳、鈀-碳黑、鈀-乙二胺複合物、鈀素(Palladium-Fibroin; Pd/Fib)、氫氧化鈀-碳、氫氧化鈀、氧化鈀、氧化白金、鉑金-碳、鉑金-碳黑、雷尼鎳(Raney Ni)、銻-碳、銻-氧化鋁、釷-碳、鐵-碳以及 Lindlar 觸媒等。該氫化觸媒的使用量，相對於化合物(3)，係使化合物(3)設為 100 質量%時，一般使用 0.01 質量%至 20 質量%。較佳係 0.5 質量%至 10 質量%。在進行如此的氫化時，為了抑制觸媒能，可以添加二甲基亞碲或乙二胺等的被毒化劑。被毒化劑的使用量，相對於化合物(3)，例如可以列舉係 1 至 5 莫耳當量的範圍，較佳係 2 至 3 莫耳當量之範圍。

【0029】 步驟 5 的反應係可以無溶劑或使用溶劑來進行。作為溶劑，可以使用在上述步驟 1 及 2 列舉的溶劑。作為在步驟 5 中可使用的溶劑之具體例，例如，可以列舉：

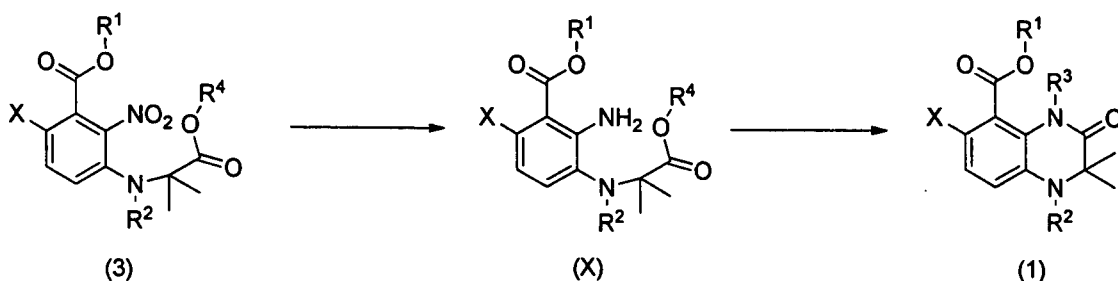
二乙基醚、四氫呋喃等的醚系溶劑；二氯甲烷、氯仿等的鹵素化烴系溶劑；甲苯、苯等的芳香族烴系溶劑；醋酸乙酯、醋酸異丙酯等的酯系溶劑；二甲基甲醯胺、二甲基亞砷等的非質子性極性溶劑；甲醇或異丙醇等的醇系溶劑或水等，此等的溶劑係單獨或混合 2 種以上而使用。

步驟 5 的反應溫度，雖依原料化合物、反應試藥之不同而異，例如在 -78°C 至 200°C 中進行，較佳係 -20°C 至 100°C ，特佳係 -5°C 至 50°C 。步驟 5 的反應時間，雖依反應溫度、原料化合物、反應試藥或所使用的溶劑種類之不同而異，一般係 1 分鐘至 48 小時，較佳係 5 分鐘至 24 小時。

所得到的化合物(1)，也可在其後減壓下等除去溶劑，加入醋酸乙酯等，攪拌，濾過不溶物之後，將濾液濃縮，洗淨，乾燥等，而得到固體的化合物(1)。

【0030】 [製造方法 2]

化合物(1)係可從化合物(3)，經由具有胺基($-\text{NH}_2$)之化合物(X)而製造。



即，可藉由使化合物(3)的硝基在還原劑存在下進行還原以製造化合物(X)，其次藉由環化，製造目的之化合物(1)。

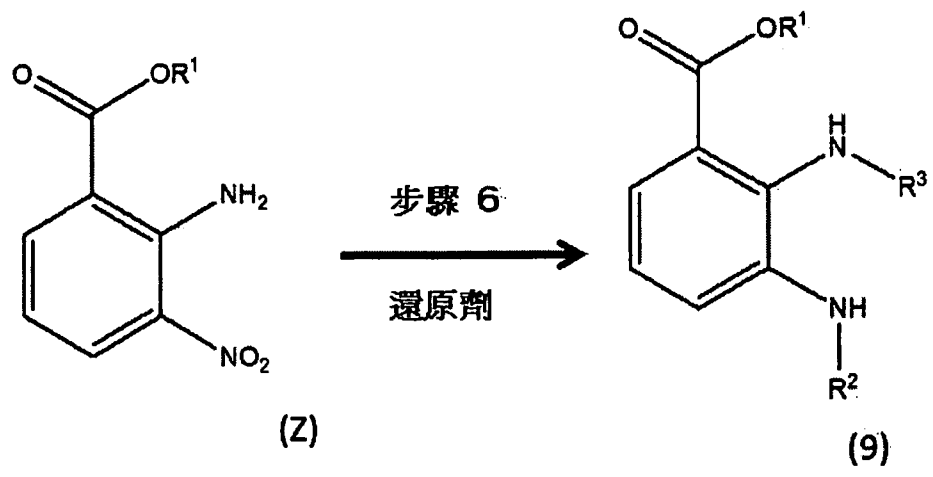
式(1)、(3)及(X)中，R¹、R²及 X 係與上述〈步驟 1〉

記載之 R^1 、 R^2 及 X 的定義相同。式(3)及(X)中， R^4 係與在上述〈步驟 2〉記載之 R^4 的定義相同。式(1)中， R^3 係表示氫原子、也可以具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基，較佳係表示氫原子或氮原子的保護基，更佳係表示氫原子。

【0031】 化合物(1)係進一步，亦可使化合物(9)作為原料，而藉由下述[製造方法 3]而製造。

[製造方法 3](參照第 3 圖)

< 步驟 6 >



成為原料的化合物(9)係可以使用市售品或藉由公知的方法而製造者，例如，可藉由上述步驟 6 而製造。

步驟 6 係將化合物(Z)的硝基在還原劑存在下進行還原而製造化合物(9)的步驟。

上述式(Z)及(9)中， R^1 係表示氫原子、也可以具有取代基之烷基、也可以具有取代基之環烷基或也可以具有取代基之芳基，較佳係氫原子或也可以具有取代基之烷基，更佳係氫原子。式(9)中， R^2 係表示氫原子、也可以具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基，較佳係氫原子或氮

原子的保護基，更佳係氫原子。式(9)中， R^3 表示氫原子、也可以具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基，較佳係氫原子或氮原子的保護基，更佳係氫原子。

作為在此步驟 6 使用的還原劑，例如，可以列舉：還原性金屬、還原性金屬鹽、亞二硫酸鈉或硫化鈉。作為還原性金屬，可以列舉：鐵、鋅、錫、鎂、銻等，但作為還原性金屬鹽，係可舉例二氯化錫、三氯化鈦等。

在使用還原性金屬或還原性金屬鹽進行還原之時，該還原性金屬或還原性金屬鹽可以分別單獨或組合此等而使用。作為較佳的還原劑，係還原性金屬，更佳係鋅粉末。前述還原劑的使用量，相對於化合物(Z)，例如可以列舉 0.5 至 20 莫耳當量的範圍，較佳係 1 至 15 莫耳當量的範圍。

又，可以使用作為添加物的鹽酸、硫酸、醋酸等的酸；氫氧化鈉、亞硫酸氫鈉、氯化銨、硫化銨、氨水等的鹼。添加物的使用量，也依添加物的種類不同而異，相對於化合物(Z)，例如可以列舉 0.5 至 50 莫耳當量的範圍，較佳係在 1 至 40 莫耳當量的範圍。

【0032】 化合物(9)也可以使用氫化觸媒之接觸還原法而製造。具體的，係使用化合物(Z)作為原料，在氫化觸媒的存在下，溶劑中氫氣環境下使之反應，可以得到化合物(9)。

作為在接觸還原法使用的氫化觸媒之具體例，可以列舉：鈀觸媒、白金觸媒、鎳觸媒、銻觸媒、釷觸媒、及鐵觸媒等。具體的，例如可以列舉：鈀-碳、鈀-碳黑、鈀碳-

乙二胺複合物、鈀素、氫氧化鈀-碳、氫氧化鈀、氧化鈀、氧化白金、氧化白金、鉑金-碳、鉑金-碳黑、雷尼鎳(Raney Ni)、銻-碳、銻-氧化鋁、釩-碳、鐵-碳、及 Lindlar 觸媒等。該氫化觸媒的使用量，相對於化合物(Z)，將化合物(Z)設定成 100 質量%時，一般係使用 0.01 質量%至 20 質量%。較佳係 0.5 質量%至 10 質量%。在進行如此的氫化時，爲了抑制觸媒能，可以添加二甲基亞砷或乙二胺等的被毒化劑。被毒化劑的使用量，相對於化合物(Z)，例如可以列舉係 1 至 5 莫耳當量的範圍，較佳係 2 至 3 莫耳當量的範圍。

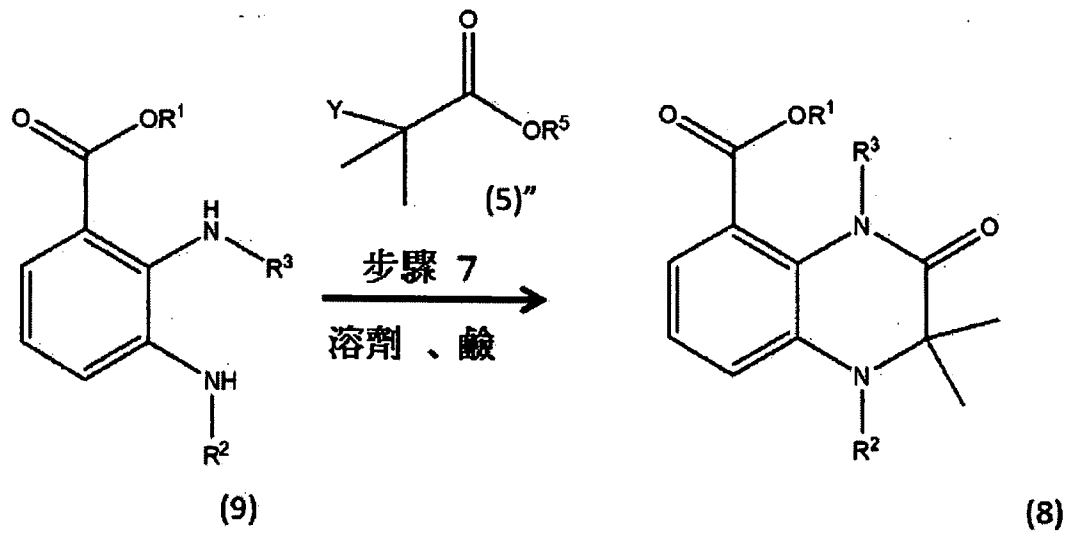
【0033】 步驟 6 的反應係可以無溶劑或使用溶劑來進行。作爲溶劑，可以使用在上述步驟 1 及 2 所列舉的溶劑。作爲在步驟 6 中可使用的溶劑之具體例，例如，可以列舉：二乙基醚、四氫呋喃等的醚系溶劑；二氯甲烷、氯仿等的鹵化烴系溶劑；甲苯、苯等的芳香族烴系溶劑；醋酸乙酯、醋酸異丙酯等的酯系溶劑；二甲基甲醯胺、二甲基亞砷等的非質子性極性溶劑；甲醇或異丙醇等的醇系溶劑或水等，此等的溶劑係單獨地或混合 2 種以上而使用。

步驟 6 的反應溫度係依原料化合物、反應試藥之不同而異，但例如在 -78°C 至 200°C 中進行，較佳係在 -20°C 至 100°C ，特佳係在 -5°C 至 50°C 。步驟 6 的反應時間，雖依反應溫度、原料化合物、反應試藥或所使用的溶劑種類之不同而異，但一般係 1 分鐘至 48 小時，較佳係 5 分鐘至 24 小時。

所得到的化合物(1)，也可在其後濾去鋅粉末等，於減

壓下等除去溶劑後，使用醋酸乙酯、飽和碳酸氫鈉水、水、飽和食鹽水等，萃取，洗淨，分液，乾燥而得到固體的化合物(1)。

【0034】 < 步驟 7 >



步驟 7 係將化合物(9)在溶劑中，鹼存在下，與化合物(5)''反應而製造化合物(8)之步驟。

式(5)''中，R⁵係表示氫原子、也可以具有取代基之烷基、也可以具有取代基之環烷基或也可以具有取代基之芳基，作為 R⁵，以氫原子或也可以具有取代基之烷基為較佳，較佳係氫原子或 C₁₋₁₂ 烷基，更佳係氫原子或 C₁₋₈ 烷基，特佳係氫原子或甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基，特佳係氫原子、甲基或乙基。Y 係表示羥基或脫離基，較佳係脫離基，較佳係鹵素原子，更佳係溴原子。式(8)及(9)中，R¹、R²及 R³係可以與在上述步驟 6 中定義者相同。具體的，R¹係表示氫原子、也可以具有取代基之烷基、也可以具有取代基之環烷基或也可以具有取代基之芳基，較佳係氫原子或也可以具

有取代基之烷基，更佳係氫原子。 R^2 係表示氫原子、也可以具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基，較佳係氫原子或氮原子的保護基，更佳係氫原子。 R^3 係表示氫原子、也可以具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基，較佳係表示氫原子或氮原子的保護基，更佳係表示氫原子。

化合物(5)'，相對於化合物(9)，例如使用 1 莫耳當量以上，較佳係 1 至 2 莫耳當量，特佳係 1 至 1.2 莫耳當量。

【0035】 作為在此步驟所使用的鹼，可以使用無機鹼類、有機鹼類的任何一種，作為無機鹼類，例如，可以列舉：鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬碳酸氫鹽類、鹼金屬氫氧化物類、鹼金屬氫化物類，作為鹼金屬碳酸鹽類，可以列舉：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸鋰等，作為鹼金屬碳酸氫鹽類，可以列舉：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸氫鋰等，作為鹼金屬氫氧化物類，可以列舉：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、氫氧化鋰等，作為鹼金屬氫化物類，可以列舉：氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀等。作為有機鹼類，例如，可以列舉：甲氧基鈉、乙氧基鈉、甲氧基鉀、乙氧基鉀、t-丁氧基鉀、甲氧基鋰等的烷氧基鹼金屬類或 N-甲基嗎啉、三乙基胺、三丙基胺、三丁基胺、二異丙基乙基胺、二環己基胺、N-甲基哌啶、吡啶、4-吡咯烷基吡啶、甲基吡啶、4-(N,N-二甲基胺基)吡啶、2,6-二(t-丁基)-4-甲基吡啶、喹啉、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮雜聯環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,4-二氮雜聯環[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,8-二氮雜聯環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、

N,N,N',N',N'',N''-六甲基磷酸三鹽胺(HMPA)等。作為此步驟所使用的鹼，較佳係有機鹼類，特佳係三乙基胺。

【0036】 在此步驟 7 所使用的鹼，相對於化合物(9)，係使用 1 莫耳當量以上，較佳係 1 至 5 莫耳當量，特佳係 2 至 4 莫耳當量。

作為在此步驟 7 所使用的溶劑，只要不阻礙反應而只要溶解起始物質某種程度者即可，而無特別限定，例如，可以列舉：芳香族烴類、鹵素化烴類、醚類、低級烷基羧酸酯類、鹽胺類、亞砒類、低級醇類、水或此等的混合溶劑。作為芳香族烴類係：苯、甲苯、二甲苯等，作為鹵素化烴類係：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯、二氯苯等，作為醚類，可以列舉：二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃、環戊基甲基醚、甲基-第三-丁基醚、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基醚等，作為低級烷基羧酸酯類，係醋酸乙酯、醋酸異丙酯等，作為鹽胺類，可以列舉：甲鹽胺、N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷三鹽胺等，作為亞砒類係：二甲基亞砒、環丁砒等，作為低級醇類，可以列舉：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇、第三-丁醇等。作為在此步驟所使用的溶劑，較佳係低級醇類，特佳係 1-丙醇。

又，在此步驟 7 中，即使以化合物(5)''作為溶劑亦可使用。

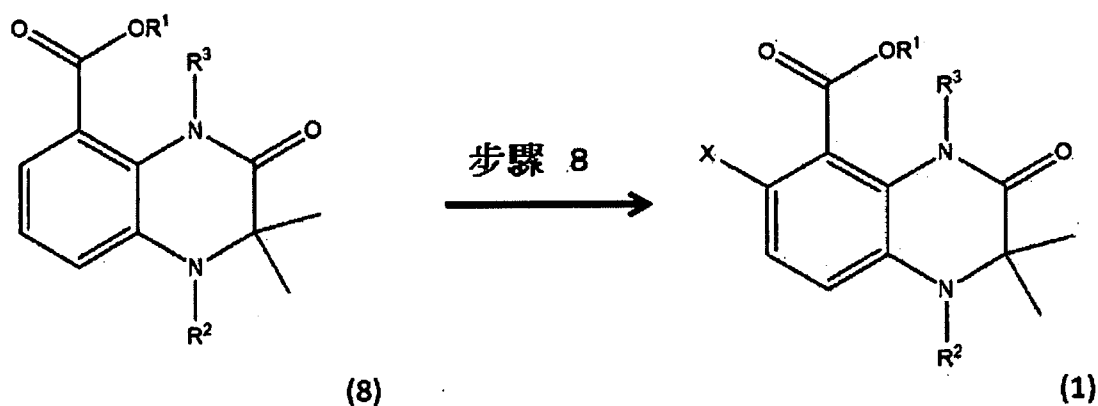
【0037】 所得到的化合物(8)也可以其後於減壓下等除去溶劑，使用醋酸乙酯、水及飽和食鹽水而進行萃取，

洗淨，分液，乾燥而得到固體的化合物(8)。

又，所得到的化合物(8)也可以管柱層析分析法等精製。作為管柱層析分析法的充填劑，例如，可以使用：矽凝膠、氧化鋁等。

步驟 7 的反應溫度，雖依原料化合物、反應試藥之不同而異，但例如在 0℃ 至 200℃ 中進行，較佳係由 25℃ 至 150℃。步驟 7 的反應時間，雖依反應溫度、原料化合物、反應試藥或所使用的溶劑種類之不同而異，但一般係 1 分鐘至 48 小時，較佳係 1 小時至 18 小時。

【0038】 < 步驟 8 >



【0039】 步驟 8 係在化合物(8)的 7 位導入 X 而製造化合物(1)的步驟。

在此 X 係表示羥基或脫離基，較佳係脫離基，更佳係鹵素原子，最佳係溴原子。式(1)及(8)中， R^1 、 R^2 及 R^3 係與在上述 < 步驟 7 > 記載的 R^1 、 R^2 及 R^3 的定義相同。

X 為羥基時，使用各種的氧化劑等，可以在化合物(8)的 7 位導入羥基。在此，作為氧化劑，可以使用 COMPREHENSIVE ORGANIC TRANSFORMATIONS, A Guide

to Functional Group Preparations, Richard C. Larock, 1989, p485-486 中所列舉之各種氧化劑。X 為羥基或脫離基時，尤其鹵素原子時，例如，在濃硫酸、鹽酸、甲烷磺酸、甲苯磺酸、三氟甲烷磺酸、樟腦基磺酸、三氟醋酸、醋酸、氯化鋁，氯化鐵(III)、四氯化鈦、四異丙氧基鈦等的酸存在下或無存在下，使化合物(8)與鹵化劑反應，可製造目的之化合物(1)。

【0040】 作為鹵化劑，例如，可以列舉：氯、溴、1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲、N-氯丁二醯亞胺、N-溴丁二醯亞胺、三溴化四丁基銨、三溴化二甲基胺基吡啶、2,4,4,6-四溴-2,5-環己二烯等。作為特佳的鹵化劑，係 N-溴丁二醯亞胺及 2,4,4,6-四溴-2,5-環己二烯。

鹵化劑相對於化合物(8)，係使用 1 莫耳當量以上，較佳係 1 至 2 莫耳當量，特佳係 1 至 1.5 當量莫耳。

作為在此步驟所使用的溶劑，只要不阻礙反應，而溶解起始物質某種程度者即可，無特別限定，例如，可以列舉：芳香族烴類、鹵素化烴類、醚類、低級烷基羧酸酯類、醯胺類、亞砷類、低級醇類、水或此等的混合溶劑。作為芳香族烴類，係列舉：苯、甲苯、二甲苯等，作為鹵素化烴類，係列舉：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷、氯苯、二氯苯等，作為醚類，係列舉：二乙基醚、二異丙基醚、四氫呋喃、環戊基甲基醚、甲基-第三-丁基醚、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基醚等，作為低級烷基羧酸酯類，係列舉：醋酸乙酯、醋酸異丙基酯等，作為

醯胺類係列舉：甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷三醯胺等，作為亞砒類，係列舉：二甲基亞砒、環丁砒等，作為低級醇類，可以列舉：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇、第三-丁醇等。作為在此步驟中使用的溶劑，較佳係醯胺類，特佳係 N,N-二甲基甲醯胺。以選自在步驟 7 使用的溶劑為更佳。

所得到的化合物(1)也可以在其後減壓下等除去溶劑，使用醋酸乙酯、水及飽和食鹽水進行萃取，洗淨，分液，並乾燥而得到固體的化合物(1)。

又，也可使所得到的化合物(1)以管柱層析分析法等精製。作為管柱層析分析法的充填劑，例如，可以使用矽凝膠、氧化鋁等。

步驟 8 的反應溫度，雖依原料化合物、反應試藥之不同而異，但例如在 0℃ 至 100℃ 中進行，較佳係 0℃ 至 50℃。

步驟 8 的反應時間，雖依反應溫度、原料化合物、反應試藥或所使用的溶劑種類之不同而異，但一般係由 1 分鐘至 48 小時，較佳係 30 分鐘至 18 小時。

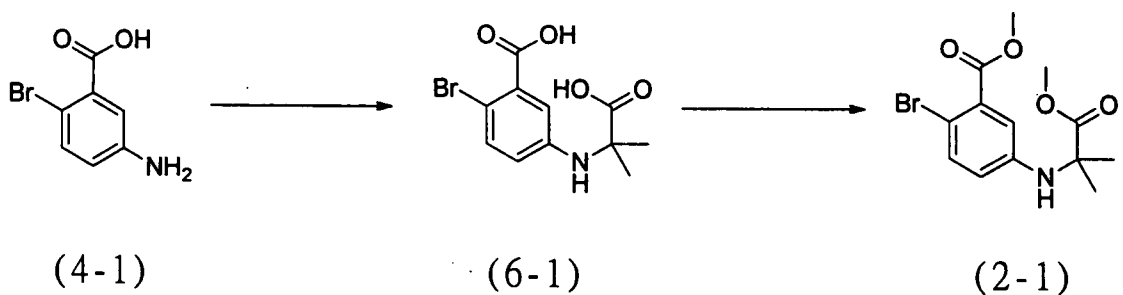
[實施例]

【0041】 以下，表示本發明的製造例。又，此等的例示係為了更能理解本發明者，並不侷限本發明的範圍。

[實施例 1]

< 2-溴-5-(1-甲氧基羰基-1-甲基乙基)胺基安息香酸甲酯

(2-1)的製造 1>



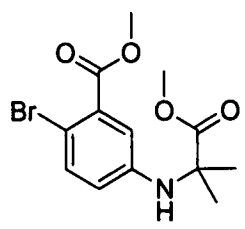
2-溴-5-(1-羧基-1-甲基乙基)胺基安息香酸(6-1)的製造
在 5-胺基-2-溴安息香酸(4-1)(10.0g，46.3mmol，市售化合物)與 2-溴異酪酸(11.6g，69.5mmol，市售化合物)的混合物中，加入異丙醇(100mL)、三乙基胺(26mL，0.188mol)，在 50℃ 中攪拌 20 小時。減壓下餾去溶劑，加入 6M 鹽酸(20mL)、醋酸乙酯(500mL)、水(300mL)後萃取。將有機層進一步以水(200mL)、飽和食鹽水(200mL)洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下餾去溶劑而得到標題之化合物(6-1)(13.7g，收率 98%)。

(6-1) 2-溴-5-(1-羧基-1-甲基乙基)胺基安息香酸 <chem>CC(C)Nc1ccc(Br)cc1C(=O)O</chem>	$^1\text{H-NMR}(400\text{ MHz, DMSO-}D_6)$ δ : 1.42(s, 6H), 6.51 (dd, J = 8.8, 2.9Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 12.86 (br s, 2H).
---	---

【0042】 2-溴-5-(1-甲氧基羧基-1-甲基乙基)胺基安息香酸甲酯(2-1)的製造

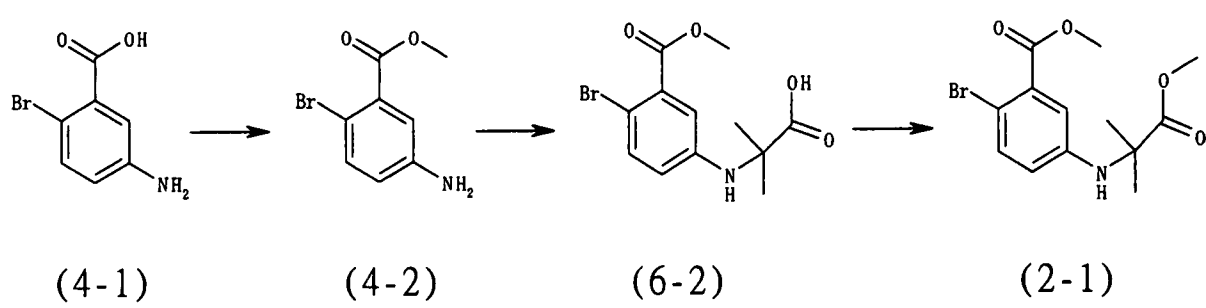
在上述實施例 1 所得到的 2-溴-5-(1-羧基-1-甲基乙基)胺基安息香酸(6-1)(10.8g，35.8mmol)與甲醇(7-1)(150mL)

的混合溶液中，加入濃硫酸(15mL)，在外溫 70℃ 下加熱攪拌 21.5 小時。減壓下餾去溶劑，加入醋酸乙酯(250mL)、水(200mL)並萃取。進一步將有機層使用水(100mL)、飽和食鹽水(100mL)洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下餾去溶劑，而可以得到標題之化合物(2-1)(9.44g，收率 80%)。

(2-1) 2-溴-5-(1-甲氧基羰基-1-甲基乙基)胺基安息香酸甲酯 	¹H-NMR(400MHz, DMSO-D₆) δ : 1.45 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.46 (dd, J = 8.8, 2.9Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.85 (d, J = 2.9Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8Hz, 1H).
--	---

【0043】 [實施例 2]

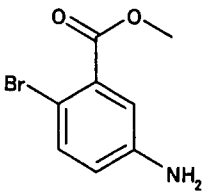
< 2-溴-5-(1-甲氧基羰基-1-甲基乙基)胺基安息香酸甲酯(2-1)的製造 2 >



5-胺基-2-溴安息香酸甲酯(4-2)的製造

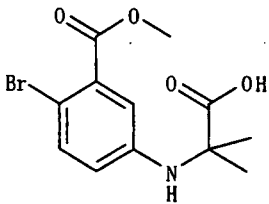
在 5-胺基-2-溴安息香酸(4-1)(2.00g，9.26 mmol，市售化合物)與無水甲醇(40mL)的混合溶液中室溫下，加入濃硫酸(4mL)，在外溫 70℃ 攪拌 18 小時。減壓下餾去溶劑，加入 4M 氫氧化鈉水溶液(12mL)之後，加入醋酸乙酯(30mL)、

水(30mL)並萃取。將有機層進一步以水(30mL)、飽和食鹽水(30mL)洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下餾去溶劑而得到標題之化合物(4-2)(0.941g，收率 44%)。

(4-2) 5-胺基-2-溴安息香酸甲酯 甲酯 	¹H-NMR(500MHz, DMSO-D₆) δ : 3.80(s, 3H), 5.55 (s, 2H), 6.63 (dd, J = 8.6, 2.7Hz, 1H), 6.95 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.6Hz, 1H).
---	---

【0044】 2-溴-5-(1-羧基-1-甲基乙基)胺基安息香酸甲酯(6-2)的製造

在上述所得到的 5-胺基-2-溴安息香酸甲酯(4-2)(0.941g，4.09mmol)、2-溴異酪酸(1.03g，6.17mmol)、異丙醇(9mL)的混合物中，加入三乙基胺(2.3mL，16.6mmol)，於50℃中攪拌 16 小時。減壓下餾去溶劑，加入 2M 鹽酸(10mL)、醋酸乙酯(50mL)、水(50mL)並萃取。將有機層進一步以水(50mL)、飽和食鹽水(50mL)洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，於減壓下餾去溶劑，可得到標題化合物(6-2)(1.31g，收率 100%)。

(6-2) 2-溴-5-(1-羧基-1-甲基乙基)胺基安息香酸甲酯 	¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 1.42 (s, 6H), 3.81 (s,3H), 6.54 (dd, J = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8Hz, 1H), 12.47 (s, 1H).
--	--

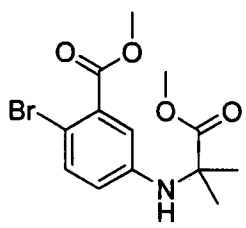
【0045】 2-溴-5-(1-甲氧基羰基-1-甲基乙基)胺基安息香酸甲酯(2-1)的製造 1

在上述所得到的 2-溴-5-(1-羧基-1-甲基乙基)胺基安息香酸甲酯(6-2)(0.486g, 1.54mmol)與無水甲醇(9.7mL)的混合液室溫下，加入濃硫酸(0.97mL)，於外溫 75℃ 中攪拌 23 小時。減壓下餾去溶劑，加入醋酸乙酯(30mL)、水(30mL)並萃取。進一步將有機層使用水(30 mL)、飽和食鹽水(30mL)洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下餾去溶劑。將所得到的殘留物藉由矽凝膠管柱層析分析法精製而可得到標題化合物(2-1)(0.256g，收率 50 %)。

2-溴-5-(1-甲氧基羰基-1-甲基乙基)胺基安息香酸甲酯(2-1)的製造 2

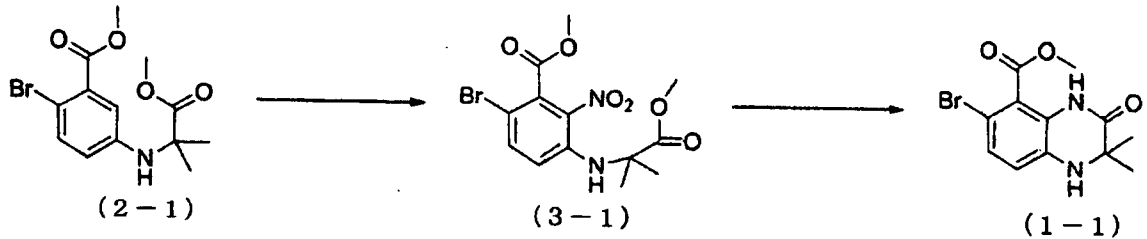
在上述所得到的 5-胺基-2-溴安息香酸甲酯(4-2) (1.00g，4.35mmol)、2-溴異酪酸(1.09g，6.52mmol)、異丙醇(10mL)的混合物中，加入三乙基胺(2.1mL，15.2 mmol)，在 50℃ 攪拌 21 小時。濾去不溶物之後，減壓下餾去溶劑，加入甲醇(5mL)在減壓下餾去溶劑。所得到的殘留物中加入無水甲醇(20mL)、濃硫酸(2mL)，於外溫 70℃ 中攪拌 23 小時。減壓下餾去溶劑後，加入醋酸乙酯(20mL)、水(20mL)並萃取。進一步將有機層以 0.1 M 氫氧化鈉水溶液(20mL)、水(20mL)、飽和食鹽水(20 mL)洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下餾去溶劑而得到標題化合物(2-1)(0.971g，收率 68%)。

(2-1) 2-溴-5-(1-甲氧基羰基-1-甲基乙基)胺基安息香酸甲酯	$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-D}_6)$ δ : 1.45 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.46 (dd, $J = 8.8, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H).
--------------------------------------	---



【0046】 [實施例 3]

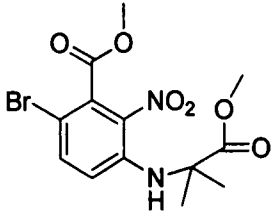
< 7-溴-8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (1-1)的製造 >



【0047】 6-溴-3-(1-甲氧基羰基-1-甲基乙基)胺基-2-硝基安息香酸甲酯(3-1)的製造

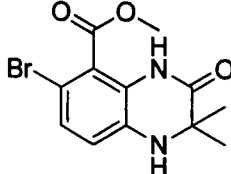
將實施例 1 或 2 得到的 2-溴-5-(1-甲氧基羰基-1-甲基乙基)胺基安息香酸甲酯(2-1)(2.19g, 6.63 mmol)與三氟醋酸(17.5mL)的混合溶液，在外溫 50℃ 攪拌，加入硝酸鈉(0.567g, 6.67mmol)，加熱攪拌 17 小時。減壓下餾去溶劑，加入水(20mL)、4M 氫氧化鈉水溶液(6mL)、醋酸乙酯(30mL)並萃取。進一步將有機層用水(20mL)、飽和食鹽水(20mL)洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下餾去溶劑後加入異丙醇(6.6mL)。濾取已經晶析之固體，將濾取物進一步以異丙

醇(3.3mL)洗淨並乾燥而得到標題之化合物(3-1)(0.983g，收率 40%)。

(3-1) 6-溴-3-(1-甲氧基羰基-1-甲基乙基)胺基-2-硝基安息香酸甲酯 	¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 1.61 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.70 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.3Hz, 1H), 8.01 (s, 1H).
--	---

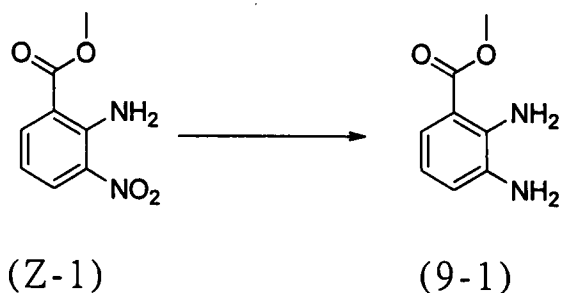
【0048】 7-溴-8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(1-1)的製造

在上述得到的 6-溴-3-(1-甲氧基羰基-1-甲基乙基)胺基-2-硝基安息香酸甲酯(3-1)(0.702g，1.87 mmol)、甲醇(4.3mL)、醋酸(4.3mL)的混合溶液中，於冰冷下加入鐵粉末(0.319g，5.71mmol)，室溫中攪拌 18 小時。減壓下餾去溶劑後，加入醋酸乙酯(7mL)，攪拌 3 小時，使用矽藻土(Celite®)濾去不溶物。濃縮濾液並將析出之固體以己烷：醋酸乙酯(5：1)、(5mL)洗淨後，乾燥而得到標題化合物(1-1)(0.472g，收率 81%)。

(1-1) 7-溴-8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 1.22 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 6.46 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4Hz, 1H), 10.09 (s, 1H).
---	---

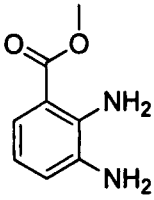
【0049】 [實施例 4]

< 2,3-二氨基安息香酸甲酯(9-1)的製造 >



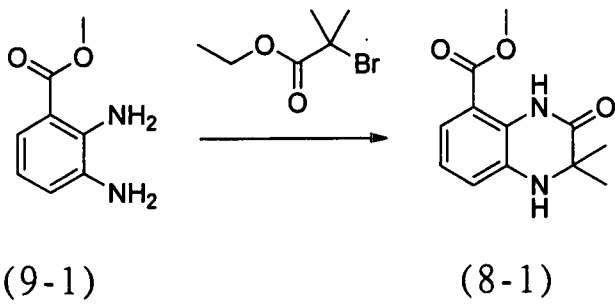
2,3-二氨基安息香酸甲酯(9-1)的製造

在 2-胺基-3-硝基安息香酸甲酯(Z-1)(500mg, 2.78 mmol, 市售化合物)中加入醋酸(10mL), 在 50°C 中加熱後加入鋅粉末(1.67g, 25.5mmol), 攪拌 30 分鐘。將反應液放冷, 濾去鋅粉末後, 減壓下餾去溶劑, 在得到的殘留物中, 加入醋酸乙酯(15mL)及飽和碳酸氫鈉水(15mL)並萃取。將有機層以水(15mL)及飽和食鹽水(15mL)的順序洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥後, 減壓下餾去溶劑, 得到標題化合物(9-1) (391mg, 收率 94%)。

(9-1) 2,3-二氨基安息香酸甲酯 	¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 3.87 (s, 3H), 4.54 (br s, 4H), 6.60 (dd, J = 8.2; 7.4Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.4, 1.5Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.2, 1.5Hz, 1H).
--	--

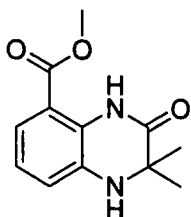
【0050】 [實施例 5]

< 8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(8-1)的製造 >

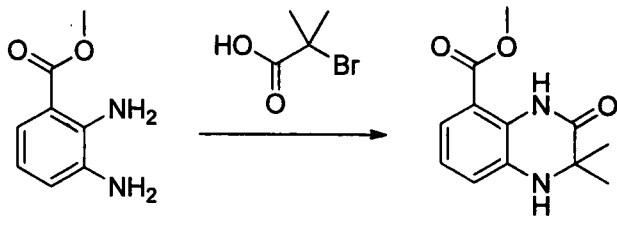


8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(8-1)的製造 1

在實施例 4 所得到的 2,3-二氨基安息香酸甲酯(9-1) (151mg, 0.903mmol)及 2-異酪酸乙酯(3.0mL, 20.4mmol)的混合物中加入三乙基胺(188 μ L, 1.35mmol), 於 100℃ 中攪拌 2 天。將反應液放冷, 加入醋酸乙酯(15 mL)及水(15mL)並萃取。將有機層以飽和食鹽水(15 mL)洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥後, 減壓下餾去溶劑。將得到的殘留物藉由矽凝膠管柱層析分析法精製, 得到標題化合物(8-1) (82.5mg, 收率 39%)。

(8-1) 8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 1.41 (s, 6H), 3.82 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H), 6.83 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H).
---	---

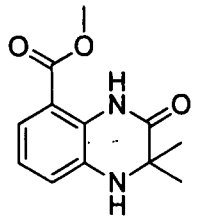
【0051】



(9-1) (8-1)

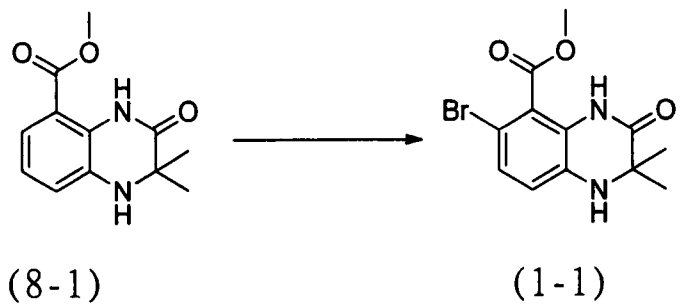
8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(8-1)的製造 2

在實施例 4 得到的 2,3-二胺基安息香酸甲酯(9-1)(100mg, 0.602mmol)、1-丙醇(5.0mL)及 2-溴異酪酸(111mg, 0.662mmol)的混合物中，加入三乙基胺(126 μ L, 0.903mmol)，於 50℃ 中攪拌 5 小時。將反應液放冷，減壓下餾去溶劑，在得到的殘留物中加入醋酸乙酯(10mL)及水(10mL)並萃取。將有機層以飽和食鹽水(10mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾去溶劑。將得到的殘留物以矽凝膠管柱層析分析法精製，得到標題之化合物(8-1)(88.7mg, 收率 63%)。

(8-1) 8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 1.41 (s, 6H), 3.82 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H), 6.83 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H).
---	---

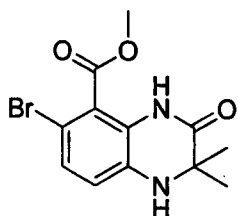
【0052】 [實施例 6]

< 7-溴-8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (1-1)的製造 >



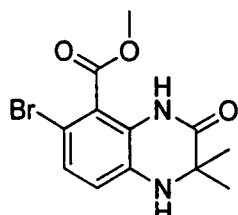
7-溴-8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (1-1)的製造 1

在實施例 5 得到的 8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(8-1)(50.2mg, 0.213 mmol)中，加入無水 N,N-二甲基甲醯胺(2mL)及 N-溴丁二醯亞胺(37.9mg, 0.213mmol)，在室溫中攪拌 30 分鐘。於反應液中加入醋酸乙酯(10mL)及水(10mL)並萃取。將有機層以飽和食鹽水(10mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾去溶劑。將得到的殘留物以矽凝膠管柱層析分析法精製而得到標題化合物(1-1)(26.7mg, 收率 40%)。

(1-1) 7-溴-8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 1.22 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 6.46 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4Hz, 1H), 10.09 (s, 1H).
---	--

【0053】 7-溴-8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(1-1)的製造 2

在實施例 5 得到的 8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(8-1)(50mg, 0.213 mmol)中，加入無水 N,N-二甲基甲醯胺(2mL)，於 0℃ 下冷卻後加入 2,4,4,6-四溴-2,5-環己二烯酮(87.3mg, 0.213mmol)，室溫下攪拌 1 小時。在反應液中加入醋酸乙酯(10mL)及水(10mL)並萃取。將有機層以飽和食鹽水(10 mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾去溶劑。將得到的殘留物以矽凝膠管柱層析分析法精製，得到標題化合物(1-1)(30.7mg, 收率 46%)。

(1-1) 7-溴-8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 1.22 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 6.46 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4Hz, 1H), 10.09 (s, 1H).
---	--

[產業上的利用可能性]

【0054】 依據本發明，藉由使用新穎的中間體化合物(2)，係以高效率且不需以管柱層析分析法進行的精製而獲得化合物(3)及化合物(1)。又，使化合物(4)與化合物(5)或(5)'反應，則不用將化合物(5)或(5)'如上述先前技術(第 1 圖的步驟 5)般過量使用，且不使用化合物(5)或(5)'作為反應溶劑，而以高收率且不需以管柱層析分析法進行的精製步驟，可以有效率地得到化合物(2)(參照第 2 圖)。又，由原料的化合物(4)至目的之化合物(1)，以全部 3-4 個步驟就可以得到。

又，使化合物(9)與化合物(5)''反應，而得到化合物(1)的前驅體之化合物(8)，然後，在該前驅體化合物(8)的 7 位導入脫離基，以全部 2 個步驟就可以得到目的之化合物(1)(參照第 3 圖)。

化合物(1)係可用來作為用以製造對於糖皮質激素受體(GR)具有結合活性之 1,2,3,4-四氫喹啉衍生物或其鹽的中間體。在此，糖皮質激素受體係屬於核內受體超系列之 94kDa 的配位體(Raigando)活性化細胞內轉錄調節因子，與糖尿病、肥胖症等的代謝異常疾病、關節炎、腸炎、慢性閉塞性肺疾病等的炎症性病患、自己免疫疾病、過敏性疾病、中樞神經系疾病、心血管系疾病、體內平衡(Homeostasis)相關疾病、白內障等的治療及預防有關連(專利文獻 1)。

又，可提供用以製造對於糖皮質激素受體具有結合活

性之 1,2,3,4-四氫喹啉衍生物的新穎中間體。

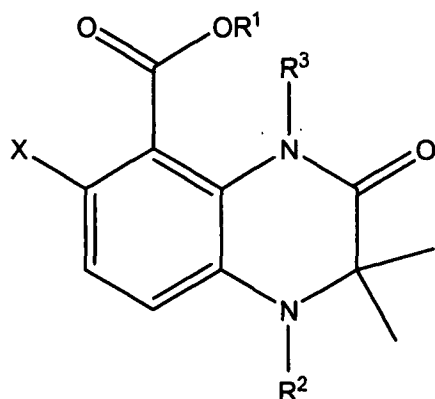
【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種以式(1)所示之化合物或其鹽之製造方法，

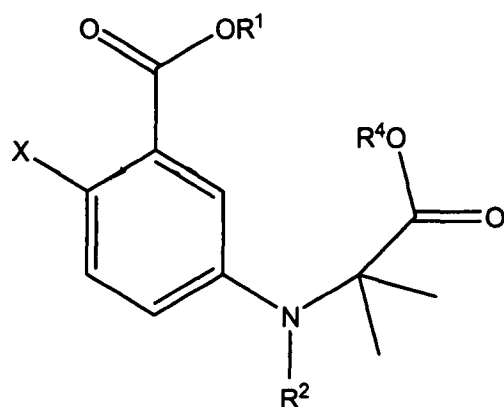
式(1)



[式(1)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基， R^2 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基， R^3 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基，X係表示羥基或脫離基]

，該製造方法係包含如下步驟：

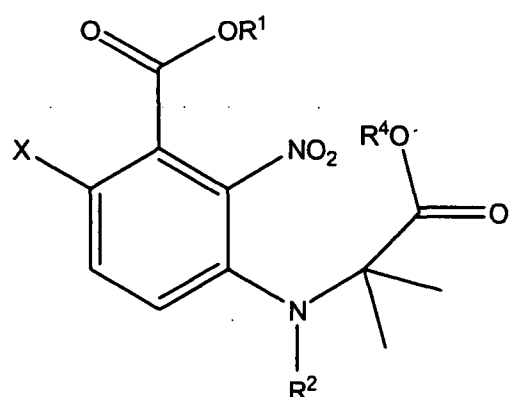
使式(2)



[式(2)中， R^1 、 R^2 及X係與式(1)中的定義相同， R^4 係表示可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基]

所示的化合物或其鹽、與硝化劑反應，

而得式(3)

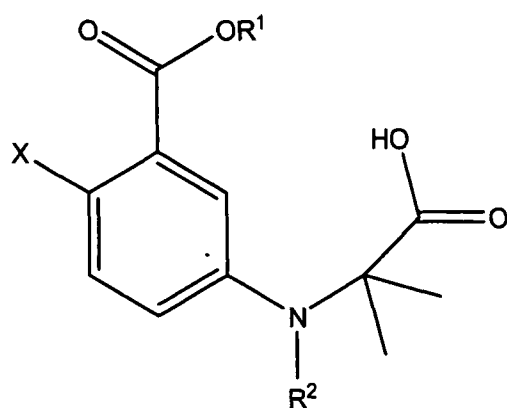


[式(3)中， R^1 、 R^2 、 R^4 及X係與式(1)及式(2)中的定義相同]

所示的化合物或其鹽之步驟，以及

還原前述式(3)所示的化合物或其鹽，而得到前述式(1)所示的化合物或其鹽之步驟。

2. 如申請專利範圍第1項所述的製造方法，其復包含：
使式(6)



[式(6)中， R^1 、 R^2 及X係與式(1)中的定義相同]

所示的化合物或其鹽、與

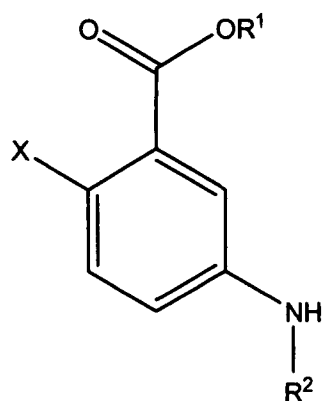
R^4OH (7)

[式(7)中， R^4 係與式(2)中的定義相同，]

在酸的存在下反應，得到前述式(2)所示的化合物或其鹽的步驟。

3. 如申請專利範圍第 2 項所述的製造方法，其中，前述式(6)中， R^1 係氫原子。
4. 如申請專利範圍第 2 或 3 項所述的製造方法，其復包含：

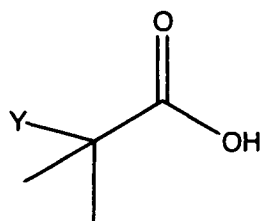
使式(4)



[式(4)中， R^1 、 R^2 及 X 係與式(1)中的定義相同，]

所示的化合物或其鹽、與

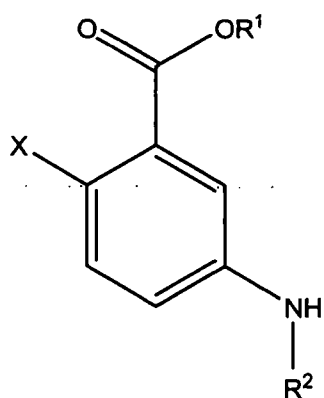
式(5)



[式(5)中，Y 係表示羥基或脫離基]

所示的化合物或其鹽反應，而得到前述式(6)所示的化合物或其鹽之步驟。

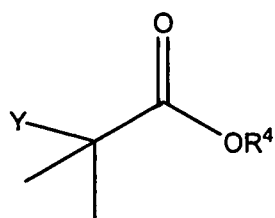
5. 如申請專利範圍第 1 項所述的製造方法，其復包含：
- 使式(4)



[式(4)中， R^1 、 R^2 及X係與式(1)中的定義相同]

所示的化合物或其鹽、與

式(5)'

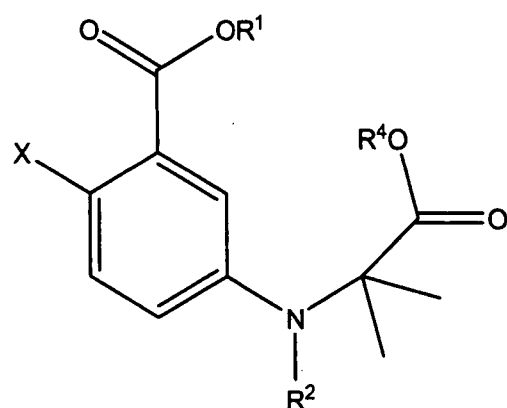


[式(5)'中， R^4 係與式(2)中的定義相同，Y係表示羥基或脫離基]

所示的化合物或其鹽反應，而得到前述式(2)所示的化合物或其鹽之步驟。

6. 一種以式(2)所示的化合物或其鹽之製造方法，

式(2)

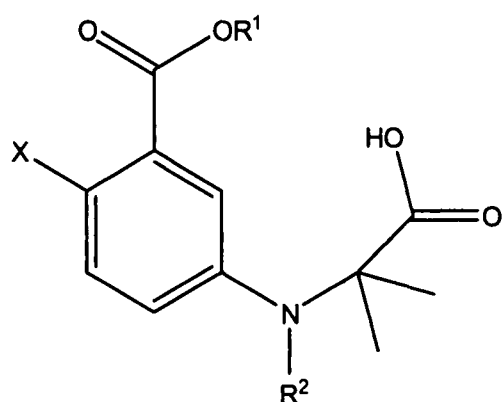


[式(2)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或也可以具有取代基之芳基， R^2

係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基， R^4 係表示可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基，X 係表示羥基或脫離基]

該製造方法係包含如下步驟：

使式(6)



[式(6)中， R^1 、 R^2 及 X 係與式(2)中的定義相同]

所示的化合物或其鹽、與

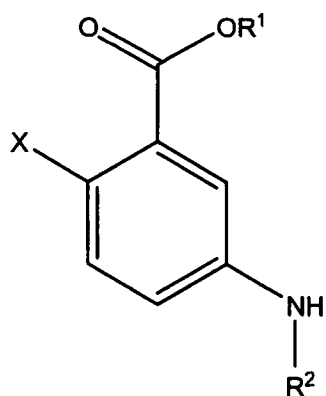


[式(7)中， R^4 係與式(2)中的定義相同]

在酸的存在下反應，而得到前述式(2)所示的化合物或其鹽的步驟。

7. 如申請專利範圍第 6 項所述的製造方法，其中，前述式(6)中， R^1 係氫原子。
8. 如申請專利範圍第 6 或 7 項所述的製造方法，其復包含：

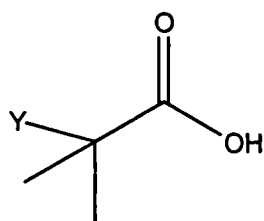
使式(4)



[式(4)中， R^1 、 R^2 及X係與式(2)中的定義相同]

所示的化合物或其鹽、與

式(5)

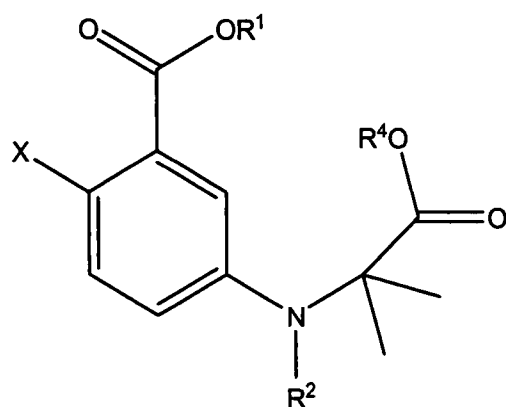


[式(5)中，Y係表示羥基或脫離基]

所示的化合物或其鹽反應而得到前述式(6)所示的化合物或其鹽之步驟。

9. 一種以式(2)所示的化合物或其鹽之製造方法，

式(2)

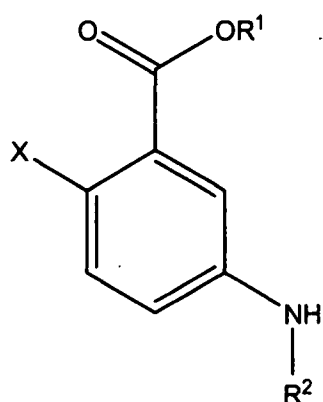


[式(2)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基， R^2 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保

護基， R^4 係表示可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基，X 係表示羥基或脫離基]

該製造方法係包含：

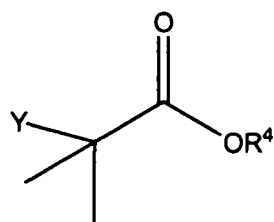
使式(4)



[式(4)中， R^1 、 R^2 及 X 係與式(2)中的定義相同]

所示的化合物或其鹽、與

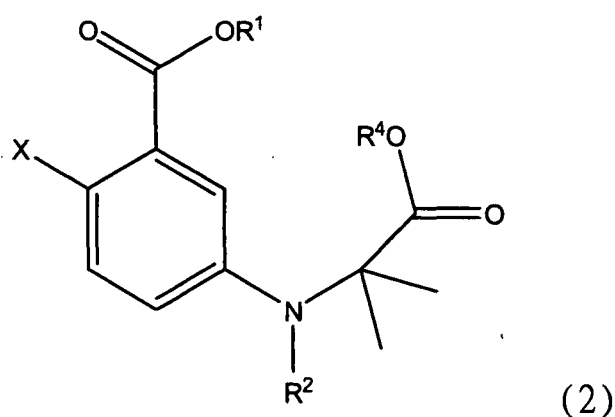
式(5)'



[式(5)'中， R^4 係與式(2)中的定義相同，Y 係表示羥基或脫離基]

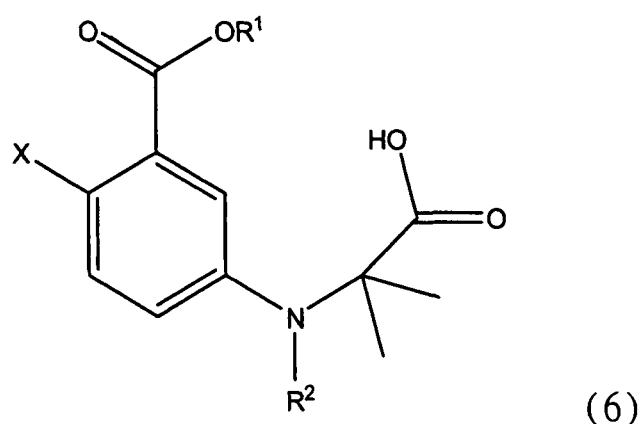
所示的化合物或其鹽反應，而得到前述式(2)所示的化合物或其鹽之步驟。

10. 一種以式(2)所示之化合物或其鹽，



式(2)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基， R^2 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基， R^4 係表示可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基，X 係表示羥基或脫離基。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述的化合物或其鹽，其中，前述式(2)所示的化合物或其鹽係 2-溴-5-(1-甲氧基羰基-1-甲基乙基)胺基安息香酸甲酯。
12. 一種以式(6)所示的化合物或其鹽，



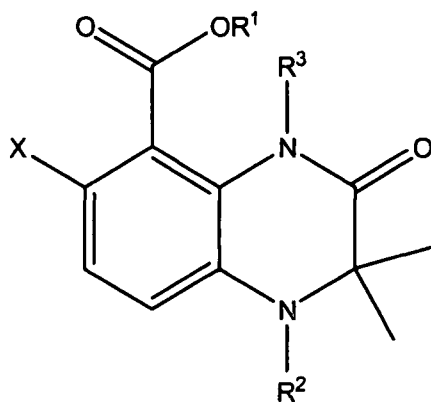
式(6)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基， R^2 係表

示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基，X 係表示羥基或脫離基。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述的化合物或其鹽，其中，前述以式(6)所示的化合物或其鹽，係選自由 2-溴-5-(1-羧基-1-甲基乙基)胺基安息香酸、及 2-溴-5-(1-羧基-1-甲基乙基)胺基安息香酸甲酯所成之群組。

14. 一種以式(1)所示之化合物或其鹽之製造方法，

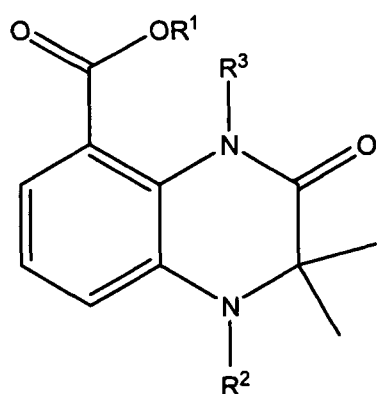
式(1)



[式(1)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基， R^2 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基， R^3 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基，X 係表示羥基或脫離基]

該製造方法係包含：

在式(8)



[式(8)中， R^1 、 R^2 及 R^3 係與式(1)中的定義相同]

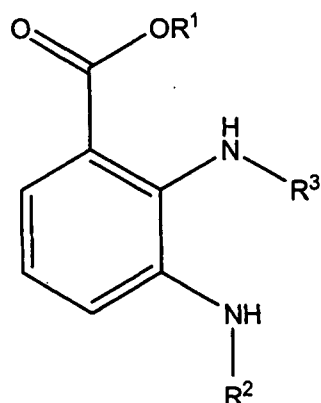
所示的化合物或其鹽中，將 X [X 係與式(1)中的定義相同]

導入之步驟。

15. 如申請專利範圍第 14 項所述的製造方法，其中，將前述 X 導入之步驟，係藉由使前述式(8)所示的化合物或其鹽、與選自由氯、溴、1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲、N-氯丁二醯亞胺、N-溴丁二醯亞胺、三溴化四丁基銨、三溴化二甲基胺基吡啶及 2,4,4,6-四溴-2,5-環己二烯酮所成之群組的鹵化劑反應來進行。

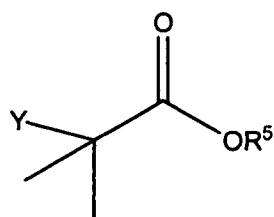
16. 如申請專利範圍第 14 或 15 項所述的製造方法，其復包含：

使式(9)



[式(9)中， R^1 、 R^2 及 R^3 係與式(8)中的定義相同]

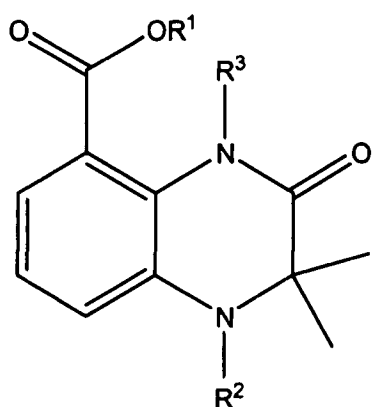
所示的化合物或其鹽、與
式(5)''



[式(5)''中， R^5 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基，Y 係表示羥基或脫離基]

所示的化合物或其鹽反應，而得到以前述式(8)所示的化合物或其鹽之步驟。

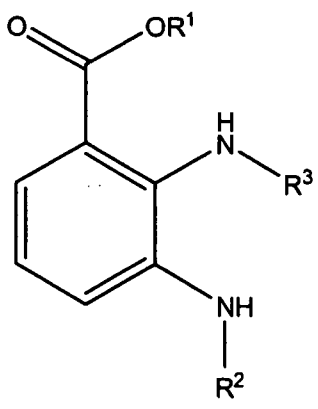
17. 一種以式(8)所示的化合物或其鹽的製造方法，
式(8)



[式(8)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基， R^2 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基， R^3 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基]

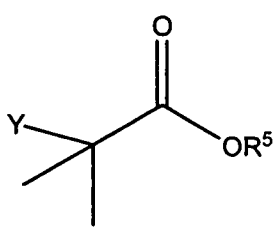
該製造方法係包含如下步驟：

使式(9)



[式(9)中， R^1 、 R^2 及 R^3 係與式(8)中的定義相同]

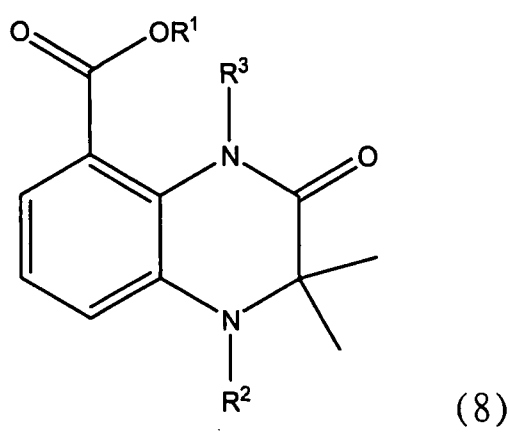
所示的化合物或其鹽、與式(5)''



[式(5)''中， R^5 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基，Y係表示羥基或脫離基]

所示的化合物或其鹽反應，而得到前述式(8)所示的化合物或其鹽之步驟。

18. 一種以式(8)所示的化合物或其鹽，



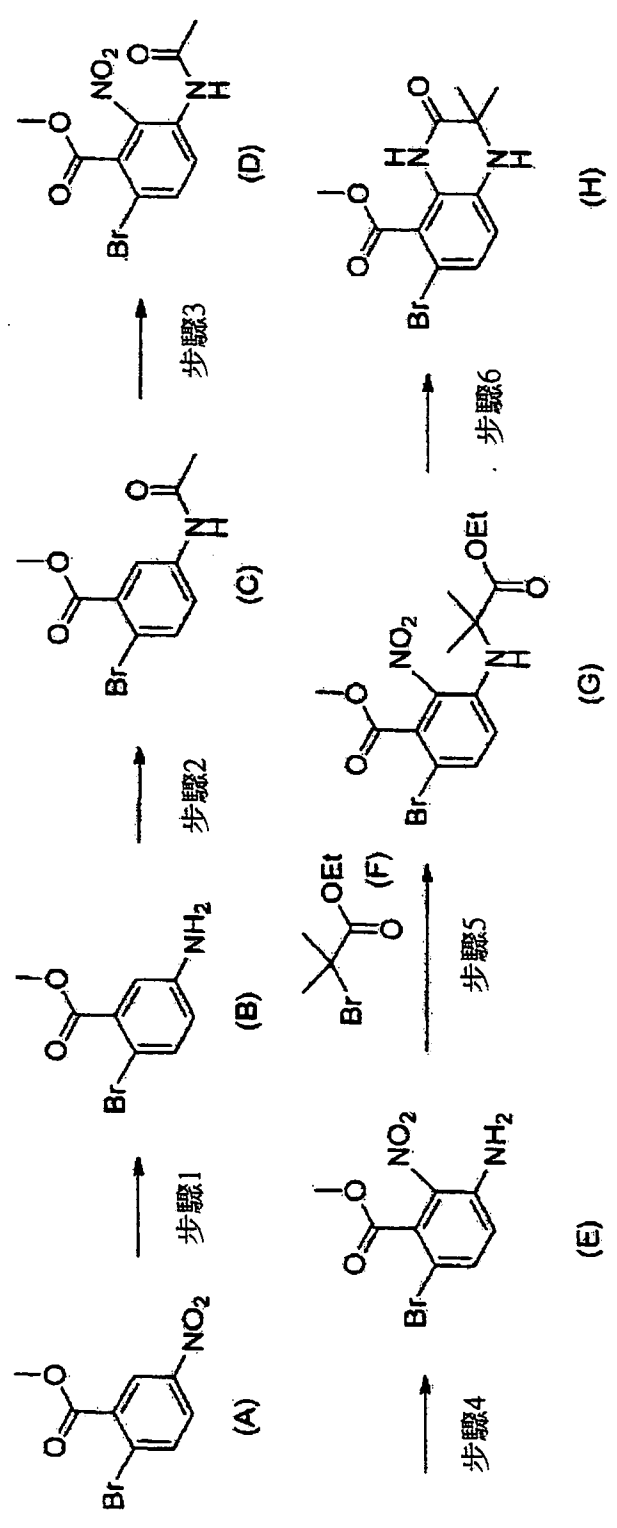
(8)

式(8)中， R^1 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、可

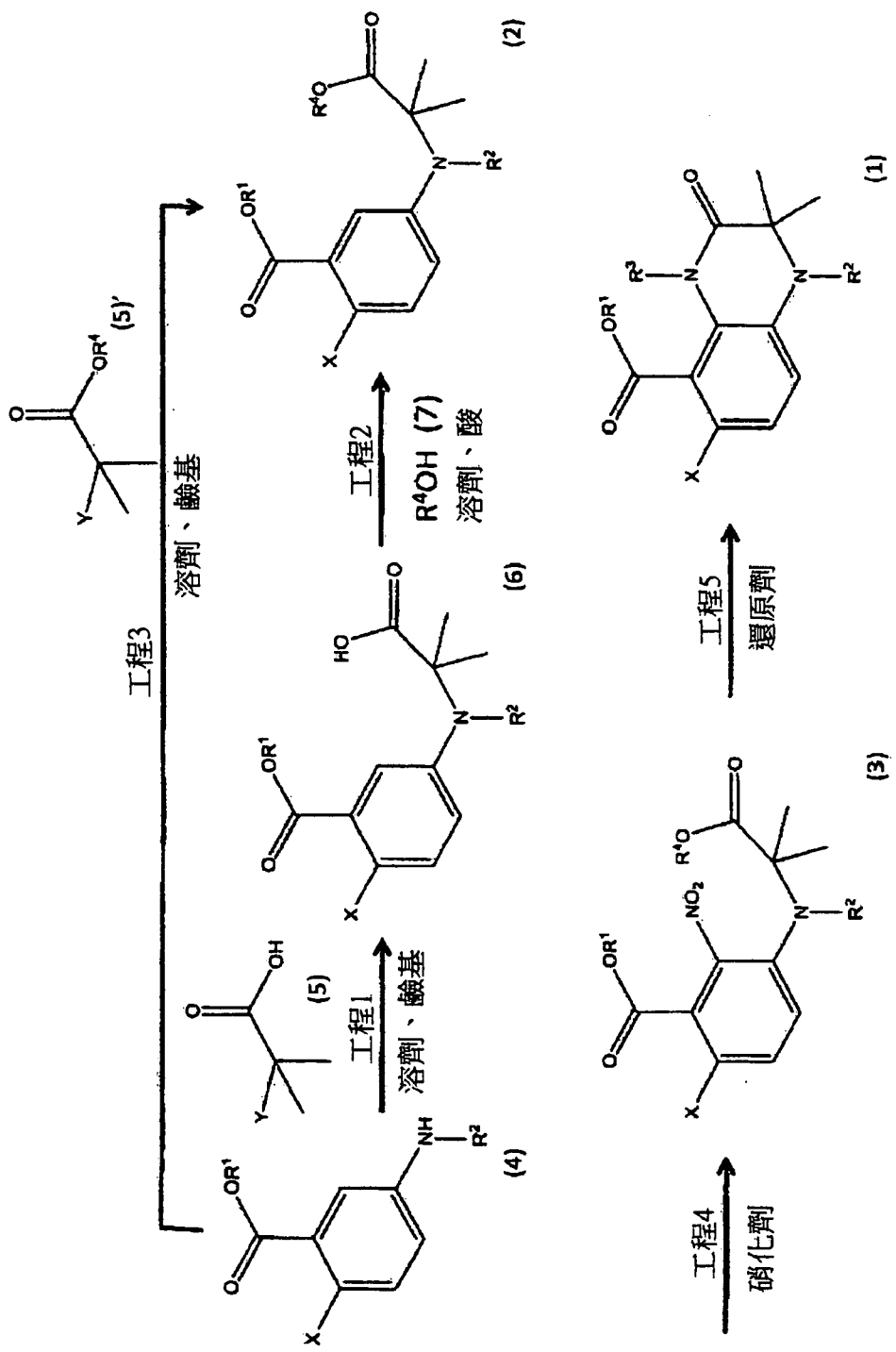
具有取代基之環烷基或可具有取代基之芳基， R^2 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基， R^3 係表示氫原子、可具有取代基之烷基、羥基或氮原子的保護基。

19. 如申請專利範圍第 18 項所述的化合物或其鹽，其中，前述式(8)所示的化合物或其鹽係 8-甲氧基羰基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮。

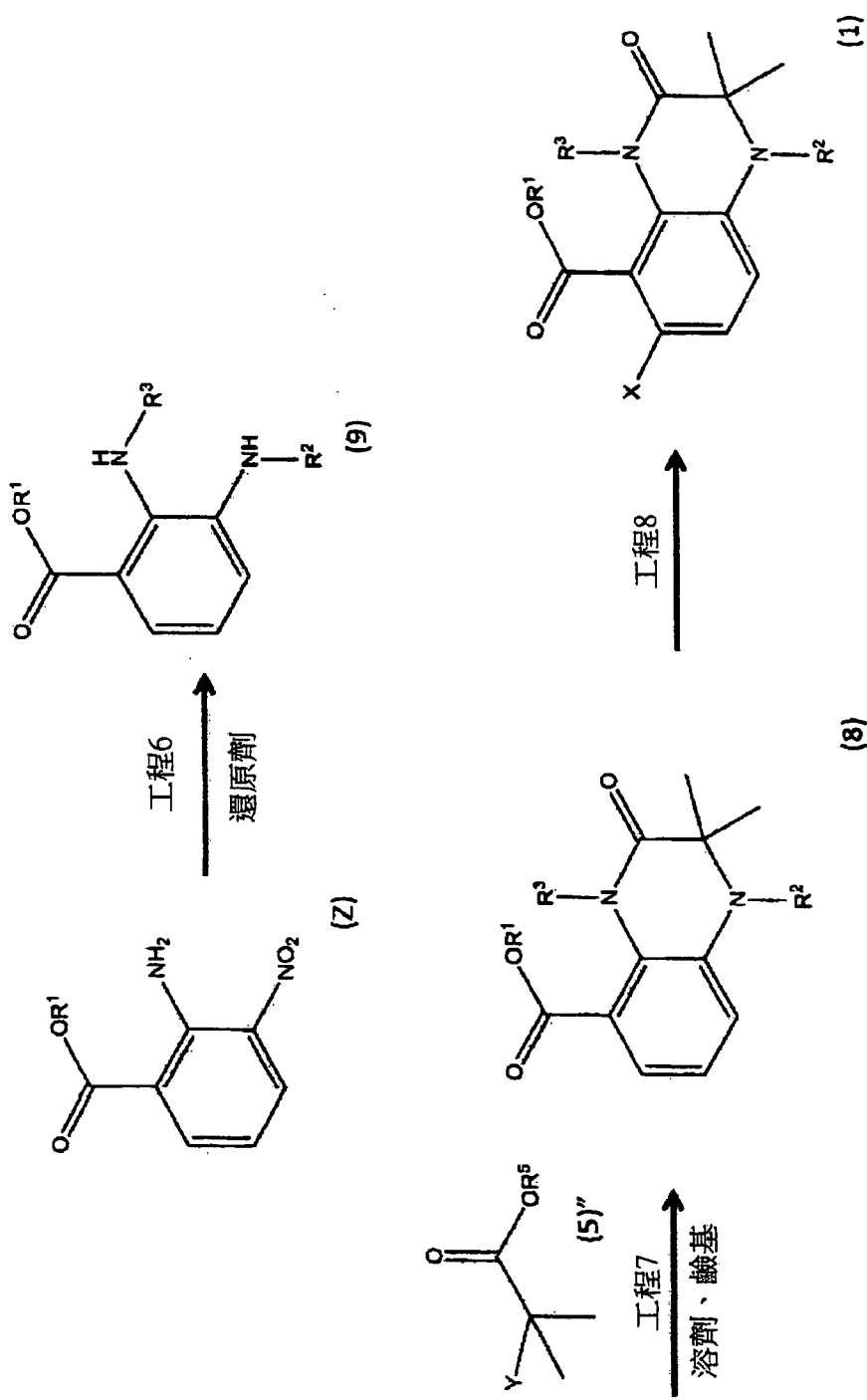
圖式



第1圖



第2圖



第3圖