



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I466874 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：099105657

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07D277/30 (2006.01)

C07D275/03 (2006.01)

C07D261/18 (2006.01)

C07D213/55 (2006.01)

B01J23/44 (2006.01)

A61P19/06 (2006.01)

(30)優先權：2009/02/27 日本

2009-046003

2009/06/29 日本

2009-153770

(71)申請人：帝人製藥股份有限公司 (日本) TEIJIN PHARMA LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：小宮山真人 KOMIYAMA, MASATO (JP)；矢嶋直樹 YAJIMA, NAOKI (JP)；黑川

真行 KUROKAWA, MASAYUKI (JP)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

US 2009/0036428A1

J. Org. Chem. 2009, 74, 1179-1186

審查人員：黃智詮

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 86 頁

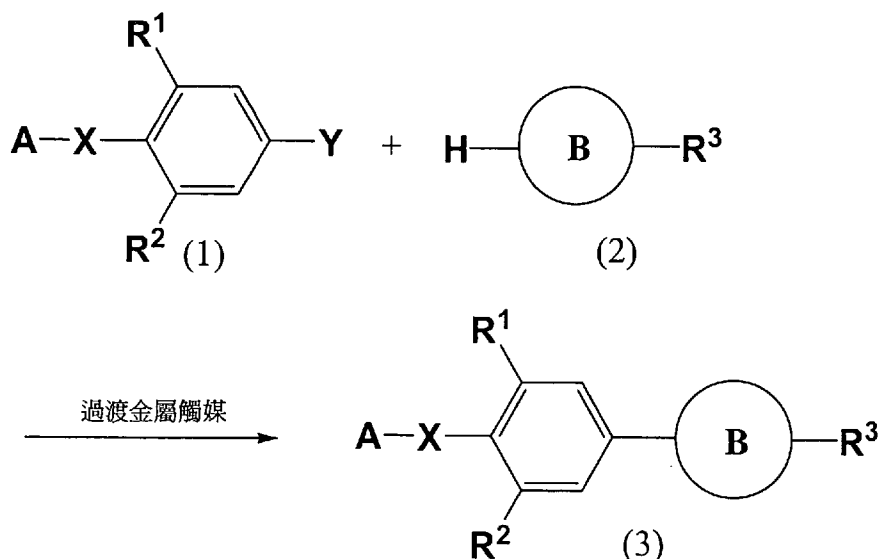
(54)名稱

藉由使用過渡金屬觸媒之偶合法所成之苯基取代雜環衍生物之製造方法

(57)摘要

本發明之課題係提供一種高尿酸血症治療藥的黃嘌呤氧化酶阻礙劑或其中間體之短步驟而且有效率的製造方法。本發明係關於一種新穎的偶合法，藉由使式(1)所表示之化合物與式(2)所表示之化合物，在過渡金屬化合物存在下發生偶合反應，得到式(3)所表示之化合物。

【化1】



## 發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99105657

C07D 217/30 (2010.01)

※申請日：99 年 02 月 26 日

C07D 215/53 (2010.01)

※IPC 分類：

C07D 261/18 (2010.01)

C07D 213/55 (2010.01)

一、發明名稱：(中文／英文)

B01J 23/44 (2010.01)

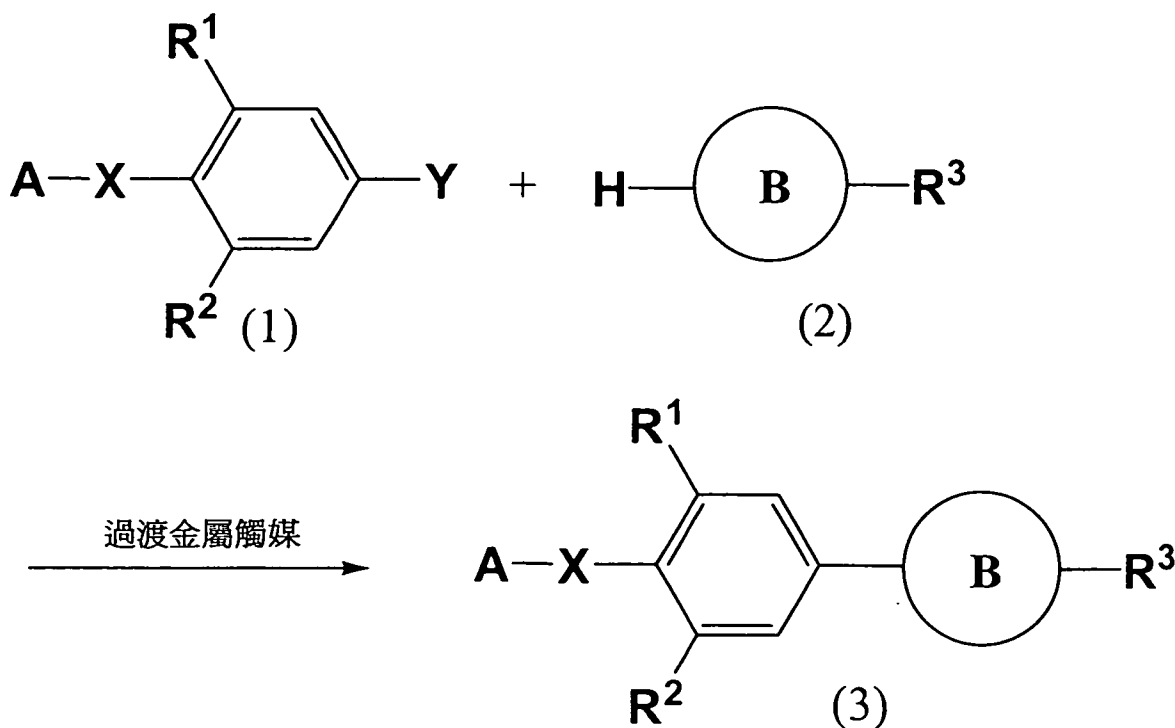
藉由使用過渡金屬觸媒之偶合法所成之苯基取代雜環衍生物之製造方法

A61P 1/16 (2010.01)

## 二、中文發明摘要：

本發明之課題係提供一種高尿酸血症治療藥的黃嘌呤氧化酶阻礙劑或其中間體之短步驟而且有效率的製造方法。本發明係關於一種新穎的偶合法，藉由使式(1)所表示之化合物與式(2)所表示之化合物，在過渡金屬化合物存在下發生偶合反應，得到式(3)所表示之化合物。

【化1】



三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種苯基取代雜環衍生物之製造方法，採用了使用過渡金屬觸媒的苯基衍生物與雜環衍生物的新穎偶合法。進一步詳細而言，本發明係關於一種苯基取代雜環衍生物或其中間體優異的製造方法，該苯基取代雜環衍生物，可用在作為例如痛風、高尿酸血症治療劑等黃嘌呤氧化酶阻礙劑。

### 【先前技術】

痛風，係以高尿酸血症為基礎疾病、在發作緩解後，係進行高尿酸血症的改善療法。高尿酸血症治療藥，大致上可區分成尿酸排泄促進劑與尿酸合成阻礙劑（黃嘌呤氧化酶阻礙劑），因應疾病的型態或程度而適當地選擇。

就黃嘌呤氧化酶（XOD）阻礙劑而言，可列舉 2-苯基噻唑衍生物（專利文獻 1～6、非專利文獻 1）、3-苯基異噻唑衍生物（專利文獻 7、8）苯基吡唑衍生物（專利文獻 9～11）、2-苯基噁唑衍生物（專利文獻 12）、苯基雜原子芳香基衍生物（專利文獻 13）。專利文獻 1～12 中所記載的專利文獻記載之製造方法，係藉由使反應直線地連續進行的製造方法而構築出雜環的方法，故步驟數目多。專利文獻 13 所記載的製造方法，係使苯環與雜環直接偶合而構築骨架的方法，故步驟數目少。然而，在此方法中，由於有必要製造硼化合物，因此成本高；從短步驟且低成

本的製造方法這樣的觀點考量，還不能稱為足夠。

不需使用硼化合物，使雜環上的 C-H 鍵直接與苯環鍵結的製造方法而言，有文獻報告出使用鈮（非專利文獻 2～10）、銻（非專利文獻 11）、鉍（非專利文獻 12）、銅（非專利文獻 13）、鎳（非專利文獻 14～15）、鈷（非專利文獻 16）、鈮-銅（非專利文獻 17～19）、鈮-銀（非專利文獻 20）作為觸媒的偶合。在其中，藉由鎳觸媒進行的製造方法，係關於黃嘌呤氧化酶（XOD）阻礙劑的苯基取代雜環衍生物的合成法（非專利文獻 9）。然而，並無文獻報告出使用鎳觸媒以外的金屬觸媒，合成出本發明之苯基取代雜環衍生物的例子。另外，任一者皆在基質方面受到限制，而並非在成本方面、產率方面能令人滿意的反應。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻 1]國際公開第 92/09279 號小冊子

[專利文獻 2]日本特開平 6-293746 號公報

[專利文獻 3]日本特開平 6-329647 號公報

[專利文獻 4]日本特開平 6-345724 號公報

[專利文獻 5]日本特開平 10-139770 號公報

[專利文獻 6]日本特開平 11-60552 號公報

[專利文獻 7]日本特開昭 57-85379 號公報

[專利文獻 8]日本特開平 6-211815 號公報

[專利文獻 9]日本特開昭 59-95272 號公報

[專利文獻 10]國際公開第 98-18765 號小冊子

[專利文獻 11]日本特開平 10-310578 號公報

[專利文獻 12]日本特開平 6-65210 號公報

[專利文獻 13]國際公開第 2007-097403 號小冊子

[非專利文獻]

[非專利文獻 1]Heterocycles 1998 : 47, 857

[非專利文獻 2]J. Am. Chem. Soc. 2003 : 125, 1700

[非專利文獻 3]J. Am. Chem. Soc. 2006 : 128, 16496

[非專利文獻 4]Angew. Chem., Int. Ed. 2007 : 46,

7996

[非專利文獻 5]J. Org. Chem. 2009 : 74, 1826

[非專利文獻 6]Org. Lett. 2009 : 10 ( 13 ) , 2909

[非專利文獻 7]Tetrahedron Letters, 2008 : 49 ( 6 ) ,

1045

[非專利文獻 8]Tetrahedron Letters, 2003 : 59 ( 30 ) ,

5685

[非專利文獻 9]Bull. Chem. Soc. Jpn., 1998 : 71, 467

[非專利文獻 10]Chem. A. Eur. J, 2009 : 15 ( 6 ) ,

1337

[非專利文獻 11]J. Am. Chem. Soc. 2008 : 130, 14926

[非專利文獻 12]Chem. Comm. 2004 : 1926

[非專利文獻 13]J. Am. Chem. Soc. 2007 : 129 ( 41 ) ,

12404

[非專利文獻 14]Org. Lett. 2009 : 11 ( 8 ) , 1733

[非專利文獻 15]Org. Lett. 2009 : 11 ( 8 ) , 1737

[非專利文獻 16]Org. Lett. 2003 : 5 ( 20 ) , 3607

[非專利文獻 17]Tetrahedron, 2007 : 63 ( 9 ) , 1970

[非專利文獻 18]Org. Lett. 2004 : 6 ( 12 ) , 2011

[非專利文獻 19]J. Am. Chem. Soc. 2003 : 125, 1700

[非專利文獻 20]Angew. Chem. Int. Ed. 2007 : 46,  
7996

## 【發明內容】

### [發明所欲解決之課題]

本發明所欲解決之課題，係提供與前述周知製造方法相異的一種短步驟而優異的製造方法，可製造痛風、高尿酸血症治療劑等黃嘌呤氧化酶阻礙劑的苯基取代雜環衍生物或其中間體。

### [用於解決課題之方法]

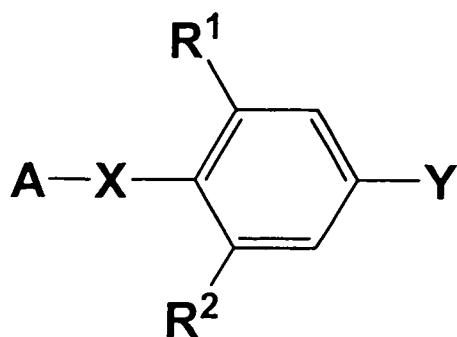
本發明人等，為了解決上述課題而潛心反覆研究的結果，得到了使用過渡金屬化合物，可使苯基衍生物的苯環與雜環衍生物上的 C-H 鍵結選擇性良好地直接偶合這樣的知識及發現。

亦即本發明係關於以下所述項目。

[1]一種製造苯基取代雜環衍生物之方法，其係藉由使下述式（1）所表示之化合物、與下述式（2）所表示之化合物，在過渡金屬化合物存在下發生反應，而製造下述式

(3) 所表示之苯基取代雜環衍生物，

【化1】



(1)

[在式(1)之中，

$R^1$  係表示氫原子或鹵素原子；

$R^2$  係表示氫原子、氰基、硝基、鹵素原子、甲醯基或鹵甲基；

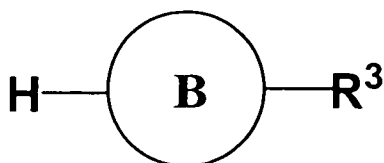
$A$  係表示氫原子、 $C_1 \sim C_8$  烷基、 $C_3 \sim C_6$  環烷基、苯基、氟原子（只限於  $X$  為鍵結鍵的情況）或羥基之保護基（只限於  $X$  為氧原子的情況）、

$A$  亦可經過 1~3 個取代基取代，該取代基係表示鹵素原子、 $C_1 \sim C_4$  烷基、 $C_1 \sim C_4$  烷氧基、 $C_1 \sim C_4$  烷基硫代基、 $C_3 \sim C_6$  環烷基、苯基、苯氧基以及吡啶基所構成之群中選出之基團；

$X$  係表示鍵結鍵（但是只限於  $A$  為苯基或氟原子的情況）或氧原子；

$Y$  係表示脫離基。]

【化2】



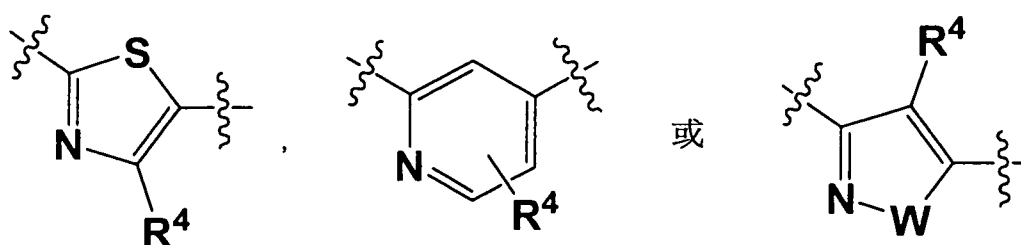
(2)

[在式 (2) 之中，

H 係表示氫原子；

B 係表示由下述式選出之基團；

【化 3】



$R^3$  係表示  $COOR^{3a}$  或  $COR^{3b}$ ；

$R^{3a}$  係表示氫原子、 $C_1 \sim C_4$  烷基或羧基之酯系保護基

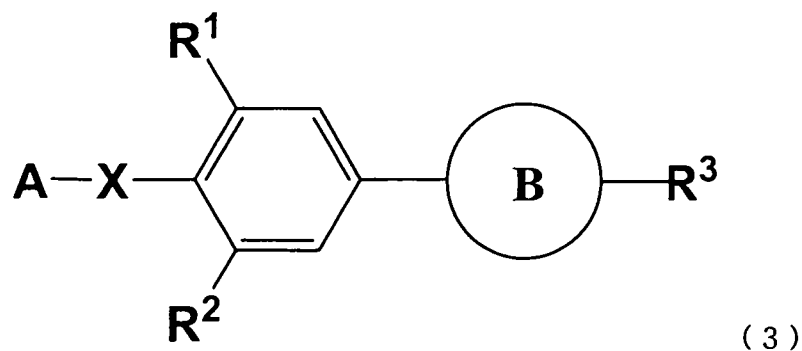
；

$R^{3b}$  係表示羧基之醯胺系保護基，係與鄰接的羰基形成醯胺；

$R^4$  係表示氫原子、鹵素原子或  $C_1 \sim C_4$  烷基；

W 係表示氧原子或硫原子。]

【化 4】



[在式 (3) 之中，

A、X、 $R^1$  及  $R^2$  係與式 (1) 之定義相同，B 及  $R^3$  係

與式(2)之定義相同]。

[2]如第[1]記載之製造方法，其中A係 $C_1 \sim C_5$ 烷基。

[3]如第[1]記載之製造方法，其中A係異丁基。

[4]如第[1]～[3]項中任一項所記載之製造方法，其中X係氧原子。

[5]如第[1]～[4]項中任一項所記載之製造方法，其中 $R^1$ 係氫原子。

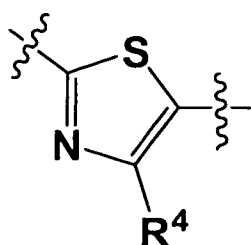
[6]如第[1]～[5]項中任一項所記載之製造方法，其中 $R^2$ 係氰基。

[7]如第[1]～[6]項中任一項所記載之製造方法，其中Y係表示鹵素原子、 $-OCO_2-$ ( $C_1 \sim C_4$ 烷基)、 $-OCO_2-$ (苯基)、 $-OSO_2-$ ( $C_1 \sim C_4$ 烷基)、 $-OSO_2-$ (苯基)或重氮基，

Y中之 $C_1 \sim C_4$ 烷基亦可經過1～3個鹵素原子取代，苯基亦可經過1～3個鹵素原子或 $C_1 \sim C_4$ 烷基取代。

[8]如第[1]～[7]項中任一項所記載之製造方法，其中B係以下之基所表示者：

【化5】



[9]如第[1]～[8]項中任一項所記載之製造方法，其中 $R^4$ 係甲基。

[10]如第[1]～[9]項中任一項所記載之製造方法，其中過渡金屬化合物係0價的銅或1價的銅之鹽。

[11]如第[1]～[9]項中任一項所記載之製造方法，其中過渡金屬化合物係0價鈀或1價或2價鈀之鹽。

[12]如第[1]～[9]項中任一項所記載之製造方法，其中過渡金屬化合物係0價鈀或2價鈀之鹽。

[13]如第[1]～[9]項中任一項所記載之製造方法，其中過渡金屬化合物係0價的鈷或2價的鈷之鹽。

[14]如第[1]～[9]項中任一項所記載之製造方法，其中過渡金屬化合物係碘化銅(I) ( $\text{CuI}$ )。

[15]如第[1]～[9]項中任一項所記載之製造方法，其中過渡金屬化合物係醋酸鈀(II) ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )、丙酸鈀(II) ( $\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )、2-甲基丙酸鈀(II) ( $\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ )、三甲基乙酸鈀( $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$ )、氯化鈀(II) ( $\text{PdCl}_2$ )、溴化鈀(I) ( $\text{Pd}_2\text{Br}_2$ )或氫氧化鈀(II) ( $\text{Pd}(\text{OH})_2$ )。

[16]如第[1]～[9]項中任一項所記載之製造方法，其中過渡金屬化合物係醋酸鈀(II) ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )、丙酸鈀(II) ( $\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )、2-甲基丙酸鈀(II) ( $\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ )或三甲基乙酸鈀( $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$ )。

[17]如第[1]～[9]項中任一項所記載之製造方法，其中過渡金屬化合物係醋酸鈀(II) ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )、氯化鈀(II) ( $\text{PdCl}_2$ )或氫氧化鈀(II) ( $\text{Pd}(\text{OH})_2$ )。

[18]如第[1]~[9]項中任一項所記載之製造方法，其中過渡金屬化合物係醋酸鈷(II) ( $\text{Co}(\text{OAc})_2$ )。

[19]如第[1]~[18]項中任一項所記載之製造方法，其中反應中進一步存在可與過渡金屬化合物配位的配位子。

[20]如第[19]項所記載之製造方法，其中該配位子係三苯膦、三(第三丁基)膦、二(第三丁基)甲基膦、第三丁基二環己基膦、二(第三丁基)環己基膦、三(環己基)膦、2-二環己基膦-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯、2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯、啡咯啉、1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵或該等之鹽。

[21]如第[19]項所記載之製造方法，其中該配位子係三苯膦、三(第三丁基)膦、二(第三丁基)甲基膦、第三丁基二環己基膦、二(第三丁基)環己基膦、三(環己基)膦、啡咯啉或1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵。

[22]如第[19]項所記載之製造方法，其中該配位子係三苯膦、啡咯啉或1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵。

[23]如第[19]項所記載之製造方法，其中該配位子係膦系配位子。

[24]如第[23]項所記載之製造方法，其中該配位子係三(第三丁基)膦、第三丁基二環己基膦、二(第三丁基)甲基膦、二(第三丁基)環己基膦、三(環己基)膦、2-二環己基膦-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯、2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯或該等之鹽。

[25]如第[23]項所記載之製造方法，其中該配位子係

三（第三丁基）膦、第三丁基二環己基膦、二（第三丁基）甲基膦、二（第三丁基）環己基膦或三（環己基）膦。

[26]如第[1]～[25]項中任一項所記載之製造方法，其中反應中進一步存在鹼。

[27]如第[26]項所記載之製造方法，其中該鹼係第三丁氧基鋰。

[28]如第[26]項所記載之製造方法，其中該鹼係碳酸鉀或碳酸鈉。

[29]如第[1]～[28]項中任一項所記載之製造方法，其中反應中進一步存在銀鹽。

[30]如第[29]記載之製造方法，其中該銀鹽係碳酸銀。

[31]如第[1]～[30]項中任一項所記載之製造方法，其中反應中進一步存在  $C_1 \sim C_{12}$  之羧酸或其鹽。

[32]如第[1]～[30]項中任一項所記載之製造方法，其中反應中進一步存在  $C_1 \sim C_6$  之羧酸或其鹽。

[33]如第[32]項所記載之製造方法，其中該羧酸或其鹽係 2-甲基丙酸、三甲基乙酸或該等之鹽。

[34]如第[32]項所記載之製造方法，其中該羧酸或其鹽係三甲基乙酸。

#### [發明之效果]

依據本發明，藉由使用過渡金屬觸媒，使苯基衍生物（式（1）所表示之化合物）與雜環衍生物（式（2）所表

示之化合物) 選擇性地發生偶合反應，而以短步驟即可得到苯基取代雜環衍生物(式(3)所表示之化合物)。

另外，由於是短步驟，因此能夠以高產率且低成本製造苯基取代雜環衍生物(式(3)所表示之化合物)。

### 【實施方式】

對於本說明書中單獨或組合使用的用語，於以下作說明。只要沒有特別的記載，各取代基的說明，則定為在各部位皆共通。另外，取代基以及變數的組合，只允許該種組合產生化學安定的化合物的情形。在取代基本身被兩個以上的基團取代的情況，只要該等多數個基團能夠產生安定的構造，則可存在相同的碳或相異的碳。

在本發明中「鹵素原子」，係意指氟原子、氯原子、溴原子以及碘原子。

在本發明中「 $C_1 \sim C_8$  烷基」，係意指碳數為 1~8 個的飽和直鏈或分支狀脂肪族烴基，可列舉例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、1-甲基丙基、正己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、正庚基以及正辛基等。

在本發明中「 $C_1 \sim C_4$  烷氧基」，係意指由「 $C_1 \sim C_4$  烷基」與氧基所構成之基團，可列舉例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基以及第三丁氧基等。

在本發明中「 $C_3 \sim C_6$  環烷基」，係意指由 3～6 個碳原子所構成之環狀烷基，可列舉例如環丙基、環丁基、環戊基以及環己基等。

在本發明中「 $C_1 \sim C_4$  烷基硫代基」，係意指由「 $C_1 \sim C_4$  烷基」與硫代基所構成之基團，可列舉例如甲基硫代基、乙基硫代基、正丙基硫代基、異丙基硫代基、正丁基硫代基、異丁基硫代基以及第三丁基硫代基等。

在本發明中「鹵甲基」，係意指經過一個以上的鹵素原子取代的甲基，可列舉例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、氯甲基、三溴甲基、二溴甲基以及溴甲基等。

在本發明中，「脫離基」係意指在取代反應或脫離反應等之中，由反應基質離開的原子或原子團。就該「脫離基」而言，可列舉例如鹵素原子、 $-\text{OCO}_2-$ （ $C_1 \sim C_4$  烷基）、 $-\text{OCO}_2-$ （苯基）、 $-\text{OSO}_2-$ （ $C_1 \sim C_4$  烷基）、 $-\text{OSO}_2-$ （苯基）或重氮基（ $-\text{N}^+ \equiv \text{N}$ ）等。另外，構成脫離基的  $C_1 \sim C_4$  烷基，亦可經過 1～3 個鹵素原子取代，苯基亦可經過 1～3 個鹵素原子或  $C_1 \sim C_4$  烷基取代。但是並不受該等所限定。

「羥基之保護基」，係意指將羥基加以保護之基團。如此的「羥基之保護基」，在該技術領域為周知者，而可分類為醚系保護基、矽烷基醚系保護基、酯系保護基、碳酸酯系保護基、膦系保護基、磺酸酯系保護基等，可列舉例如苄氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、苯基硫代甲基、（

苯甲醯甲基) 甲基、4-溴(苯甲醯甲基) 甲基、環丙基甲基、烯丙基、炔丙基、環己基、苄基、鄰-硝基苄基、4-(二甲基胺基) 羰基苄基、4-甲基亞磺醯基苄基、9-蒎基甲基、4-甲基吡啶基、三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯矽烷基、三異丙基矽烷基、甲醯基、  
 -(C=O)-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 烷基)、苯甲醯基、4-氧代-戊醯基、特戊醯基、甲酯基、1-金剛烷氧基羰基、第三丁氧基羰基、4-甲基亞磺醯基苄氧基羰基、2,4-二甲基戊烷-3-基氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、乙烯氧基羰基、苄氧基羰基、-(C-O)NH-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 烷基)、甲磺醯基以及甲磺醯基等、格林(T.W. Greene)以及伍茲(P.G.M. Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版, 1994年)、(第4版, 2006年)」中記載為酚之保護基的基團等。但是, 並不受此處例示的基團所限定, 只要是可利用作為羥基之保護基的基團即可。此處, A所指的羥基之保護基, 係在X為氧原子的情況, 作為羥基之保護基所使用之物質。例如在苄基為保護基的情況、A-X會成為PhCH<sub>2</sub>-O-。

本發明中之「羧基之酯系保護基」, 係意指與所保護的羧基之氧原子鍵結而形成酯, 並將羧基加以保護的基團。就如此的「羧基之酯系保護基」而言, 可列舉例如C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 烷基、9-芴基甲基、甲氧基甲基、甲基硫代甲基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基矽烷基) 乙氧基甲基、苄氧基甲基、特戊醯氧基甲基、苯基

乙醯氧基甲基、三異丙基矽烷基甲基、對-溴(苯甲醯甲基)、 $\alpha$ -甲基-(苯甲醯甲基)、對-甲氧基周效磺胺基、癸基、甲醯胺甲基、對-偶氮苯甲醯胺甲基、N-酞醯亞胺基甲基、2,2,2-三氯乙基、2-鹵乙基、 $\omega$ -氯烷基、2-(三乙基矽烷基)乙基、2-甲基硫代乙基、1,3-二噻烷基-2-甲基、2-(對-硝基苯基硫基)乙基、2-(對-甲苯磺醯基)乙基、2-(2'-吡啶基)乙基、2-(對-甲氧苯基)乙基、2-(二苯膦)乙基、1-甲基-1-苯基乙基、2-(4-乙醯基-2-硝基苯基)乙基、2-氰乙基、二環丙基甲基、環戊基、環己基、烯丙基、甲基烯丙基、2-甲基丁-3-烯-2-基、3-甲基丁-2-(異戊烯基)、3-丁烯-1-基、4-(三甲基矽烷基)-2-丁烯-1-基、桂皮基、 $\alpha$ -甲基桂皮基、丙-2-烯基(炔丙基)、苯基、2,6-二甲基苯基、2,6-二異丙基苯基、2,6-二(第三丁基)-4-甲基苯基、2,6-二(第三丁基)-4-甲氧苯基、對-(甲基硫代)苯基、五氟苯基、苈基、三苯甲基、二苯甲基、雙(鄰-硝基苯基)甲基、9-蒎基甲基、2-(9,10-二氧代)蒎基甲基、5-二苯并環庚基、1-茈基甲基、2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基、2,4,6-三甲基苈基、對-溴苈基、鄰-硝基苈基、對-硝基苈基、對-甲氧基苈基、2,6-二甲氧基苈基、4-(甲基亞磺醯基)苈基、4-磺酸基苈基、4-疊氮甲氧基苈基、胡椒基、4-甲基吡啶基、對-P-苈基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、異丙基二甲基矽烷基、苯基二甲基矽烷基、二(第三丁基)甲基矽烷基、三異丙基矽烷基、 $C_1 \sim C_6$  烷基硫代

基、噁唑基、2-烷基-1,3-噁唑啉基、4-烷基-5-氧代-1,3-噁唑啉基、2,2-雙三氟甲基-4-烷基-5-氧代-1,3-噁唑啉基、5-烷基-4-氧代-1,3-二噁戊烷基以及二氧雜環己酮基等、格林 ( T.W. Greene ) 以及伍茲 ( P.G.M. Wuts ) 著 . 「 Protective Groups in Organic Synthesis ( 第 3 版 , 1994 年 ) 、 ( 第 4 版 , 2006 年 ) 」 中記載為羧基之酯系保護基的基團。但是，並不受此處例示的基團所限定，只要是可利用作為羧基之保護基的基團即可。

本發明中之「羧基之醯胺系保護基」，係意指與所保護的羧基之羰基碳原子鍵結而形成醯胺，並將羧基加以保護的基團。就如此的「羧基之醯胺系保護基」而言，可列舉例如 N,N-二甲基胺基、吡咯啉基、哌啉基、5,6-二氫菲啉基、鄰-硝基苯基胺基、N-7-硝基吡啶基、N-8-硝基-1,2,3,4-四氫喹啉基、N-苯基胍胺基以及 N,N'-二異丙基胍胺基等、格林 ( T.W. Greene ) 以及伍茲 ( P.G.M. Wuts ) 著、 「 Protective Groups in Organic Synthesis ( 第 3 版 , 1994 年 ) 、 ( 第 4 版 , 2006 年 ) 」 中記載為羧基之保護基的基團。但是，並不受此處例示的基團所限定，只要是可利用作為羧基之保護基的胺基即可。

本發明之中，例如「C<sub>1</sub>」等之「C」係表示碳原子，其後附帶的數字，係表示碳數。例如「C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>」係表示碳數 1 至碳數 6 之範圍。理所當然地，而在本發明中，如果碳數相異，則意指具有該碳數的該基團。例如「C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 烷基」，係意指在「C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub> 烷基」所定義的烷基之碳數改變

為 1 至 4。其他基團中碳數的處理亦相同。

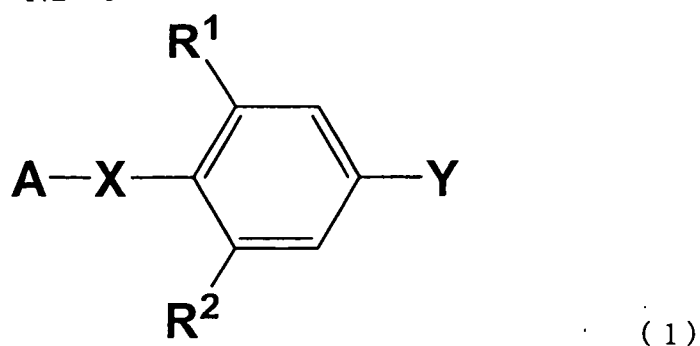
本發明中之「重氮基」可形成鹽。就該鹽而言，可列舉氟鹽、氯鹽、溴鹽、碘鹽以及四氟硼烷鹽等。

在本發明所使用的簡稱如以下所述。

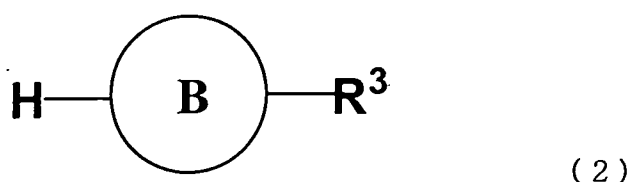
TfO：三氟甲烷磺醯氧基、MsO：甲烷磺醯氧基、TsO：甲苯磺醯氧基、Me：甲基、Et：乙基、n-Pr：正丙基、i-Pr：異丙基、i-Bu：異丁基、t-Bu：第三丁基、MeO：甲氧基、Ph：苯基、OAc：乙醯氧基、4-MeO-Ph：4-甲氧基-苯基、Cy：環己基、Piv：特戊醯基

本發明係關於一種方法，藉由使下述式（1）所表示之化合物、與下述式（2）所表示之化合物，在過渡金屬化合物存在下發生反應，而製造下述式（3）所表示之苯基取代雜環衍生物：

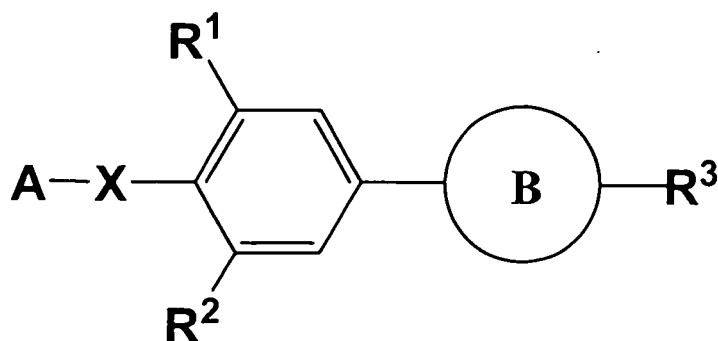
【化 6】



【化 7】



【化 8】



前述式（1）以及（3）中， $R^1$  係表示氫原子或鹵素原子。

就  $R^1$  中之「鹵素原子」而言，係以氯原子或氟原子為佳，進一步係以氟原子為佳。

就  $R^1$  全體而言，係以氫原子為佳。

前述式（1）以及（3）中， $R^2$  係表示氫原子、氰基、硝基、鹵素原子、甲醯基或鹵甲基。

就  $R^2$  中之「鹵素原子」而言，係以溴原子為佳。

就  $R^2$  中之「鹵甲基」而言，係以氯甲基、二氯甲基、三氯甲基或三氟甲基為佳。

就  $R^2$  全體而言，係以氰基、硝基或甲醯基為佳，其中尤其以氰基為佳。

在前述式（1）以及（3）中， $A$  係表示氫原子、 $C_1 \sim C_8$  烷基、 $C_3 \sim C_6$  環烷基、苯基、氟原子（只限於  $X$  為鍵結鍵的情況）或羥基之保護基（只限於  $X$  為氧原子的情況）。此處， $A$  所指的羥基之保護基，係在  $X$  為氧原子的情況，作為羥基之保護基所使用之物質。例如在保護基為苄基的情況， $A-X$  會成為  $PhCH_2-O-$ 。

另外，A 亦可經過 1~3 個取代基取代，該取代基，係表示從鹵素原子、 $C_1 \sim C_4$  烷基、 $C_1 \sim C_4$  烷氧基、 $C_1 \sim C_4$  烷基硫代基、 $C_3 \sim C_6$  環烷基、苯基、苯氧基以及吡啶基所構成之群中選出之基團。

就 A 中之「 $C_1 \sim C_8$  烷基」而言，係以甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基或新戊基為佳，其中尤其以異丁基或新戊基為佳，進一步以異丁基為佳。

就 A 全體而言，係以  $C_1 \sim C_5$  烷基為佳。

前述式 (1) 以及 (3) 中，X 係表示鍵結鍵（但是只限於 A 為苯基或氟原子的情況。）或氧原子。其中尤其以氧原子為佳。

前述式 (1) 中，Y 係表示脫離基。其中尤其以鹵素原子、 $-\text{OCO}_2-$  ( $C_1 \sim C_4$  烷基)、 $-\text{OCO}_2-$  (苯基)、 $-\text{OSO}_2-$  ( $C_1 \sim C_4$  烷基)、 $-\text{OSO}_2-$  (苯基) 或重氮基為佳。

在 Y 所指的脫離基為「 $-\text{OCO}_2-$  ( $C_1 \sim C_4$  烷基)」或「 $-\text{OSO}_2-$  ( $C_1 \sim C_4$  烷基)」的情況，就該 Y 中之「 $C_1 \sim C_4$  烷基」而言，係以甲基為佳。

在 Y 所指的脫離基為「 $-\text{OCO}_2-$  ( $C_1 \sim C_4$  烷基)」或「 $-\text{OSO}_2-$  ( $C_1 \sim C_4$  烷基)」的情況，該 Y 中之「 $C_1 \sim C_4$  烷基」亦可經過 1~3 個鹵素原子取代。就該「鹵素原子」而言，係以氟原子為佳，特別是以經過 3 個氟原子取代者為佳。

Y 所指的脫離基為「 $-\text{OCO}_2-$  (苯基)」或「 $-\text{OSO}_2-$  (

苯基)」的情況，該 Y 中之「苯基」亦可經過 1~3 個鹵素原子或  $C_1 \sim C_4$  烷基取代。就該「 $C_1 \sim C_4$  烷基」而言，係以甲基為佳。

在 Y 所指的脫離基為「鹵素原子」的情況，就「鹵素原子」而言，係以碘原子、溴原子或氯原子為佳，其中尤其以碘原子或溴原子為佳。

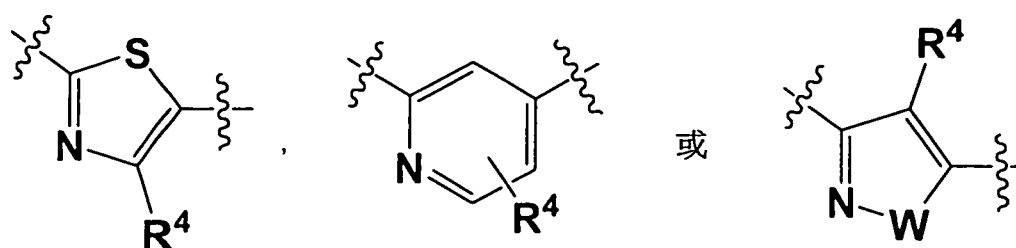
「重氮基」係可形成鹽。在 Y 所指的脫離基表示「重氮基」的情況，「重氮基」之鹽而言，係以四氟硼烷鹽為佳。

就 Y 全體而言，係以碘原子、溴原子或三氟甲烷磺酰氧基等為佳。

在前述式 (2) 中，H 係表示氫原子。

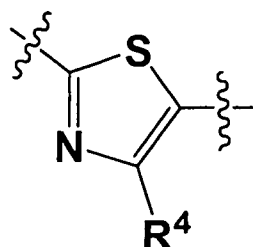
在前述式 (2) 以及 (3) 中，B 係表示由下述式選出之基團。另外，下述各式右側之鍵結係鍵結於  $R^3$ ，左側之鍵結鍵，在式 (2) 係鍵結於氫原子，在式 (3) 係鍵結於苯基。

【化 9】



其中尤其以下述基團為佳。

【化 1 0】



前述式 ( 2 ) 以及 ( 3 ) 中， $R^3$  係表示  $\text{COOR}^{3a}$  或  $\text{COR}^{3b}$ 。

$R^{3a}$  係表示氫原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  烷基或羧基之酯系保護基。此處， $R^{3a}$  所指的羧基之酯系保護基，係將經過  $R^{3a}$  取代的羧基加以保護之物質。

就  $R^{3a}$  而言，係以氫原子或  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  烷基為佳。

$R^{3b}$  係表示羧基之醯胺系保護基，係與鄰接的羰基形成醯胺。

就  $R^3$  全體而言，係以  $\text{COOR}^{3a}$  為佳。

前述式 ( 2 ) 以及 ( 3 ) 中， $R^4$  係表示氫原子、鹵素原子或  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  烷基。

就  $R^4$  中之「鹵素原子」而言，係以氟原子為佳。

就  $R^4$  中之「 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  烷基」而言，係以甲基為佳。

就  $R^4$  全體而言，係以  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  烷基為佳，其中尤其以甲基為佳。

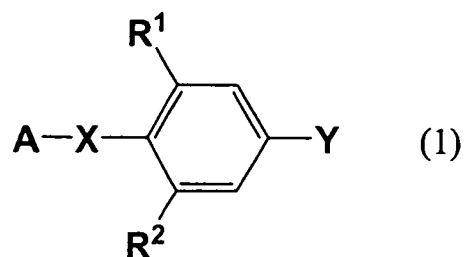
前述式 ( 2 ) 以及 ( 3 ) 中， $W$  係表示氧原子或硫原子。

在前述式 ( 3 ) 之中， $A$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  之定義以及適合的基團，係分別與式 ( 1 ) 所提及的相同， $B$ 、 $R^3$  之定義

以及適合的基團，係分別與式（2）所提及的相同。

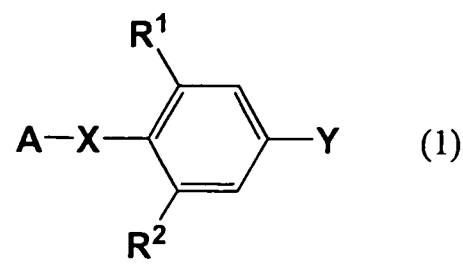
將式（1）所表示之化合物的具體例子列舉於表 1～4，將式（2）所表示之化合物的具體例子列舉於表 5～7。但是，式（1）以及式（2）所表示之化合物，並不受該具體例限定。

【表 1】



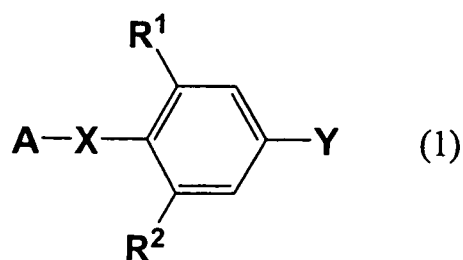
| No. | A                                                | X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | Y   |
|-----|--------------------------------------------------|---|----------------|-----------------|-----|
| 1   | i-Bu                                             | O | H              | CN              | I   |
| 2   | i-Bu                                             | O | H              | CN              | Br  |
| 3   | i-Bu                                             | O | H              | CN              | Cl  |
| 4   | i-Bu                                             | O | H              | CN              | OTf |
| 5   | i-Bu                                             | O | H              | CN              | OMs |
| 6   | i-Bu                                             | O | H              | CN              | OTs |
| 7   | i-Bu                                             | O | H              | CHO             | I   |
| 8   | i-Bu                                             | O | H              | CHO             | Br  |
| 9   | i-Bu                                             | O | H              | CHO             | Cl  |
| 10  | i-Bu                                             | O | H              | CHO             | OTf |
| 11  | i-Bu                                             | O | H              | CHO             | OMs |
| 12  | i-Bu                                             | O | H              | CHO             | OTs |
| 13  | i-Bu                                             | O | H              | NO <sub>2</sub> | I   |
| 14  | i-Bu                                             | O | H              | NO <sub>2</sub> | Br  |
| 15  | i-Bu                                             | O | H              | NO <sub>2</sub> | Cl  |
| 16  | i-Bu                                             | O | H              | NO <sub>2</sub> | OTf |
| 17  | i-Bu                                             | O | H              | NO <sub>2</sub> | OMs |
| 18  | i-Bu                                             | O | H              | NO <sub>2</sub> | OTs |
| 19  | i-Bu                                             | O | H              | H               | I   |
| 20  | i-Bu                                             | O | H              | H               | Br  |
| 21  | i-Bu                                             | O | H              | H               | Cl  |
| 22  | i-Bu                                             | O | H              | H               | OTf |
| 23  | i-Bu                                             | O | H              | H               | OMs |
| 24  | i-Bu                                             | O | H              | H               | OTs |
| 25  | i-Bu                                             | O | H              | Br              | I   |
| 26  | i-Bu                                             | O | H              | Br              | Br  |
| 27  | i-Bu                                             | O | H              | Br              | Cl  |
| 28  | i-Bu                                             | O | H              | Br              | OTf |
| 29  | i-Bu                                             | O | H              | Br              | OMs |
| 30  | i-Bu                                             | O | H              | Br              | OTs |
| 31  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | CN              | I   |
| 32  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | CN              | Br  |
| 33  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | CN              | Cl  |
| 34  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | CN              | OTf |
| 35  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | CN              | OMs |
| 36  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | CN              | OTs |
| 37  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | CHO             | I   |
| 38  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | CHO             | Br  |
| 39  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | CHO             | Cl  |
| 40  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | CHO             | OTf |
| 41  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | CHO             | OMs |
| 42  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | CHO             | OTs |

【表 2】



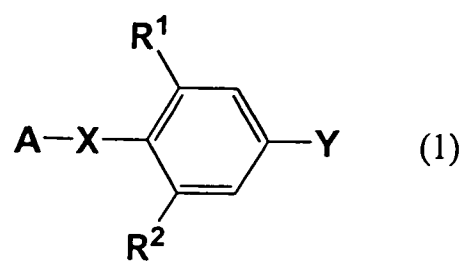
| No. | A                                                | X | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | Y   |
|-----|--------------------------------------------------|---|----------------|-----------------|-----|
| 43  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | NO <sub>2</sub> | I   |
| 44  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | NO <sub>2</sub> | Br  |
| 45  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | NO <sub>2</sub> | Cl  |
| 46  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | NO <sub>2</sub> | OTf |
| 47  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | NO <sub>2</sub> | OMs |
| 48  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | NO <sub>2</sub> | OTs |
| 49  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | H               | I   |
| 50  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | H               | Br  |
| 51  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | H               | Cl  |
| 52  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | H               | OTf |
| 53  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | H               | OMs |
| 54  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | H               | OTs |
| 55  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | Br              | I   |
| 56  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | Br              | Br  |
| 57  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | Br              | Cl  |
| 58  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | Br              | OTf |
| 59  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | Br              | OMs |
| 60  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> | O | H              | Br              | OTs |
| 61  | Benzyl                                           | O | H              | CN              | I   |
| 62  | Benzyl                                           | O | H              | CN              | Br  |
| 63  | Benzyl                                           | O | H              | CN              | Cl  |
| 64  | Benzyl                                           | O | H              | CN              | OTf |
| 65  | Benzyl                                           | O | H              | CN              | OMs |
| 66  | Benzyl                                           | O | H              | CN              | OTs |
| 67  | Benzyl                                           | O | H              | CHO             | I   |
| 68  | Benzyl                                           | O | H              | CHO             | Br  |
| 69  | Benzyl                                           | O | H              | CHO             | Cl  |
| 70  | Benzyl                                           | O | H              | CHO             | OTf |
| 71  | Benzyl                                           | O | H              | CHO             | OMs |
| 72  | Benzyl                                           | O | H              | CHO             | OTs |
| 73  | Benzyl                                           | O | H              | NO <sub>2</sub> | I   |
| 74  | Benzyl                                           | O | H              | NO <sub>2</sub> | Br  |
| 75  | Benzyl                                           | O | H              | NO <sub>2</sub> | Cl  |
| 76  | Benzyl                                           | O | H              | NO <sub>2</sub> | OTf |
| 77  | Benzyl                                           | O | H              | NO <sub>2</sub> | OMs |
| 78  | Benzyl                                           | O | H              | NO <sub>2</sub> | OTs |
| 79  | Benzyl                                           | O | H              | H               | I   |
| 80  | Benzyl                                           | O | H              | H               | Br  |
| 81  | Benzyl                                           | O | H              | H               | Cl  |
| 82  | Benzyl                                           | O | H              | H               | OTf |
| 83  | Benzyl                                           | O | H              | H               | OMs |
| 84  | Benzyl                                           | O | H              | H               | OTs |

【表 3】



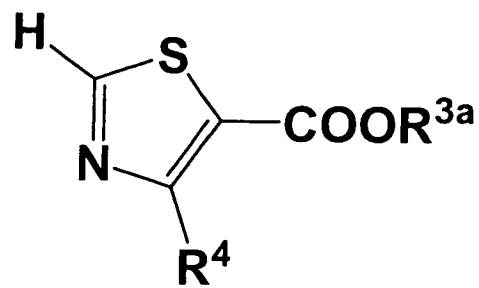
| No. | A        | X    | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | Y   |
|-----|----------|------|----------------|-----------------|-----|
| 85  | Benzyl   | O    | H              | Br              | I   |
| 86  | Benzyl   | O    | H              | Br              | Br  |
| 87  | Benzyl   | O    | H              | Br              | Cl  |
| 88  | Benzyl   | O    | H              | Br              | OTf |
| 89  | Benzyl   | O    | H              | Br              | OMs |
| 90  | Benzyl   | O    | H              | Br              | OTs |
| 91  | Ph       | bond | H              | CN              | I   |
| 92  | Ph       | bond | H              | CN              | Br  |
| 93  | Ph       | bond | H              | CN              | Cl  |
| 94  | Ph       | bond | H              | CN              | OTf |
| 95  | Ph       | bond | H              | CN              | OMs |
| 96  | Ph       | bond | H              | CN              | OTs |
| 97  | Ph       | bond | H              | CHO             | I   |
| 98  | Ph       | bond | H              | CHO             | Br  |
| 99  | Ph       | bond | H              | CHO             | Cl  |
| 100 | Ph       | bond | H              | CHO             | OTf |
| 101 | Ph       | bond | H              | CHO             | OMs |
| 102 | Ph       | bond | H              | CHO             | OTs |
| 103 | Ph       | bond | H              | NO <sub>2</sub> | I   |
| 104 | Ph       | bond | H              | NO <sub>2</sub> | Br  |
| 105 | Ph       | bond | H              | NO <sub>2</sub> | Cl  |
| 106 | Ph       | bond | H              | NO <sub>2</sub> | OTf |
| 107 | Ph       | bond | H              | NO <sub>2</sub> | OMs |
| 108 | Ph       | bond | H              | NO <sub>2</sub> | OTs |
| 109 | Ph       | bond | H              | H               | I   |
| 110 | Ph       | bond | H              | H               | Br  |
| 111 | Ph       | bond | H              | H               | Cl  |
| 112 | Ph       | bond | H              | H               | OTf |
| 113 | Ph       | bond | H              | H               | OMs |
| 114 | Ph       | bond | H              | H               | OTs |
| 115 | Ph       | bond | H              | Br              | I   |
| 116 | Ph       | bond | H              | Br              | Br  |
| 117 | Ph       | bond | H              | Br              | Cl  |
| 118 | Ph       | bond | H              | Br              | OTf |
| 119 | Ph       | bond | H              | Br              | OMs |
| 120 | Ph       | bond | H              | Br              | OTs |
| 121 | 4-MeO-Ph | bond | H              | CN              | I   |
| 122 | 4-MeO-Ph | bond | H              | CN              | Br  |
| 123 | 4-MeO-Ph | bond | H              | CN              | Cl  |
| 124 | 4-MeO-Ph | bond | H              | CN              | OTf |
| 125 | 4-MeO-Ph | bond | H              | CN              | OMs |
| 126 | 4-MeO-Ph | bond | H              | CN              | OTs |

【表 4】



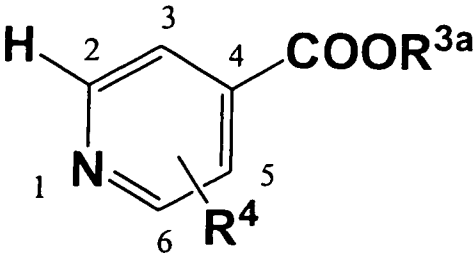
| No. | A        | X    | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | Y   |
|-----|----------|------|----------------|-----------------|-----|
| 127 | 4-MeO-Ph | bond | H              | CHO             | I   |
| 128 | 4-MeO-Ph | bond | H              | CHO             | Br  |
| 129 | 4-MeO-Ph | bond | H              | CHO             | Cl  |
| 130 | 4-MeO-Ph | bond | H              | CHO             | OTf |
| 131 | 4-MeO-Ph | bond | H              | CHO             | OMs |
| 132 | 4-MeO-Ph | bond | H              | CHO             | OTs |
| 133 | 4-MeO-Ph | bond | H              | NO <sub>2</sub> | I   |
| 134 | 4-MeO-Ph | bond | H              | NO <sub>2</sub> | Br  |
| 135 | 4-MeO-Ph | bond | H              | NO <sub>2</sub> | Cl  |
| 136 | 4-MeO-Ph | bond | H              | NO <sub>2</sub> | OTf |
| 137 | 4-MeO-Ph | bond | H              | NO <sub>2</sub> | OMs |
| 138 | 4-MeO-Ph | bond | H              | NO <sub>2</sub> | OTs |
| 139 | 4-MeO-Ph | bond | H              | H               | I   |
| 140 | 4-MeO-Ph | bond | H              | H               | Br  |
| 141 | 4-MeO-Ph | bond | H              | H               | Cl  |
| 142 | 4-MeO-Ph | bond | H              | H               | OTf |
| 143 | 4-MeO-Ph | bond | H              | H               | OMs |
| 144 | 4-MeO-Ph | bond | H              | H               | OTs |
| 145 | 4-MeO-Ph | bond | H              | Br              | I   |
| 146 | 4-MeO-Ph | bond | H              | Br              | Br  |
| 147 | 4-MeO-Ph | bond | H              | Br              | Cl  |
| 148 | 4-MeO-Ph | bond | H              | Br              | OTf |
| 149 | 4-MeO-Ph | bond | H              | Br              | OMs |
| 150 | 4-MeO-Ph | bond | H              | Br              | OTs |

【表 5】



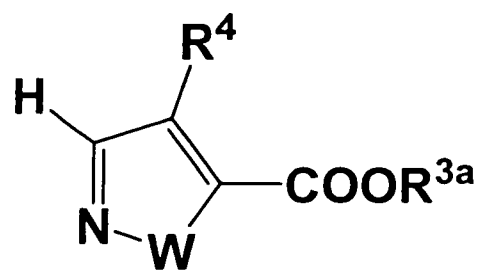
| No. | $R^{3a}$ | $R^4$         |
|-----|----------|---------------|
| 151 | t-Bu     | $\text{CH}_3$ |
| 152 | n-Pr     | $\text{CH}_3$ |
| 153 | i-Pr     | $\text{CH}_3$ |
| 154 | Et       | $\text{CH}_3$ |
| 155 | Me       | $\text{CH}_3$ |
| 156 | H        | $\text{CH}_3$ |
| 157 | t-Bu     | H             |
| 158 | n-Pr     | H             |
| 159 | i-Pr     | H             |
| 160 | Et       | H             |
| 161 | Me       | H             |
| 162 | H        | H             |

【表 6】



| No. | R <sup>3a</sup> | R <sup>4</sup>    |
|-----|-----------------|-------------------|
| 163 | t-Bu            | 5-CH <sub>3</sub> |
| 164 | n-Pr            | 5-CH <sub>3</sub> |
| 165 | i-Pr            | 5-CH <sub>3</sub> |
| 166 | Et              | 5-CH <sub>3</sub> |
| 167 | Me              | 5-CH <sub>3</sub> |
| 168 | H               | 5-CH <sub>3</sub> |
| 169 | t-Bu            | H                 |
| 170 | n-Pr            | H                 |
| 171 | i-Pr            | H                 |
| 172 | Et              | H                 |
| 173 | Me              | H                 |
| 174 | H               | H                 |
| 175 | t-Bu            | 3-F               |
| 176 | n-Pr            | 3-F               |
| 177 | i-Pr            | 3-F               |
| 178 | Et              | 3-F               |
| 179 | Me              | 3-F               |
| 180 | H               | 3-F               |
| 181 | t-Bu            | 5-Cl              |
| 182 | n-Pr            | 5-Cl              |
| 183 | i-Pr            | 5-Cl              |
| 184 | Et              | 5-Cl              |
| 185 | Me              | 5-Cl              |
| 186 | H               | 5-Cl              |

【表 7】



| No. | W | R <sup>3a</sup> | R <sup>4</sup>  |
|-----|---|-----------------|-----------------|
| 187 | O | t-Bu            | CH <sub>3</sub> |
| 188 | O | n-Pr            | CH <sub>3</sub> |
| 189 | O | i-Pr            | CH <sub>3</sub> |
| 190 | O | Et              | CH <sub>3</sub> |
| 191 | O | Me              | CH <sub>3</sub> |
| 192 | O | H               | CH <sub>3</sub> |
| 193 | O | t-Bu            | H               |
| 194 | O | n-Pr            | H               |
| 195 | O | i-Pr            | H               |
| 196 | O | Et              | H               |
| 197 | O | Me              | H               |
| 198 | O | H               | H               |
| 199 | S | t-Bu            | CH <sub>3</sub> |
| 200 | S | n-Pr            | CH <sub>3</sub> |
| 201 | S | i-Pr            | CH <sub>3</sub> |
| 202 | S | Et              | CH <sub>3</sub> |
| 203 | S | Me              | CH <sub>3</sub> |
| 204 | S | H               | CH <sub>3</sub> |
| 205 | S | t-Bu            | H               |
| 206 | S | n-Pr            | H               |
| 207 | S | i-Pr            | H               |
| 208 | S | Et              | H               |
| 209 | S | Me              | H               |
| 210 | S | H               | H               |

本發明之製造方法，其特徵為使用過渡金屬化合物作為觸媒。在本發明之製造方法中，所使用的過渡金屬化合物中之過渡金屬，除了鎳以外，還可列舉銅、鈀、鈷、鐵、銠、釕以及銱等。其中尤其以銅、鈀或鈷為佳。在銅之中，可列舉 0 價的  $\text{Cu}(0)$ 、1 價的  $\text{Cu}(I)$  以及 2 價的  $\text{Cu}(II)$ ，0 價的  $\text{Cu}(0)$  或 1 價的  $\text{Cu}(I)$  為佳。在鈀之中，係以 0 價的  $\text{Pd}(0)$ 、1 價的  $\text{Pd}(I)$  或 2 價的  $\text{Pd}(II)$  為佳。在鈷之中，可列舉 0 價的  $\text{Co}(0)$ 、1 價的  $\text{Co}(I)$ 、2 價的  $\text{Co}(II)$  以及 3 價的  $\text{Co}(III)$ ，0 價的  $\text{Co}(0)$ 、1 價的  $\text{Co}$  或 2 價的  $\text{Co}(II)$  為佳。在鐵之中，可列舉 0 價的  $\text{Fe}(0)$ 、2 價的  $\text{Fe}(II)$  以及 3 價的  $\text{Fe}(III)$ ，2 價的  $\text{Fe}(II)$  或 3 價的  $\text{Fe}(III)$  為佳。就銠而言，係以 0 價的  $\text{Rh}(0)$  或 1 價的  $\text{Rh}(I)$  為佳。就釕而言，係以 0 價的  $\text{Ru}(0)$  或 2 價的  $\text{Ru}(II)$  為佳。就銱而言，可列舉 0 價的  $\text{Ir}(0)$ 、1 價的  $\text{Ir}(I)$ 、2 價的  $\text{Ir}(II)$ 、3 價的  $\text{Ir}(III)$  以及 4 價的  $\text{Ir}(IV)$ ，係以 3 價的  $\text{Ir}(III)$  為佳。

就  $\text{Cu}(I)$  之鹽而言，可列舉氯化銅 (I)、溴化銅 (I)、碘化銅 (I)、醋酸銅 (I)、四氟硼酸銅、噻吩-2-羧酸銅以及該等水合物以及該等的混合物等。

就  $\text{Cu}(II)$  之鹽而言，可列舉氟化銅 (II)、氯化銅 (II)、溴化銅 (II)、碘化銅 (II)、醋酸銅 (II)、蟻酸銅 (II)、氫氧化銅 (II)、硝酸銅 (II)、碳酸銅 (II)、銅 (II) 乙醯丙酮酸鹽、硼酸銅 (II)、草酸銅 (II)

)、苯二甲酸銅(II)、酒石酸銅(II)、三氟甲磺酸銅(II)、安息香酸銅(II)以及該等水合物以及該等的混合物等。

其中尤其以碘化銅(I)(CuI)為佳。

就Pd(I)之鹽而言,可列舉二溴化二鈀(I)以及其水合物等。

就Pd(II)之鹽而言,可列舉醋酸鈀(II)、丙酸鈀(II)、丁酸鈀(II)、2-甲基丙酸鈀(II)、3-甲基丁酸鈀(II)、2-甲基丁酸鈀(II)、2-乙基丁酸鈀(II)、三甲基乙酸鈀(II)、3,3-二甲基丁酸鈀(II)、2,2,3,3-四甲基丁酸鈀(II)、三氟醋酸鈀(II)、硝酸鈀(II)、氯化鈀(II)、溴化鈀(II)、碘化鈀(II)、鈀(II)乙醯丙酮酸鹽、過氨酸鈀(II)、檸檬酸鈀(II)、草酸鈀(II)、環己烷酪酸鈀(II)、安息香酸鈀(II)、硬脂酸鈀(II)、磺胺鈀(II)、碳酸鈀(II)、硫氰酸鈀(II)、三氟甲磺酸鈀(II)、雙(4-二乙基胺基二硫代苄基)鈀(II)、氰化鈀(II)、氟化鈀(II)、硼化鈀(II)、硼酸鈀(II)、次亞磷酸鈀(II)、硫酸銨鈀(II)、氫氧化鈀(II)、環戊二烯基鈀(II)以及該等水合物以及該等的混合物等。其中尤其以醋酸鈀(II)( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )、丙酸鈀(II)( $\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )、2-甲基丙酸鈀(II)( $\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ )、三甲基乙酸鈀(II)( $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$ )、氯化鈀(II)( $\text{PdCl}_2$ )、溴化鈀(I)( $\text{Pd}_2\text{Br}_2$ )或氫氧化鈀(II)(Pd

(OH)<sub>2</sub>) 爲佳，特別是以醋酸鈀 (II) ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )、丙酸鈀 (II) ( $\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )、2-甲基丙酸鈀 (II) ( $\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ ) 或三甲基乙酸鈀 ( $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$ ) 爲佳。

就鈷 (II) 之鹽而言，可列舉醋酸鈷 (II)、硝酸鈷 (II)、氯化鈷 (II)、溴化鈷 (II)、碘化鈷 (II)、鈷 (II) 乙醯丙酮酸鹽、過氯酸鈷 (II)、檸檬酸鈷 (II)、草酸鈷 (II)、富馬酸鈷 (II)、葡萄糖酸鈷 (II)、安息香酸鈷 (II)、乳酸鈷 (II)、硬脂酸鈷 (II)、磺胺酸鈷 (II)、碳酸鈷 (II)、硫氰酸鈷 (II)、氟化鈷 (II)、磷酸鈷 (II)、硫酸鈷 (II)、氫氧化鈷 (II)、硫化鈷 (II) 以及該等水合物以及該等的混合物等。其中尤其以醋酸鈷 (II) ( $\text{Co}(\text{OAc})_2$ ) 爲佳。

就鈷 (III) 之鹽而言，可列舉氟化鈷 (III)、氯化鈷 (III)、溴化鈷 (III)、碘化鈷 (III)、鈷 (III) 乙醯丙酮酸鹽、硫酸鈷 (III)、硝酸鈷 (III)、磷酸鈷 (III)、過氯酸鈷 (III)、檸檬酸鈷 (III) 以及該等水合物以及該等的混合物等。

就鐵 (II) 之鹽而言，可列舉氟化鐵 (II)、氯化鐵 (II)、溴化鐵 (II)、碘化鐵 (II)、硫酸鐵 (II)、硝酸鐵 (II)、草酸鐵 (II)、富馬酸鐵 (II)、醋酸鐵 (II)、乳酸鐵 (II)、葡萄糖酸鐵 (II)、安息香酸鐵 (II)、硬脂酸鐵 (II)、鐵 (II) 乙醯丙酮酸鹽、硫化鐵 (II) 以及該等水合物以及該等的混合物等。

就鐵（III）之鹽而言，可列舉氟化鐵（III）、氯化鐵（III）、溴化鐵（III）、碘化鐵（III）、硫酸鐵（III）、磷酸鐵（III）、過氯酸鐵（III）以及該等水合物以及該等的混合物等。

就銻（I）之鹽而言，可列舉氯化銻（I）以及該等水合物以及該等的混合物等。

就釕（II）之鹽而言，可列舉氯化釕（II）以及該等水合物以及該等的混合物等。

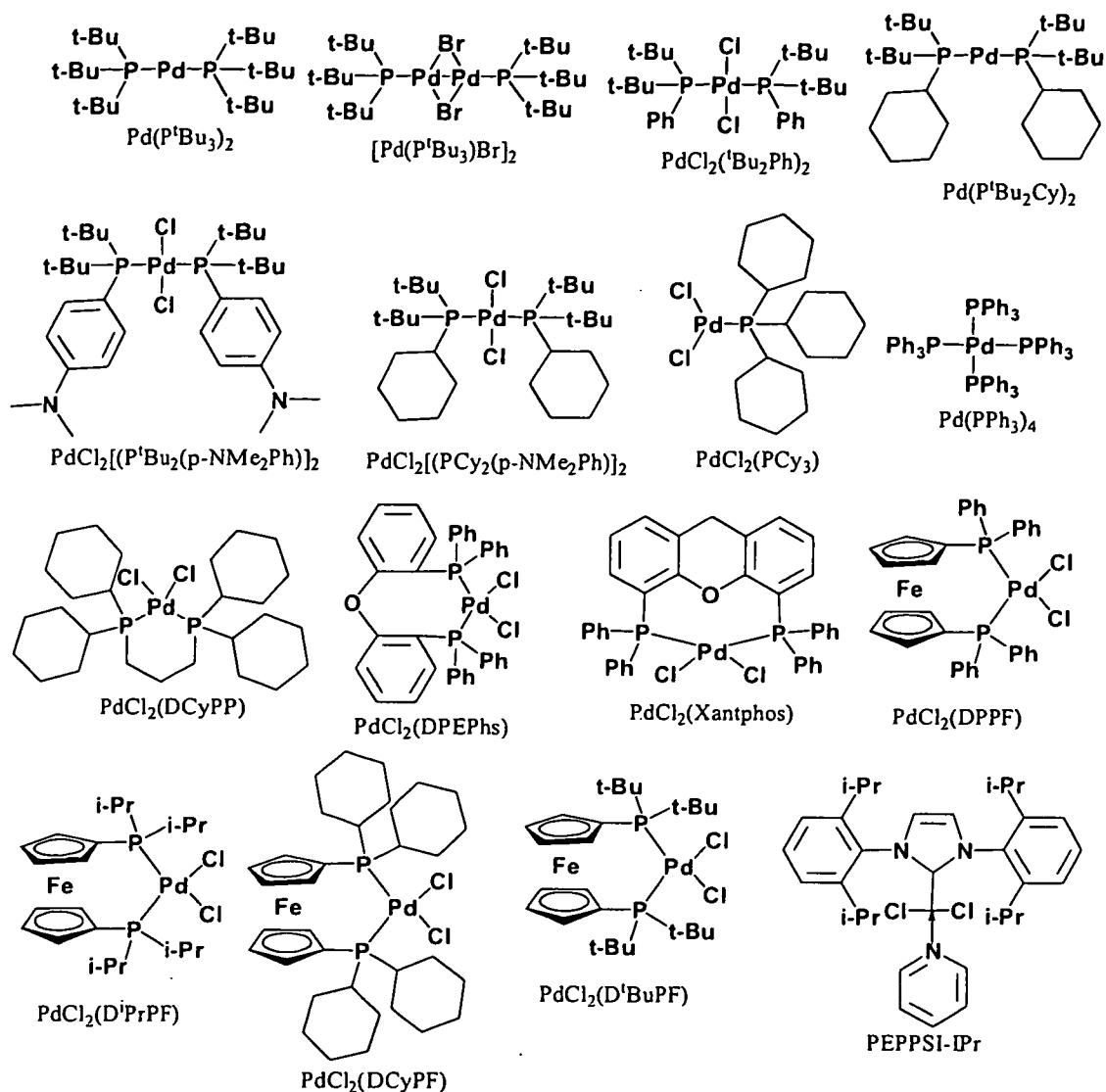
就銻（III）之鹽而言，可列舉氯化銻（III）、溴化銻（III）、醋酸銻（III）、羰基銻（III）、乙醯丙酮銻（III）、六氯銻（III）酸鉀、五氯亞硝基銻（III）鉀、2,4-戊二酮酸銻（III）、五甲基環戊二烯基銻（III）二氯化物二聚物、二氯化（五甲基環戊二烯基）銻（III）二聚物、[（五甲基環戊二烯基）氯化氫銻]二聚物以及該等水合物以及該等的混合物等。

該等過渡金屬化合物亦可以混合物的形式使用。

該等過渡金屬化合物之中，特別適合的金屬種類為鈮。

就該等過渡金屬化合物而言，亦可採用事先與配位子發生配位的化合物。就如此與配位子發生配位而得的過渡金屬化合物而言，可列舉例如以下的過渡金屬化合物。但是，並不受此限定。

【化 1 1】



在本發明之製造方法之中，亦可使過渡金屬化合物與可配位於過渡金屬的配位子一起存在。在反應中，可配位於過渡金屬化合物的配位子存在，藉此能夠使苯基衍生物之苯環與雜環衍生物上之 C-H 鍵結選擇性良好地偶合，可使式 (3) 所表示之化合物之產率提升。就該本發明之製造方法所使用的配位子而言，可列舉羧酸系、鹽胺系、膦系、胍系、硫醚系、磺酸系、1,3-二酮系、希夫鹼系、噁唑啉系、二胺系、烴系、一氧化碳以及碳烯系之配位子等。

。但是，並不受此限定。在配位子中之配位原子，係氮原子、磷原子、氧原子以及硫原子等，配位子包括僅具有 1 處配位原子的單牙配位子與具有 2 處以上的多牙配位子。關於烴系、一氧化碳、碳烯系，係以碳原子為配位原子。該等配位子亦可以鹽的形式使用。

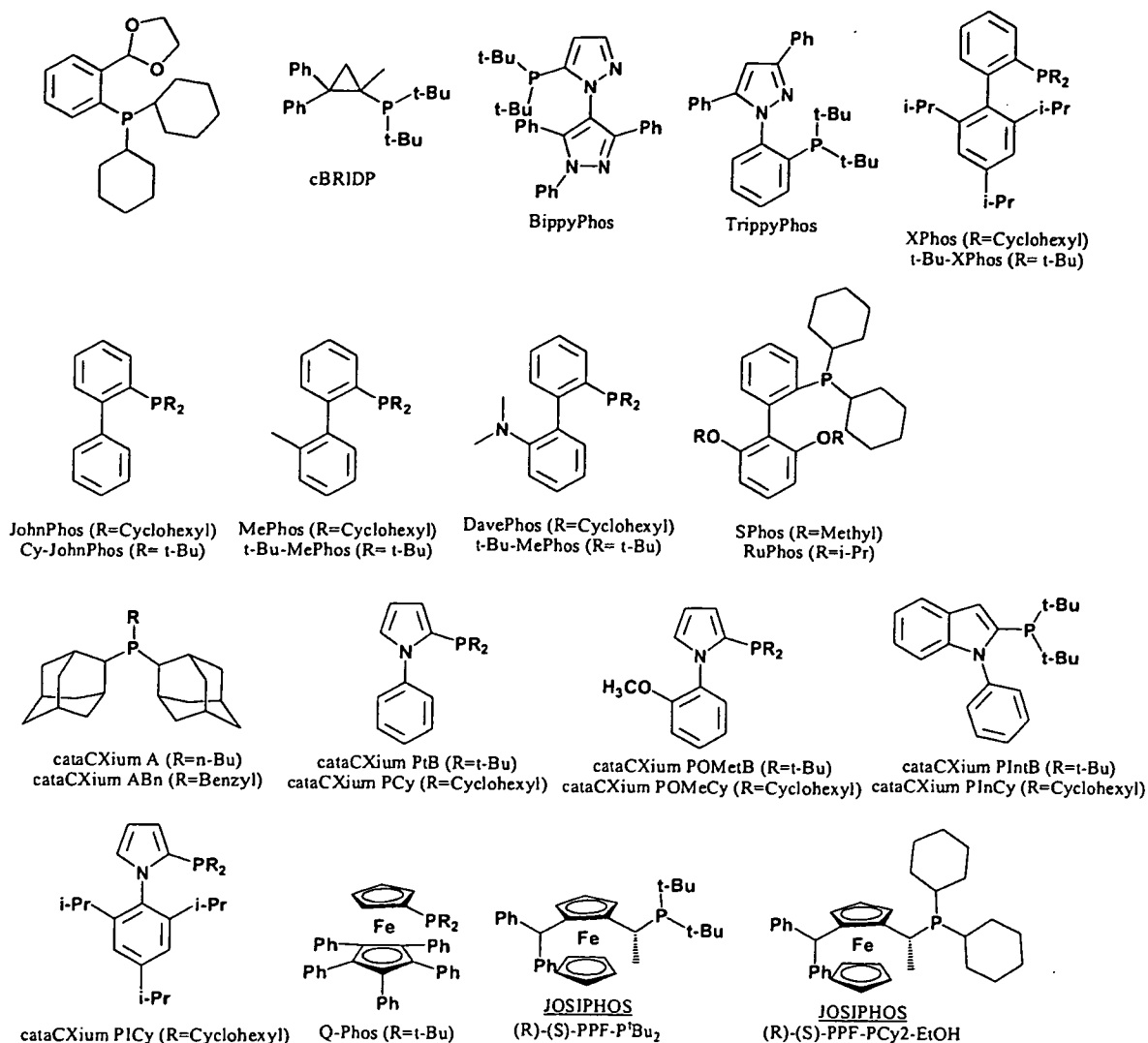
就單牙的配位子而言，可列舉  $PR^5R^6R^7$  所表示之膦系配位子（此處  $R^5$ 、 $R^6$  及  $R^7$ ，係各自獨立，表示  $C_1 \sim C_8$  烷基、 $C_1 \sim C_4$  烷氧基、 $C_3 \sim C_8$  環烷基、苯基、聯苯基、苯氧基、呋喃基。 $C_3 \sim C_8$  環烷基亦可進一步經過  $C_1 \sim C_4$  烷基取代。苯基亦可進一步經過甲基、磺酸或其鹽取代。聯苯基亦可進一步各自獨立地經過  $C_1 \sim C_4$  烷基、 $C_1 \sim C_4$  烷氧基、二甲基胺基取代。）三乙胺以及吡啶等。

就  $PR^5R^6R^7$  所表示之膦系配位子而言，可列舉例如第三丁基二環己基膦、異丁基二環己基膦、（正丁基）二環己基膦、異丙基二環己基膦、（正丙基）二環己基膦、乙基二環己基膦、甲基二環己基膦、環丙基二環己基膦、環丁基二環己基膦、第三丁基二環辛基膦、第三丁基二環庚基膦、第三丁基二環戊基膦、第三丁基二環丁基膦、第三丁基二環丙基膦、三乙基膦、三（正丙基）膦、三（異丙基）膦、三（第三丁基）膦、三（正丁基）膦、三（正辛基）膦、三（環辛基）膦、三（環庚基）膦、三（環己基）膦、三（環戊基）膦、三（環丁基）膦、三（環丙基）膦、二（第三丁基）甲基膦、二（第三丁基）乙基膦、二（第三丁基）正丙基膦、二（第三丁基）異丙基膦、二（

第三丁基) 正丁基膦、二(第三丁基) 異丁基膦、二(第三丁基) 新戊基膦、三苯膦、三(鄰-甲苯甲醯基) 膦、三(米基) 膦、三(苯氧基) 膦、三(2-呋喃基) 膦、三甲氧基膦、三乙氧基膦、三(正丙氧基) 膦、三(異丙氧基) 膦、三(正丁氧基) 膦、三(異丁氧基) 膦、三(第三丁氧基) 膦、二(第三丁基) 環己基膦、二(異丁基) 環己基膦、二(正丁基) 環己基膦、二(異丙基) 環己基膦、二(正丙基) 環己基膦、二乙基環己基膦、二甲基環己基膦、二(第三丁基) 環戊基膦、二(異丁基) 環戊基膦、二(正丁基) 環戊基膦、二(異丙基) 環戊基膦、二(正丙基) 環戊基膦、二乙基環戊基膦、二甲基環戊基膦、二(第三丁基) 環辛基膦、二(第三丁基) 環庚基膦、二(第三丁基) 環戊基膦、二(第三丁基) 環丁基膦、二(第三丁基) 環丙基膦、二甲基苯基膦、二乙基苯基膦、二(正丙基) 苯基膦、二(異丙基) 苯基膦、二(正丁基) 苯基膦、二(異丁基) 苯基膦、二(第三丁基) 苯基膦、二環辛基苯基膦、二環庚基苯基膦、二環己基苯基膦、二環戊基苯基膦、二環丁基苯基膦、二環丙基苯基膦、二環己基-(對-甲苯甲醯基)-膦、二環己基-(鄰-甲苯甲醯基) 膦、二環己基-(對-甲苯甲醯基) 膦、二環己基-(2,4,6-三甲基苯基) 膦、甲基二苯膦、乙基二苯膦、(正丙基) 二苯膦、異丙基二苯膦、(正丁基) 二苯膦、異丁基二苯膦、(第三丁基) 二苯膦、環辛基二苯膦、環庚基二苯膦、環己基二苯膦、環戊基二苯膦、環丁基二苯膦、

環丙基二苯膦、雙（對-磺酸酯苯基）苯基膦鉀、cBRIDP、BippyPhos、TrippyPhos、XPhos（2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯）、t-Bu-XPhos、Johnhos、Cy-JohnPhos、MePhOs、t-Bu-MePhos、DavePhos、t-Bu-DavePhos、SPhos、RuPhOs（2-二環己基膦-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯）、cataCXium A、cataCXium ABn、cataCXium PtB、cataCXium PCy、cataCXium POMetB、cataCXium POMeCy、cataCXium PIntB、cataCXium PInCy、cataCXium PICy、Q-Phos、JOSIPHOS 等以及該等的混合物。

【化 1 2】

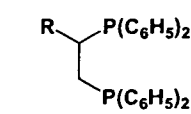


就雙牙的配位子而言，可列舉 2,2'-雙吡啶基、4,4'-  
 (第三丁基)聯吡啶基、啡咯啉、2,2'-雙嘧啶基、1,4-二  
 氮雜雙環[2,2,2]辛烷、2-(二甲基胺基)乙醇、四甲基乙  
 烯二胺、N,N-二甲基乙烯二胺、N,N'-二甲基乙烯二胺、  
 2-胺基甲基吡啶、(NE)-N-(吡啶-2-基次甲基)苯胺、  
 1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵、1,1'-雙(第三丁基)二茂鐵、  
 二苯膦甲烷、1,2-雙(二苯膦)乙烷、1,3-雙(二苯膦)  
 丙烷、1,5-雙(二苯膦)戊烷、1,2-雙[二(五氟苯基膦)]  
 乙烷、1,2-雙(二環己基膦)乙烷、1,3-(二環己基膦)

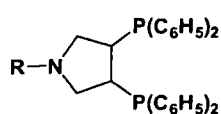
丙烷、1,2-雙（二第三丁基膦）乙烷、1,3-雙（二第三丁基膦）丙烷、1,2-雙（二苯膦）苯、1,5-環辛二烯、BINAP、BIPHEMP、PROPHOS、DIOP、DEGUPHOS、DIPAMP、DuPHOS、NORPHOS、PNNP、SKEWPHOS、BPPFA、SEGPHOS、CHIRAPHOS、DPEphos、Xantphos 等以及該等的混合物。

【化 13】

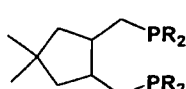
DPEphos



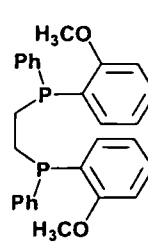
PROPHOS  
PROPHOS(R=CH<sub>3</sub>)  
BENZPHOS(R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>)  
CyCPHOS(R=C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)



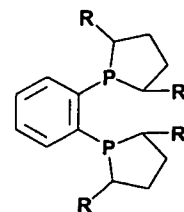
DEGUPHOS



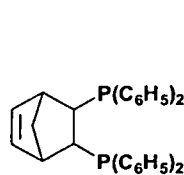
DIOP  
DIOP(R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)  
CyDIOP(R=C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)



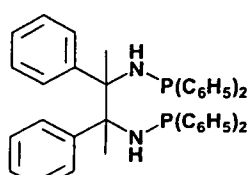
DIPAMP



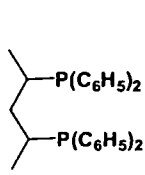
DuPHOS  
Me-DuPHOS(R=CH<sub>3</sub>)  
Et-DuPHOS(R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)  
i-Pr-DuPHOS(R=i-Pr)



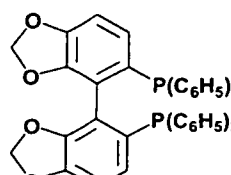
NORPHOS



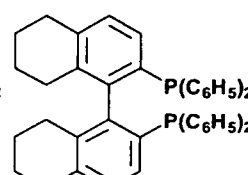
PNNP



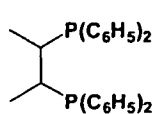
SKEWPHOS



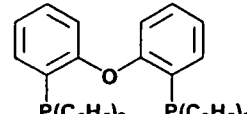
SEGPHOS



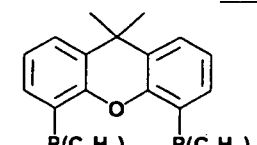
H<sub>8</sub>-BINAP



CHIRAPHOS



DPEphos



Xantphos

就 BINAP 而言，亦含 BINAP 的衍生物，其具體例可列舉 2,2'-雙（二苯膦）-1,1'-聯萘、2,2'-雙（二-對-甲苯基膦）-1,1'-聯萘、2,2'-雙（二-對-第三丁基苯基膦）-1,1'-聯萘、2,2'-雙（二-間-甲苯基膦）-1,1'-聯萘、2,2'-雙（二-3,5-二甲基苯基膦）-1,1'-聯萘、2,2'-雙（二-對-甲氧苯基膦）-1,1'-聯萘、2,2'-雙（二環戊基膦）-1,1'-聯萘、2,2'-雙（二環己基膦）-1,1'-聯萘、2-二（β-萘）膦-

2'-二苯膦-1,1'-聯萘以及 2-二苯膦-2'-二 (P 對-三氟甲基苯基) 膦-1,1'-聯萘等。

就 BIPHEMP 而言，亦含 BIPHEMP 的衍生物，其具體例可列舉 2,2'-二甲基-6,6'-雙 (二苯膦-1,1'-聯苯、2,2'-二甲基-6,6'-雙 (二環己基膦)-1,1'-聯苯、2,2'-二甲基-4,4'-雙 (二甲基胺基)-6,6'-雙 (二苯膦)-1,1'-聯苯、2,2',4,4'-四甲基-6,6'-雙 (二苯膦)-1,1'-聯苯、2,2'-二甲氧基-6,6'-雙 (二苯膦)-1,1'-聯苯、2,2',3,3'-二甲氧基-6,6'-雙 (二苯膦)-1,1'-聯苯、2,2',4,4'-四甲基-3,3'-二甲氧基-6,6'-雙 (二苯膦)-1,1'-聯苯、2,2'-二甲基-6,6'-雙 (二-對-甲苯基膦)-1,1'-聯苯、2,2'-二甲基-6,6'-雙 (二-對-第三丁基苯基膦)-1,1'-聯苯以及 2,2',4,4'-四甲基-3,3'-二甲氧基-6,6'-雙 (二-對-甲氧苯基膦)-1,1'-聯苯等。

本發明之反應所使用的配位子，亦可以鹽的形式使用，就如此的鹽而言，可列舉例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽以及四氟硼酸鹽等。

在使用鈀觸媒的情況，就配位子而言，係以膦系配位子為佳。其中尤其以  $PR^5R^6R^7$  所表示之膦系配位子為佳。具體而言，三 (第三丁基) 膦、三 (環己基) 膦、第三丁基二環己基膦、二 (第三丁基) 環己基膦、二 (第三丁基) 甲基膦、2-二環己基膦-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯、2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯或該等之鹽為佳，進一步以三 (第三丁基) 膦、二 (第三丁基) 環己基膦

或該等之鹽為佳，特別是以二（第三丁基）環己基磷或其鹽為佳。

事先使配位子發生配位的情況，亦可使適合的配位子配位於鈮而使用。

配位子亦可以混合物的形式使用。另外，亦可事先使配位子配位於過渡金屬化合物而使用。另外，本發明之反應所使用的配位子，亦可依照情況而不使用。

本發明之製造方法，亦可將過渡金屬化合物與鹼一起併用。藉由併用鹼，可使式（3）所表示之化合物之產率提升。如此的本發明之製造方法所使用的鹼，係並未特別受到限定，而其中尤其以氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氟化鉀、氟化銨、磷酸三鉀、醋酸鈉、醋酸鉀等、 $C_1 \sim C_6$ 之烷基氧化物之金屬鹽（鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽）、 $C_1 \sim C_6$ 之烷基陰離子之金屬鹽（鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽）、四（ $C_1 \sim C_4$ 之烷基）銨鹽（氟鹽、氯鹽、溴鹽）、二異丙基乙胺、三丁胺、N-甲基嗎福啉、二氮雜雙環十一烯、二氮雜雙環辛烷或咪唑等為佳。

就本發明之製造方法所使用的鹼所指的「 $C_1 \sim C_6$ 之烷基氧化物之金屬鹽（鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽）」其中之「 $C_1 \sim C_6$ 之烷基氧化物」而言，可列舉甲基氧化物、乙基氧化物、正丙基氧化物、異丙基氧化物、正丁基氧化物、異丁基氧化物、第三丁基氧化物、正戊基氧化物、異戊基氧化物、新戊基氧化物、1-甲基丙基氧化物、正己基氧化

物、異己基氧化物、1,1-二甲基丁基氧化物、2,2-二甲基丁基氧化物以及3,3-二甲基丁基氧化物等。另外，亦可使用該等的混合物。

就本發明之反應所使用的鹼所指的「 $C_1 \sim C_6$ 之烷基陰離子之金屬鹽（鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽）」其中之「 $C_1 \sim C_6$ 之烷基陰離子」而言，可列舉甲基陰離子、乙基陰離子、正丙基陰離子、異丙基陰離子、正丁基陰離子、異丁基陰離子、第三丁基陰離子、正戊基陰離子、異戊基陰離子、新戊基陰離子、1-甲基丙基陰離子、正己基陰離子、異己基陰離子、1,1-二甲基丁基陰離子、2,2-二甲基丁基陰離子以及3,3-二甲基丁基陰離子等。另外，亦可使用該等之混合物。

在使用鈹觸媒的情況，就鹼而言，係以碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸鈉或氟化四正丁基銨為佳，特別是以碳酸鉀或碳酸鈉為佳。

在使用銅觸媒的情況下適合的鹼為磷酸鉀，在使用鈷觸媒的情況下適合的鹼為氟化鈉。

本發明之反應所使用的鹼，亦可依照情況而不使用。

本發明之製造方法，亦可將過渡金屬化合物與使過渡金屬還原的還原劑一起併用。可列舉例如鋅等。

在本反應之製造方法中，亦可添加銀鹽。藉由添加銀鹽，可使式（3）所表示之化合物產率進一步提升。就該銀鹽而言，可列舉例如碳酸銀等。

在本反應之製造方法中，亦可添加 $C_1 \sim C_{12}$ 之羧酸或

其鹽。藉由添加  $C_1 \sim C_{12}$  之羧酸或其鹽，可使式 (3) 所表示之化合物之產率及/或反應速度進一步提升。該等  $C_1 \sim C_{12}$  之羧酸或其鹽亦可使用混合物。 $C_1 \sim C_{12}$  之羧酸，羧基之碳包含在內碳數為 1~12 個，亦可含鹵素原子、氧代基、醚鍵。可列舉例如蟻酸、醋酸、丙酸、丁酸、2-甲基丙酸、戊酸、3-甲基丁酸、2-甲基丁酸、三甲基乙酸、3,3-二甲基丁酸、2-甲基戊酸、2-甲基己酸、2-甲基庚酸、戊烷羧酸、己酸、4-甲基戊酸、3,3-二甲基丁酸、2-乙基丁酸、2-甲基戊酸、3-甲基戊酸、2,2-二甲基丁酸、2,3-二甲基丁酸、庚酸、2-甲基己酸、3-甲基己酸、4-甲基己酸、5-甲基己酸、2,2-二甲基戊酸、2,3,3-三甲基丁酸、辛酸、2-丙基戊酸、2-乙基己酸、2-甲基庚酸、3-甲基庚酸、4-甲基庚酸、6-甲基庚酸、2,2-二甲基庚酸、3-甲基庚酸、2,2-二乙基丁酸、2,2,4-三甲基戊酸、2-甲基辛酸、2-甲基十一烷酸、2-甲基壬烯酸、 $\alpha$ -甲基桂皮酸、環丙基醋酸、3-環丙基丙酸、環丁基醋酸、環戊基醋酸、環己基醋酸、環戊基丙酸、(2-甲基環戊基)醋酸、環戊烷羧酸、3-氧代環戊烷羧酸、環丙烷羧酸、環丁烷羧酸、環己烷羧酸、環庚烷羧酸、1-甲基環丙烷羧酸、2-甲基環丙烷羧酸、2,2-二甲基環丙烷羧酸、2,2,3,3-四甲基環丙烷羧酸、2-辛基-環丙烷羧酸、1-(4-甲基苯基)-1-環丙烷羧酸、2-對-甲苯甲醯基-環丙烷羧酸、1-(2-氟苯基)-環丙烷羧酸、1-(3-氟苯基)-環丙烷羧酸、1-(4-氟苯基)-環丙烷羧酸、1-(4-氯苯基)-環丙烷羧酸、1-(3-氯苯基)-環丙

烷羧酸、2-(4-氯苯基)-環丙烷羧酸、1-(2,4-二氯苯基)-環丙烷羧酸、1-(3,4-二氯苯基)-環丙烷羧酸、2-氟-2-苯環丙烷羧酸、1-(4-甲氧苯基)-環丙烷羧酸、2-(4-(第三丁基)苯基)-環丙烷羧酸、2,2-二氟環丙烷羧酸、2,2-二氯環丙烷羧酸、2-氯-2-氟環丙烷羧酸、1-三氟甲基環丙烷羧酸、2,2-二氯-1-甲基環丙烷羧酸、環丙烷-1,1-二羧酸、2,2'-氧基二醋酸、1,2-二甲基-環丙烷二羧酸、4-甲基環丁烷羧酸、4-乙基環丙烷羧酸、3-甲氧基環丁烷羧酸、3-氯環丁烷羧酸、4-氯丁烷羧酸、3-氧代-環丁烷羧酸、3,3-二甲基環丁烷羧酸、1-甲基環戊烷羧酸、3-環戊烯羧酸、1-甲基環戊烷羧酸、1-甲基環己烷羧酸、4-甲基環己烷羧酸、2-甲基環己烷羧酸、3-甲基環己烷羧酸、環辛烷羧酸、螺[2.2]戊烷-1-羧酸、螺[2.3]己烷-1-羧酸、雙環[4.1.0]庚烷-7-羧酸、三環[3.2.1.0\*2,4\*]辛烷-3-羧酸、雙環[6.1.0]壬烯-9-羧酸、雙環[2.2.1]庚烷-1-羧酸、雙環[2.2.1]庚烷-2-羧酸、7,7-二甲基三環[2.2.1.0(2,6)]庚烷-1-羧酸、5-降莰烯-2-羧酸、降莰烷-2-羧酸、1-金剛烷羧酸、3-甲基-金剛烷-1-羧酸、3-氯-金剛烷-1-羧酸、3,5-二甲基-金剛烷-1-羧酸、3-乙基-金剛烷-1-羧酸、3-氯金剛烷-1-羧酸、3,5,7-三甲基-金剛烷-1-羧酸、3-溴金剛烷-1-羧酸、5-溴-3-甲基-金剛烷-1-羧酸、5-溴-3-乙基-金剛烷-1-羧酸、四氫呋喃-2-羧酸、四氫呋喃-3-羧酸、四氫吡喃-4-羧酸、四氫吡喃-3-羧酸、甲氧基醋酸、三氯醋酸、二氯醋酸、氯醋酸、氟醋酸、2-氟-2-甲基丙酸、二氟醋酸、2-

氯丙酸、3-氟丙酸、2-氟丙酸、2-氯丙酸、3-氯丙酸、2-氯丁酸、3-氯丁酸、4-氯丁酸、2-氯-2-甲基丙酸、3-氯-2,2-二甲基丙酸、5-氯戊酸、2-氯-3-甲基丁酸、二氯醋酸、1-氯-1-氯醋酸、2,2-二氟丙酸、2,2-二氟丁酸、2,2-二氯丙酸、2,3-二氯丙酸、氯二氟醋酸、三氟醋酸、3,3,3-三氟丙酸、2-甲基-4,4,4-三氟丁酸、4,4,4-三氟丁酸、2,2,3,3-四氟丙酸以及2,3,3,3-四氟丙酸等。但是，並不受此限定。

就  $C_1 \sim C_{12}$  之羧酸而言，係以羧基之  $\alpha$  位碳原子並非芳香環上的碳原子的羧酸為佳，可含鹵素原子及醚鍵的羧酸為較佳。可列舉例如醋酸、丙酸、2-甲基丙酸、2-乙基丁酸、三甲基乙酸、環丙酸、2,2,3,3-四甲基環丙酸、環戊酸、1-金剛烷羧酸、2-氯-2-甲基丙酸、四氫呋喃-2-羧酸、2,2'-氧基二醋酸以及環丙烷-1,1-二羧酸等。

其中尤其以羧基數目為一個的羧酸為佳。可列舉例如醋酸、丙酸、2-甲基丙酸、2-乙基丁酸、三甲基乙酸、環丙酸、2,2,3,3-四甲基環丙酸、環戊酸、1-金剛烷羧酸、2-氯-2-甲基丙酸以及四氫呋喃-2-羧酸等。

進一步而言，係以鍵結於羧基之  $\alpha$  位碳原子的氫原子數為 0 或 1 的羧酸為較佳。可列舉例如 2-甲基丙酸、2-乙基丁酸、三甲基乙酸、環丙酸、2,2,3,3-四甲基環丙酸、環戊酸、1-金剛烷羧酸、2-氯-2-甲基丙酸以及四氫呋喃-2-羧酸等。

特別是以羧基以外之處僅由碳原子以及氫原子構成的

羧酸為較佳。可列舉例如 2-甲基丙酸、2-乙基丁酸、三甲基乙酸、環丙酸、2,2,3,3-四甲基環丙酸、環戊酸以及 1-金剛烷羧酸等。

尤其特別以碳數為 1~8 之羧酸為佳，碳數為 1~6 之羧酸為較佳。可列舉例如 2-甲基丙酸、2-乙基丁酸、三甲基乙酸、環丙酸以及環戊酸等。更特別是以 2-甲基丙酸或三甲基乙酸為佳。

本發明之反應所使用的  $C_1 \sim C_{12}$  羧酸，亦可以鹽的形式使用。就如此的鹽而言，可列舉例如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等鹼土類金屬鹽；鋁鹽、鐵鹽等金屬鹽、如銨鹽等這樣的無機鹽；第三辛基胺鹽、二苄基胺鹽、嗎福啉鹽、葡萄糖胺鹽、苯基甘胺鹽、基烷基酯鹽、乙烯二胺鹽、N-甲基還原葡萄糖胺鹽、胍鹽、二乙胺鹽、三乙胺鹽、二環己基胺鹽、N,N'-二苄基乙烯二胺鹽、氯普羅卡因鹽、普羅卡因鹽、二乙醇胺鹽、N-苄基苯胺鹽、哌嗪鹽、四甲基銨鹽、參（羥甲基）胺基甲烷鹽等的有機鹽這類的胺鹽。

本發明之反應所使用的  $C_1 \sim C_{12}$  羧酸以及其鹽，通常可作為添加劑使用，而如果能夠容易以過渡金屬化合物之羧酸鹽（例如丙酸鈣（II））的形式取得或製造，則亦可使用過渡金屬化合物之羧酸鹽。

本發明之製造方法，可在廣溫度範圍內實施。一般而言為  $0^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ ，宜為  $0^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ 。另外，反應希望是在常壓之下進行，而亦可在加壓或減壓下進行。反應時間

係 0.1~72 小時，宜為 0.1~48 小時。亦可在空氣中進行反應，而希望是在氫氣、氮氣等對反應沒有不良影響的氣體環境下。另外，在本反應之中，亦可照射微波。

就本發明之製造方法所使用的溶劑而言，可列舉脂肪族烴類（己烷、環己烷、庚烷等）、脂肪族鹵化烴類（二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷等）、芳香族烴類（苯、甲苯、二甲苯、三甲苯、氯苯等）、醚類（二乙醚、二丁醚、二甲氧基乙烷（DME）、環戊基甲基醚（CPME）、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、二噁烷等）、酯類（醋酸乙酯、丙酸乙酯等）、羧酸醯胺類（二甲基甲醯胺（DMF）、二甲基醋醯胺（DMA）、N-甲基吡咯烷酮（NMP）等）、腈類（乙腈、丙腈等）、二甲亞砜（DMSO）以及該等混合溶劑等。

相對於在本發明之製造方法所使用的式（1）之化合物，式（2）之化合物之使用量，係在 1 莫耳%~1000 莫耳%之範圍使用即可。宜為 50 莫耳%~200 莫耳%之範圍，更佳為 80 莫耳%~120 莫耳%之範圍。

本發明之製造方法所使用的過渡金屬化合物、配位子之使用量，係在所使用的式（1）之化合物或式（2）之化合物之 100 莫耳%以下之範圍使用即可。宜為 20 莫耳%以下之範圍。亦可依照情況而不使用配位子。

本發明之製造方法所使用的鹼，其使用量，係在式（1）之化合物或式（2）之化合物的 1000 莫耳%以下之範圍使用即可。宜為 500 莫耳%以下之範圍。

本發明之製造方法所使用的溶劑量，係在式（1）之化合物或式（2）之化合物重量的1000倍以下之重量使用即可。宜為100倍以下。更佳為20倍以下。

本發明之製造方法所使用的式（1）之化合物、式（2）之化合物、過渡金屬化合物、配位子、鹼、 $C_1 \sim C_{12}$ 之羧酸、溶劑，就其添加順序而言為任意的，依照所使用的試藥組合選擇最適合的順序即可。

本發明之製造方法所使用的 $C_1 \sim C_{12}$ 之羧酸，其使用量，係在所使用的過渡金屬化合物之50000莫耳%以下使用即可。宜為5000莫耳%以下，更佳為1000莫耳%以下，特佳為500莫耳%以下。

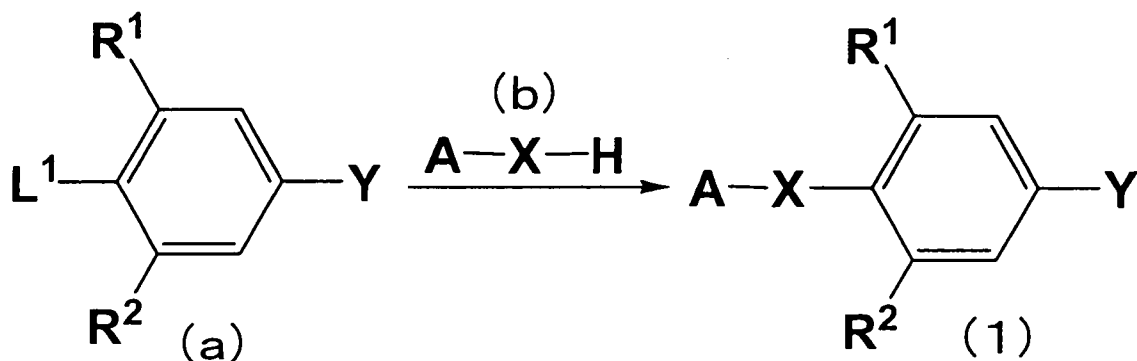
本發明之製造方法所使用的銀鹽，其使用量係式（1）之化合物之500莫耳%以下。宜為200莫耳%以下。

「莫耳%」，係表示將某物質的莫耳數除以關係物質100莫耳所表示之該物質之濃度。

本發明之製造方法所使用的式（1）所表示之化合物，可藉著以下的方法而製造。

#### 合成法（1）

【化 14】



在反應式中，X 係氧原子， $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、A、Y 係與式 (1) 之定義相同。 $\text{L}^1$  係表示脫離基，可列舉鹵素原子、甲烷磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基以及對-甲苯磺醯氧基等。

具體而言，藉著使化合物 (a) 在適當的鹼存在下、適當的溶劑中、適當的溫度條件下與化合物 (b) 發生反應，可製造式 (1) 所表示的化合物。

所使用的溶劑並未特別受到限定，而可列舉例如脂肪族烴類（己烷、環己烷、庚烷等）、脂肪族鹵化烴類（二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷等）、芳香族烴類（苯、甲苯、二甲苯、氯苯、三甲苯等）、醚類（二乙醚、二丁醚、二甲氧基乙烷（DME）、環戊基甲基醚（CPME））、四氫呋喃、二噁烷等）、酯類（醋酸乙酯、丙酸乙酯等）、羧酸鹽胺類（二甲基甲醯胺（DMF）、二甲基醋醯胺（DMA）、N-甲基吡咯烷酮（NMP）等）、腈類（乙腈、丙腈等）、二甲亞砜（DMSO）、水以及該等混合溶劑等。

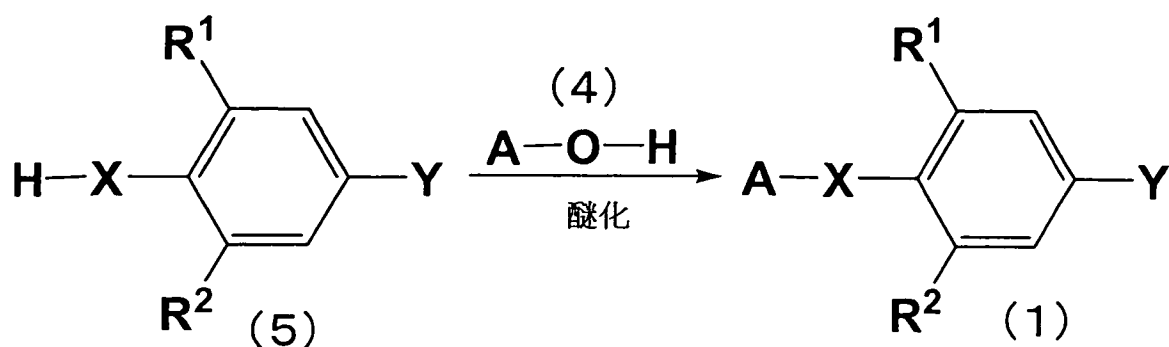
就所使用的鹼而言，可列舉例如氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鉍、

氟化鉀、氟化銨、磷酸三鉀、醋酸鈉、醋酸鉀等、 $C_1 \sim C_6$  之烷基氧化物之金屬鹽（鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽）、 $C_1 \sim C_6$  之烷基陰離子之金屬鹽（鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽）、二異丙基乙胺、三丁胺、N-甲基嗎福啉、二氮雜雙環十一烯、二氮雜雙環辛烷以及咪唑等。

可參考例如本發明之參考例或「Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004: 14, 2547-2550」等而合成。

### 合成法 (2)

【化 15】



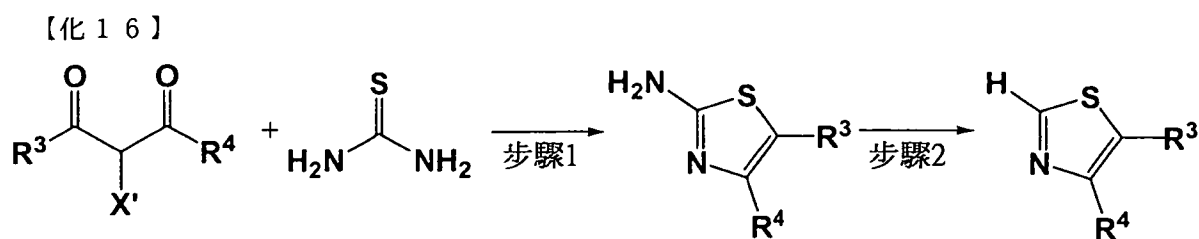
在反應式中，X 係氧原子， $R^1$ 、 $R^2$ 、A、Y 係與式 (1) 之定義相同。此反應可使用光延反應 (Mitsunobu reaction)。可在例如偶氮二羧酸二乙基 (DEAD)、偶氮二羧酸二異丙基 (DIAD)、1,1'- (偶氮二羰基) 二哌啶 (ADDP) 或 1,1'-偶氮雙 (N,N-二甲基甲醯胺) (TMAD) 等的存在下，且三苯膦或三丁基膦等的存在下，於四氫呋喃、二乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二氯甲烷或甲苯等溶劑中，在  $0^\circ\text{C}$  至  $150^\circ\text{C}$  之溫度範圍進行反應。

藉著使用光延反應以及其類似反應「Bull. Chem. Soc. Jpn., 1967 年, 第 40 卷, p.2380」、「Synthesis, 1981 年, P.1」、「Org. React., 1992 年, 第 42 卷, p.335」使其發生

反應，可製造式（1）所表示之化合物。

除了式（1）所表示之化合物之外，其他還可使用現存一般的醚類合成方法進行合成。可參考例如「丸善股份有限公司社團法人日本化學會編第4版實驗化學講座20有機合成II 醇、胺 - p187-205」等一般有機合成化學書籍而合成。

式（2）所表示之化合物之中，B 為噻唑環的化合物，亦有在市面販售的情況，然而可參考例如以下的路徑圖而合成。



在上述反應路徑圖中， $\text{R}^3$  以及  $\text{R}^4$  係與本發明式（2）中之定義相同。

$\text{X}'$  係表示鹵素原子。

步驟1之噻唑環化反應所產生的2-胺基噻唑衍生物，係可參考「Pharmaceutical Chemistry Journal, 2007年，第41卷，p. 105-108」、「Pharmaceutical Chemistry Journal, 2001年，第35卷，p. 96-98」、「國際公開第2005/075435號小冊子」、「國際公開第2005/026137號小冊子」等而合成。步驟2之反應可參考「Journal of Heterocyclic Chemistry, 1985年，第22卷，p. 1621-1630」、「Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions1: Organic and Bio-Organic Chemistry, 1982

年，第 1 卷，p. 159-164」，「Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008 年，第 18 卷，p. 6231-6235」實施。其他還可參考例如「國際公開第 2002/051849 號小冊子」、「國際公開第 2001/062250 號小冊子」，而合成式 (2) 所表示之噻唑衍生物。

式 (2) 所表示之化合物之中，B 為吡啶環的化合物，已有各種市售物品可購得，同時已有文獻報告出許多合成法，可藉由利用該等技術而合成。

式 (2) 所表示之化合物之中，B 為異噁唑環、異噻唑環〔式 (2) 中，W 為氧原子或硫原子〕，亦有在市面販售的情況，然而可參考例如「Tetrahedron Letters, 1968 年，p.5209-5213」、「Synthesis, 1970 年，p. 344-350」、「Angewandte Chemie, 1967 年，第 79 卷，p.471-472」、「Chemische Berichte, 1973 年，第 106 卷，p.3291-3311」記載之方法進行合成。

#### [實施例]

於以下藉由實施例等對本發明作具體地說明。但是，本發明之範圍，在任何意義方面，皆不受到該等實施例所限制。

在本實施例之中，分析、精製，係使用以下機器等。

TLC: E. Merck silica gel 60 F<sub>254</sub> (0.25mm)

Flash column chromatography: Biotage Flash, Si40

Preparative thin-layer chromatography(PTLC): Merck

silica gel 60 F<sub>254</sub> (1mm)

Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (LC/MS)

Analytical System : SHIMAZU LCMS-2010A

Software : LCMS Solution

Experimental Condition :

管柱 : Phenomenex Gemini 3 $\mu$ m 4.6mm $\times$ 30mm

流速 : 1.2mL/min

測定溫度 : 40 $^{\circ}$ C

ASolv : 5%MeCN / 95%H<sub>2</sub>O+0.05%TFA

Bsolv : 95%MeCN / 5%H<sub>2</sub>O+0.05%TFA

MS-mode : ESI+

ESI Voltage : 4.5KV

Source Temp : 130 $^{\circ}$ C

Desolvation Temp : 320 $^{\circ}$ C

【表 8】

|   | Time<br>[min] | A<br>[%] | B<br>[%] | Flow<br>[ml/min] |
|---|---------------|----------|----------|------------------|
| 1 | 0.01          | 95       | 5        | 1.2              |
| 2 | 0.3           | 60       | 40       | 1.2              |
| 3 | 2.3           | 0        | 100      | 1.2              |
| 4 | 3.8           | 0        | 100      | 1.2              |
| 5 | 4.0           | 95       | 5        | 1.2              |
| 6 | 4.5           | 95       | 5        | 0                |

採用雙管柱方式

Nuclear magnetic resonance ( NMR ) : JEOL JNM-AL400 ( <sup>1</sup>H 400MHz ) 且 <sup>1</sup>H-NMR 之位移值係以 ppm 表示，並以四甲基矽烷之位移值 (  $\delta$  0.0ppm ) 為基準而表示。

數據資料係以下述簡稱表示。

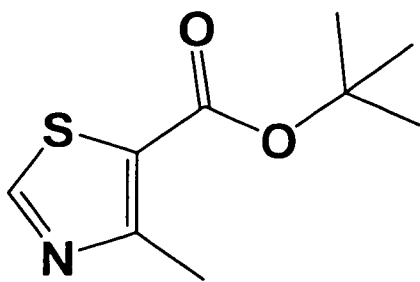
s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad signal)。

另外，在參考例以及實施例的  $^1\text{H-NMR}$  之中，亦有羧酸中之質子訊號，無法藉由溶劑等測定條件確認的情況。

#### [參考例 1]

#### 4-甲基噻唑-5-羧酸第三丁酯的合成

【化 1 7】



將 4-甲基-5-噻唑羧酸 (1.36 g, 9.48 mmol) 與亞硫醯氯 (28.7 mL) 的混合物於 80℃ 攪拌 1 小時。將反應液減壓濃縮，除去亞硫醯氯，將所得之粗製物減壓乾燥。於此粗製物的二氯甲烷 (568 mL) 溶液加入第三丁醇 (2.84 mL) 與吡啶 (16.9 mL)，於 60℃ 攪拌整夜。在反應結束後，將反應液減壓濃縮，在所得之粗製物加入飽和碳酸鈉水溶液與醋酸乙酯，將醋酸乙酯分離後，進一步在飽和碳酸氫鈉水溶液加入醋酸乙酯，並萃取。將加在一起的有機相以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。濾除硫酸鎂之後，將溶劑減壓濃縮，將所得之粗製物以二氧化矽凝膠層析 (己烷/醋酸乙酯 = 85/15) 精製，得到標題

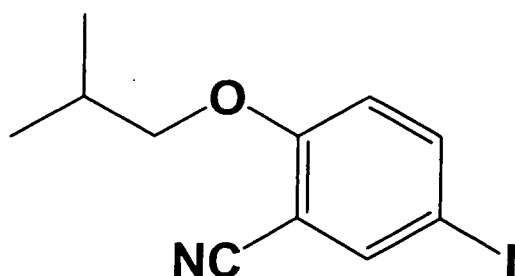
化合物 ( 964mg ) 。 產率 51% 。

$^1\text{H-NMR}$  ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8.72 ( s, 1H ) , 2.74 ( s, 3H ) , 1.58 ( s, 9H ) 。

[ 參考例 2 ]

5-碘-2-異丁氧基苯甲腈的合成

【化 18】



將 2-甲基-1-丙醇 ( 0.56mL, 6.06mmol ) 之 N,N-二甲基甲醯胺 ( 10mL ) 溶液冷卻至 0℃ , 一點一點地加入氫化鈉 ( 242mg, 60% suspension in mineral oil, 6.06mmol ) 。 將懸浮的反應液於 0℃ 攪拌 5 分鐘之後, 使溫度上昇至 23℃ 之後, 在室溫攪拌 10 分鐘, 再冷卻至 0℃ 。 於反應液加入 2-氟-5-碘苯甲腈 ( 1.0g, 4.04mmol ) , 使反應液溫度上昇至室溫, 攪拌 1.5 小時。反應結束後, 在反應液加水 ( 20mL ) , 以醋酸乙酯 ( 3×30mL ) 萃取。將有機相加在一起, 以飽和食鹽水 ( 3×30mL ) 洗淨後, 以無水硫酸鎂乾燥。濾除硫酸鎂之後, 將溶劑減壓濃縮, 將所得到之粗製物以二氧化矽凝膠層析 ( 己烷/醋酸乙酯 = 98/2 ) 精製, 得到標題化合物 ( 950mg ) 。 產率 78% 。

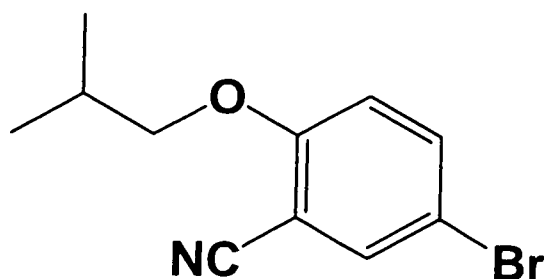
$^1\text{H-NMR}$  ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.81 ( d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H

), 7.76 ( dd,  $J = 8.8\text{ Hz}, 2.2\text{ Hz}$ , 1H ), 6.72 ( d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 1H ), 3.80 ( d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ , 2H ), 2.21-2.11 ( m, 1H ), 1.06 ( d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 6H ) 。

[參考例 3]

5-溴-2-異丁氧基苯甲腈的合成

【化 19】



將 氫 化 鈉 ( 1.64g, 60% suspension in mineral oil, 37.5mmol ) 之 N,N-二 甲 基 甲 醯 胺 ( 50mL ) 懸 浮 液 冷 卻 至 0℃ 之 後 , 逐 漸 地 加 入 2- 甲 基 -1- 丙 醇 ( 3.47mL, 37.5mmol ) 。 將 反 應 液 在 室 溫 攪 拌 20 分 鐘 。 再 度 使 反 應 液 冷 卻 至 0℃ , 逐 漸 地 加 入 2- 氟 -5- 溴 苯 甲 腈 ( 5.00g, 25.0mmol ) 之 後 , 將 反 應 液 在 室 溫 攪 拌 15 小 時 。 反 應 結 束 後 加 水 ( 100mL ) , 以 醋 酸 乙 酯 ( 3×100mL ) 萃 取 。 將 有 機 相 加 在 一 起 , 以 飽 和 食 鹽 水 ( 2×50mL ) 洗 淨 後 , 以 無 水 硫 酸 鈉 乾 燥 。 濾 除 硫 酸 鈉 之 後 , 將 溶 劑 減 壓 濃 縮 , 將 所 得 到 之 粗 製 物 以 二 氧 化 矽 凝 膠 層 析 ( 己 烷 / 醋 酸 乙 酯 = 9/1 ) 精 製 , 得 到 標 題 化 合 物 ( 6.04g ) 。 產 率 95% 。

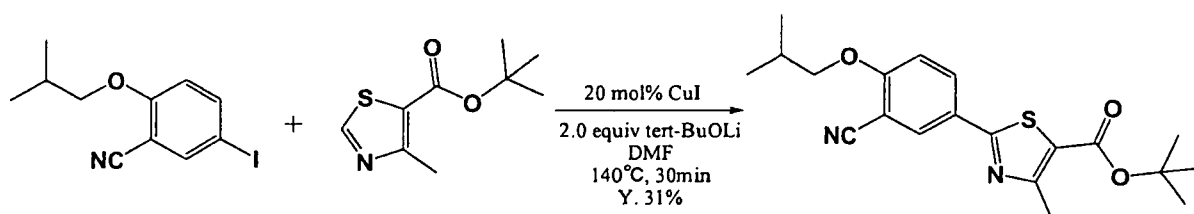
$^1\text{H-NMR}$  ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.65 ( d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ , 1H ) , 7.60 ( d,  $J = 9.0\text{ Hz}, 2.4\text{ Hz}$ , 1H ) , 6.84 ( d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 1H

) , 3.81 ( d,  $J = 6$ , 6Hz, 2H ) , 2.22-2.12 ( m, 1H ) , 1.06 ( d,  $J = 6.6$ Hz, 6H ) 。

### [實施例 1]

2- ( 3-氰基-4-異丁氧苯基 ) -4-甲基噻唑-5-羧酸第三丁酯的合成

#### [化 20]



於反應容器加入參考例 1 所得到之 4-甲基噻唑-5-羧酸第三丁酯 ( 49.8mg, 0.25mmol ) 、參考例 2 所得到之 5-碘-2-異丁氧基苯甲腈 ( 112.9mg, 0.375mmol ) 以及無水 N,N-二甲基甲醯胺 ( 1.25mL ) 。在氮環境下，加入第三丁氧基鋰 ( 40.0mg, 0.5mmol ) 與碘化銅 ( I ) ( 9.5mg, 0.05mmol ) 之後，加熱至 140°C，攪拌 30 分鐘。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，在反應液加水，以醋酸乙酯萃取。將加在一起的有機相以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。濾除硫酸鎂之後，將有機溶劑減壓濃縮，將所得到之粗製物以薄層二氧化矽凝膠層析 ( 己烷/醋酸乙酯 = 4/1 ) 精製，得到標題化合物 ( 29.2mg ) 。產率 31%。

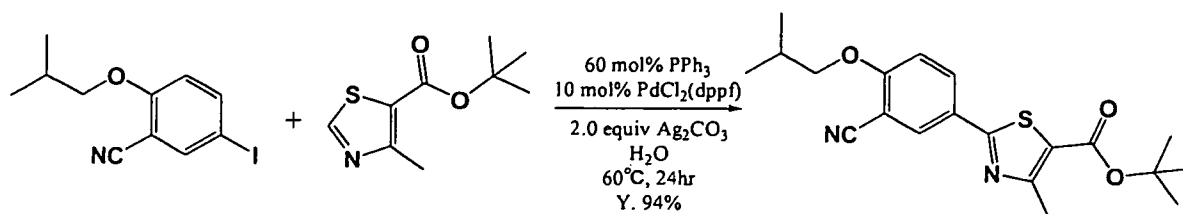
$^1\text{H-NMR}$  ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8.16 ( d,  $J = 2.4$ Hz, 1H ) , 8.08 ( dd,  $J = 8.8$ Hz, 2.4Hz, 1H ) , 7.00 ( d,  $J = 8.8$ Hz, 1H ) , 3.89 ( d,  $J = 6.8$ Hz, 2H ) , 2.73 ( s, 3H ) , 2.24-2.16

( m, 1H ) , 1.59 ( s, 9H ) , 1.09 ( d, J = 6.8 Hz, 6H ) 。

## [實施例 2]

2- ( 3-氰基-4-異丁氧苯基 ) -4-甲基噻唑-5-羧酸第三丁酯的合成

【化 2 1】



於反應容器加入參考例 1 所得到之 4-甲基噻唑-5-羧酸第三丁酯 ( 49.8mg, 0.25mmol ) 、參考例 2 所得到之 5-碘-2-異丁氧基苯甲腈 ( 112.9mg, 0.375mmol ) 以及水 ( 0.5mL ) 。在氮環境下，加入氯化鈹 ( II ) 2 配位的 1,1'-雙 ( 二苯膦 ) 二茂鐵錯合物 [ PdCl<sub>2</sub> ( dppf ) ] ( 20.7mg, 0.025mmol ) 、三苯膦 ( 39.3mg, 0.15mol ) 與碳酸銀 ( 138.4mg, 0.5mmol ) 之後，加熱至 60°C，攪拌 24 小時。反應結束後，將反應液冷卻至室溫，在反應液加入醋酸乙酯 ( 2.5mL )，將不溶物過濾，以醋酸乙酯洗淨。將濾液以醋酸乙酯萃取兩次。將加在一起的有機相以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。濾除硫酸鎂之後，將有機溶劑減壓濃縮，將所得到之粗製物以薄層二氧化矽凝膠層析 ( 己烷 / 醋酸乙酯 = 3/1 ) 精製，得到標題化合物 ( 87.6mg ) 。產率 94% 。

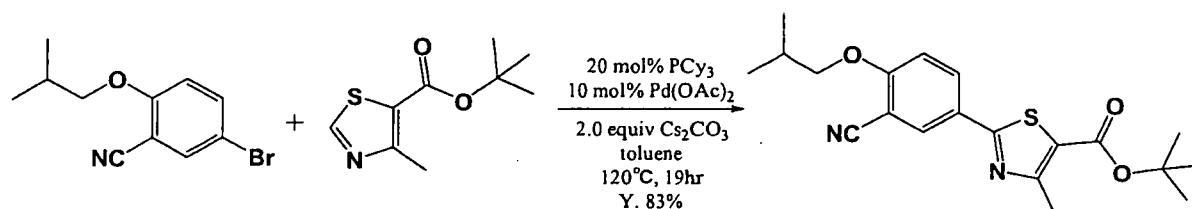
<sup>1</sup>H-NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 8.16 ( d, J = 2.4Hz, 1H

), 8.08 (dd,  $J = 8.8\text{ Hz}, 2.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.00 (d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ , 1H), 3.89 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 2H), 2.73 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.09 (d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 6H)。

### [實施例 3]

2-(3-氰基-4-異丁氧苯基)-4-甲基噻唑-5-羧酸第三丁酯的合成

【化 2 2】



於試管型反應容器 (50 mL) 加入參考例 1 所得到之 4-甲基噻唑-5-羧酸第三丁酯 (598 mg, 3.0 mmol)、參考例 3 所得到之 5-溴-2-異丁氧基苯甲腈 (762 mg, 3.0 mmol)、醋酸鈮 (67.4 mg, 0.30 mmol)、三(環己基)膦 (168 mg, 0.60 mmol)、碳酸銫 (1.95 g, 6.0 mmol)、甲苯 (11 mL) 之後, 將氮氣充填至反應容器, 在密封的狀態加熱至 120 °C, 攪拌 19 小時。反應結束後, 於反應液加入醋酸乙酯 (30 mL), 濾除不溶物。在濾液加入 0.1 mol/L 鹽酸 (20 mL), 將有機相萃取、分離。進一步以醋酸乙酯 (20 mL) 萃取水相。將加在一起的有機相以水 (30 mL)、飽和食鹽水 (30 mL) 洗淨之後, 以硫酸鈉乾燥。將硫酸鈉濾除之後, 將有機溶劑減壓濃縮, 將所得到之粗製物以二氧化矽凝膠層析 (己烷/醋酸乙酯 = 7/1) 精製, 得到標題

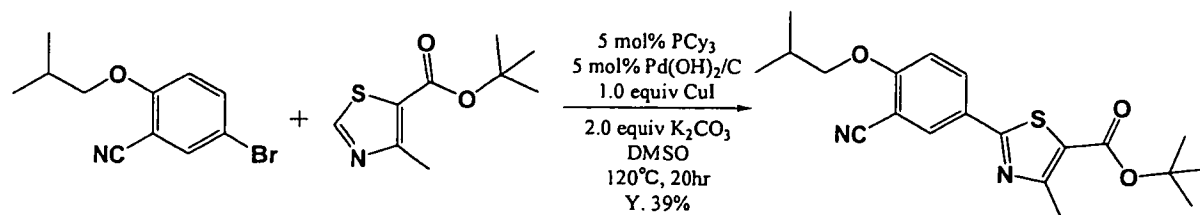
化合物 ( 930mg ) 。 產率 83% 。

$^1\text{H-NMR}$  ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8.16 ( d,  $J = 2.44\text{Hz}$ , 1H ) , 8.08 ( dd,  $J = 8.78\text{Hz}$ ,  $2.20\text{Hz}$ , 1H ) , 7.00 ( d,  $J = 8.78\text{Hz}$ , 1H ) , 3.90 ( d,  $J = 6.59\text{Hz}$ , 2H ) 2.73 ( s, 3H ) , 2.25-2.16 ( m, 1H ) , 1.59 ( s, 9H ) , 1.09 ( d,  $J = 6.83\text{Hz}$ , 6H ) 。

#### [實施例 4]

2- ( 3-氰基-4-異丁氧苯基 ) -4-甲基噻唑-5-羧酸第三丁酯的合成

【化 2 3】



於試管型反應容器加入參考例 1 所得到之 4-甲基噻唑-5-羧酸第三丁酯 ( 180mg, 0.903mmol ) 、參考例 3 所得到之 5-溴-2-異丁氧基苯甲腈 ( 230mg, 0.903mmol ) 、氫氧化鉀 ( 31.7mg, 0.045mmol ) 、三 ( 環己基 ) 膦 ( 12.7mg, 0.045mmol ) 、碳酸鉀 ( 250mg, 1.81mmol ) 、碘化銅 ( 172mg, 0.903mmol ) 、二甲亞碲 ( 3.0mL ) 之後，將氮氣充填至反應容器，在密封的狀態加熱至 120°C，攪拌 20 小時。反應結束後，於反應液加入醋酸乙酯 ( 10mL ) 與水 ( 10mL )，在室溫攪拌 30 分鐘。使溶液通過鈰矽石進行過濾，以醋酸乙酯 ( 20mL ) 及水 ( 10mL ) 洗淨。

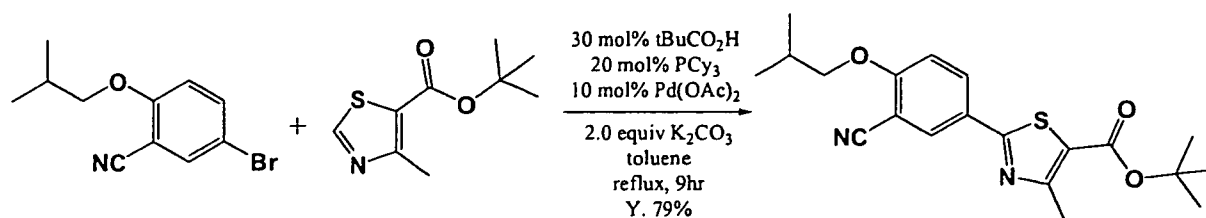
將有機相由濾液分離，將水相進一步以醋酸乙酯（20 mL）萃取。將加在一起的有機相以飽和食鹽水（10 mL）洗淨，以硫酸鈉乾燥。將硫酸鈉濾除之後，將有機溶劑減壓濃縮，將所得到之粗製物以二氧化矽凝膠層析（己烷/醋酸乙酯 = 49/1 ~ 4/1）精製，得到標題化合物的粗製物（188 mg）。進一步加熱（80℃）使其溶解於乙醇（3 mL）後，冷卻至 10℃，然後再將析出的固體過濾，以乙醇（2 mL）洗淨。在室溫將固體減壓乾燥，得到標題化合物（132 mg）。產率 39%。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J = 2.20\text{ Hz}$ , 1H), 8.08 (dd,  $J = 8.90\text{ Hz}$ ,  $2.32\text{ Hz}$ , 1H), 7.00 (d,  $J = 9.02\text{ Hz}$ , 1H), 3.90 (d,  $J = 6.59\text{ Hz}$ , 2H), 2.73 (s, 3H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.09 (d,  $J = 6.83\text{ Hz}$ , 6H)。

### [實施例 5]

2-（3-氰基-4-異丁氧苯基）-4-甲基噻唑-5-羧酸第三丁酯的合成

【化 2 4】



於反應容器加入參考例 1 所得到之 4-甲基噻唑-5-羧酸第三丁酯（598 mg, 3.0 mmol）、參考例 3 所得到之 5-

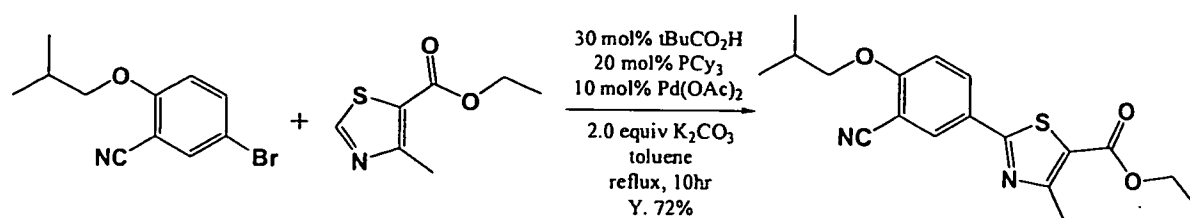
溴-2-異丁氧基苯甲腈（762mg, 3.0mmol）、醋酸鉍（67.4mg, 0.30mmol）、三（環己基）膦（168mg, 0.60mmol）、碳酸鉀（829mg, 6.0mmol）、甲苯（10mL）、三甲基乙酸（92mg, 0.90mmol）之後，於氮環境下，在室溫攪拌30分鐘，進一步加熱回流，並攪拌9小時。反應結束後，在反應液加水（20mL）與醋酸乙酯（20mL），將有機相萃取、分離。進一步以醋酸乙酯（20mL）萃取水相。將加在一起的有機相以硫酸鎂乾燥。濾除硫酸鎂之後，將有機溶劑減壓濃縮，將所得之粗製物以二氧化矽凝膠層析（己烷/醋酸乙酯 = 100/0 → 0/100）精製，得到標題化合物（880mg）。產率 79%。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  8.16（d,  $J = 2.20\text{Hz}$ , 1H），8.08（dd,  $J = 8.78\text{Hz}$ ,  $2.20\text{Hz}$ , 1H），7.00（d,  $J = 8.78\text{Hz}$ , 1H），3.90（d,  $J = 6.34\text{Hz}$ , 2H），2.73（s, 3H），2.25-2.15（m, 1H），1.59（s, 9H），1.09（d,  $J = 6.59\text{Hz}$ , 6H）。

#### [實施例 6]

2-（3-氰基-4-異丁氧苯基）-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯的合成

【化 2 5】



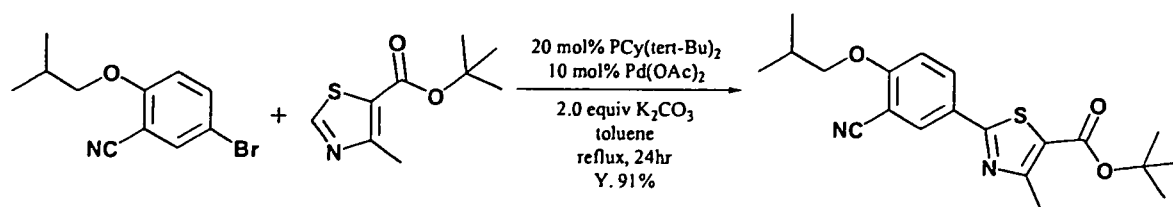
於反應容器加入 4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯 (514mg, 3.0mmol)、參考例 3 所得到之 5-溴-2-異丁氧基苯甲腈 (762mg, 3.0mmol)、醋酸鈮 (67.4mg, 0.30mmol)、三(環己基)膦 (168mg, 0.60mmol)、碳酸鉀 (829mg, 6.0mmol)、甲苯 (10mL)、三甲基乙酸 (92mg, 0.90mmol) 之後, 於氮環境下, 在室溫攪拌 30 分鐘, 進一步加熱回流, 並攪拌 10 小時。反應結束後, 在反應液加水 (20mL) 與醋酸乙酯 (20mL), 將有機相萃取、分離。進一步以醋酸乙酯 (20mL) 萃取水相。將加在一起的有機相以硫酸鎂乾燥。濾除硫酸鎂之後, 將有機溶劑減壓濃縮, 將所得到之粗製物以二氧化矽凝膠層析 (己烷/醋酸乙酯: 100/0 → 0/100) 精製, 得到標題化合物 (734mg)。產率 71%。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J = 2.44\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (dd,  $J = 8.78\text{Hz}$ ,  $2.20\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (d,  $J = 8.78\text{Hz}$ , 1H), 4.36 (q,  $J = 7.07\text{Hz}$ , 2H), 3.90 (d,  $J = 6.34\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (s, 3H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.39 (t,  $J = 7.19\text{Hz}$ , 3H), 1.09 (d,  $J = 6.83\text{Hz}$ , 6H)。

#### [實施例 7]

2-(3-氰基-4-異丁氧苯基)-4-甲基噻唑-5-羧酸第三丁酯的合成

【化 2 6】



於反應容器加入參考例 1 所得到之 4-甲基噻唑-5-羧酸第三丁酯（598mg, 3.0mmol）、參考例 3 所得到之 5-溴-2-異丁氧基苯甲腈（801mg, 3.15mmol）、醋酸鈮（67.4mg, 0.30mmol）、二（第三丁基）環己基膦（137mg, 0.60mmol）、碳酸鉀（829mg, 6.0mmol）、甲苯（10mL）之後，於氮環境下，在室溫攪拌 30 分鐘，進一步加熱回流，並攪拌 24 小時。反應結束後，於反應液加水（15mL）與醋酸乙酯（20mL），將有機相萃取、分離。進一步以醋酸乙酯（20mL）萃取水相。將加在一起的有機相以硫酸鎂乾燥。濾除硫酸鎂之後，將有機溶劑減壓濃縮，得到粗製物。於此粗製物加入甲苯（1mL），於 70℃ 溶解之後，於 70℃ 加入庚烷（9mL），放涼至室溫，進一步冷卻至 0℃。將析出的固體過濾，以庚烷（20mL）洗淨，得到標題化合物（611mg, 1.64mmol）。進一步將濾液減壓濃縮，將所得到之粗製物以二氧化矽凝膠層析（己烷/醋酸乙酯 = 100/0 → 0/100）精製，得到標題化合物（405mg, 1.09mmol）。產率 91%。

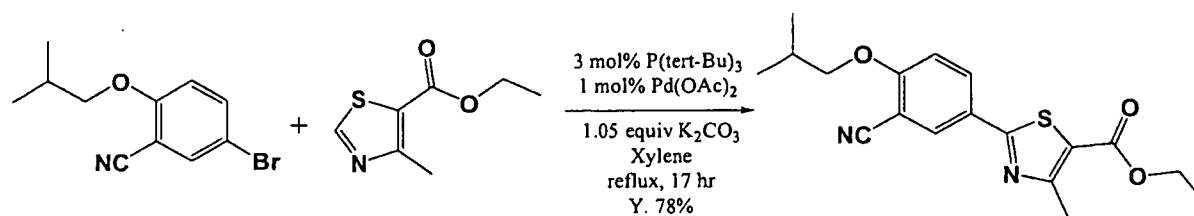
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (d, J = 2.20Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.90Hz, 2.32Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.78Hz, 1H), 3.90 (d, J = 6.34Hz, 2H), 2.73 (s, 3H),

2.24-2.17 ( m, 1H ) , 1.59 ( s, 9H ) , 1.09 ( d, J = 6.83 Hz, 6H ) 。

[實施例 8]

2- ( 3-氰基-4-異丁氧苯基 ) -4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯的合成

【化 2 7】



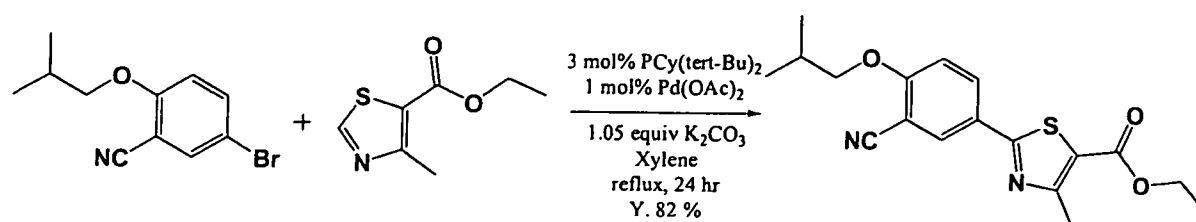
於反應容器加入 4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯 ( 1.71 g, 10.0 mmol ) 、參考例 3 所得到之 5-溴-2-異丁氧基苯甲腈 ( 2.54 g, 10.0 mmol ) 、醋酸鈹 ( 22.4 mg, 0.10 mmol ) 、三 ( 第三丁基 ) 膦之 4 氟化硼酸鹽 ( 87.0 mg, 0.30 mmol ) 、碳酸鉀 ( 1.45 g, 10.5 mmol ) 、二甲苯 ( 10 mL ) 之後，於氮環境下，在室溫攪拌 30 分鐘，進一步加熱回流，並攪拌 17 小時。反應結束後，趁熱進行過濾，以甲苯與二氯甲烷洗淨。將濾液減壓濃縮，將所得到之粗製物精製，得到標題化合物 ( 2.69 g ) 。產率 78% 。

<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 8.18 ( d, J = 2.44 Hz, 1H ) , 8.09 ( dd, J = 8.78 Hz, 2.20 Hz, 1H ) , 7.01 ( d, J = 8.78 Hz, 1H ) , 4.36 ( q, J = 7.07 Hz, 2H ) , 3.90 ( d, J = 6.34 Hz, 2H ) , 2.77 ( s, 3H ) , 2.26-2.16 ( m, 1H ) , 1.39 ( t, J = 7.19 Hz, 3H ) , 1.09 ( d, J = 6.83 Hz, 6H ) 。

## [實施例 9]

2- ( 3- 氰基 -4- 異丁氧苯基 ) -4- 甲基噻唑 -5- 羧酸乙酯  
的合成

【化 2 8】



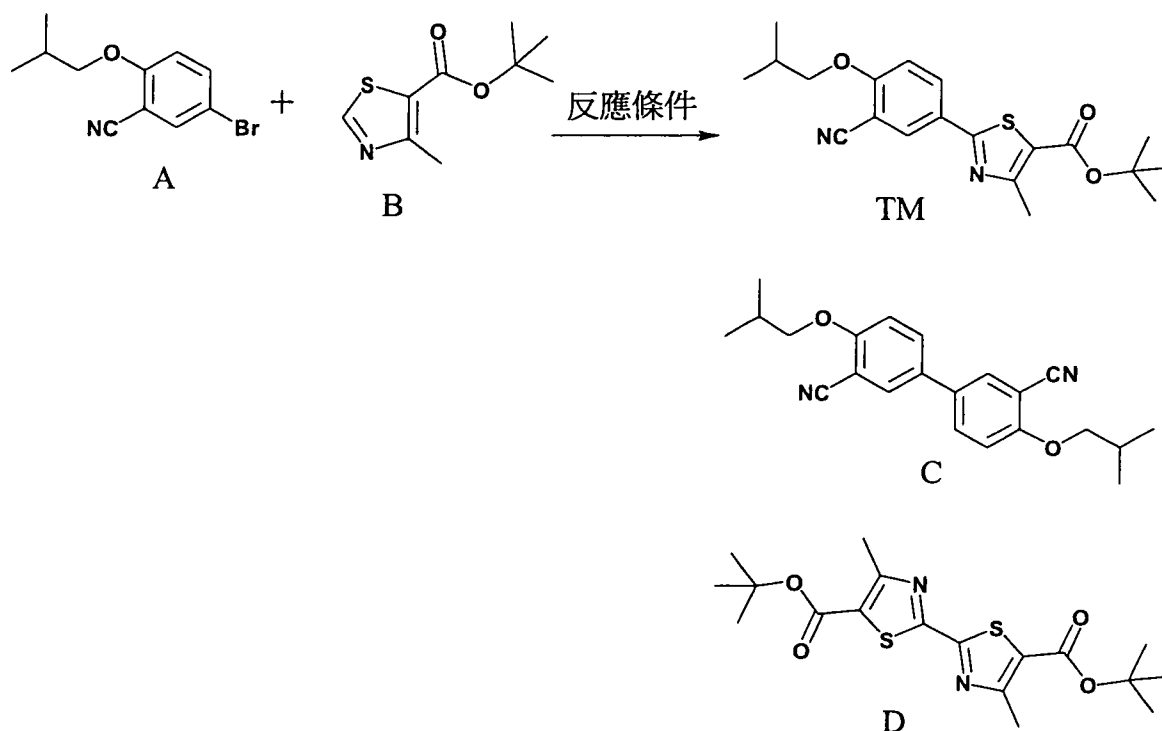
於反應容器加入 4- 甲基噻唑 -5- 羧酸乙酯 ( 1.71 g, 10.0 mmol ) 、 參考例 3 所得到之 5- 溴 -2- 異丁氧基苯甲腈 ( 2.69 g, 10.5 mmol ) 、 醋酸鈣 ( 22.4 mg, 0.10 mmol ) 、 二 ( 第三丁基 ) 環己基膦 ( 68.5 mg, 0.30 mmol ) 、 碳酸鉀 ( 1.45 g, 10.5 mmol ) 、 二甲苯 ( 10 mL ) 之後，於氮環境下，在室溫攪拌 30 分鐘，進一步加熱回流，並攪拌 24 小時。反應結束後，趁熱進行過濾，以甲苯與二氯甲烷洗淨。將濾液減壓濃縮，將所得到之粗製物精製，得到標題化合物 ( 2.83 g ) 。產率 82 %。

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8.18 ( d,  $J = 2.44 \text{ Hz}$ , 1H ) , 8.09 ( dd,  $J = 8.78 \text{ Hz}$ , 2.20 Hz, 1H ) , 7.01 ( d,  $J = 8.78 \text{ Hz}$ , 1H ) , 4.36 ( q,  $J = 7.07 \text{ Hz}$ , 2H ) , 3.90 ( d,  $J = 6.34 \text{ Hz}$ , 2H ) , 2.77 ( s, 3H ) , 2.26-2.16 ( m, 1H ) , 1.39 ( t,  $J = 7.19 \text{ Hz}$ , 3H ) , 1.09 ( d,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ , 6H ) 。

## [實施例 10]

# 2- ( 3- 氰基 -4- 異丁氧苯基 ) -4- 甲基噻唑 -5- 羧酸第三 丁酯的合成

【化 2 9】



於試管型反應容器（10mL）加入參考例 1 所得到之 4-甲基噻唑-5-羧酸第三丁酯（59.8mg，0.3mmol）、參考例 3 所得到之 5-溴-2-異丁氧基苯甲腈（76.2mg，0.3mmol）、醋酸鈣（6.7mg，0.030mmol）、配位子、鹼（0.60mmol）、溶劑（1mL）之後，將氮氣充填至反應容器，在密封的狀態加熱至 120℃ 並攪拌。反應結束後，將反應液的一部份以 DMSO 稀釋，以 HPLC 對所得到之溶液作測定，將化合物 A~D 及 TM 之 HPLC area% 合計修正為 100%，由標的物質之 HPLC area% 算出標的物質之計算產率。從標的物質之 HPLC area% 計算出標的物質之計算產率，係藉由代入以下的計算式而進行。

TM 的產率 (%) = TM 的總量 (mol) / [{B 的總量 (mol) + D 的總量 (mol) x 2 + TM 的總量 (mol)} / 2 + {A 的總量 (mol) + C 的總量 (mol) x 2 + TM 的總量 (mol)} / 2] x 100

各化合物的總量 (mol) = HPLC 面積值 (mAU) / 各化合物每 1mol 的 HPLC 面積值 (mAU/mol)

High Performance Liquid Chromatography

Analytical System : G1315A Hewlett Packard

series1100

Software : ChemStation for LC 3D

Experimental Condition :

Column : Imtakt Cadenza CD-C18 4.6x100mm

Flow : 1.0mL/min

Wave\_Length : 254nm

Temperature : 40°C

A\_Solvent : 5% MeCN / 95% H<sub>2</sub>O + 0.05% TFA

B\_Solvent : 95% MeCN / 5% H<sub>2</sub>O + 0.05% TFA

Gradient :

0 ⇒ 1min 10% B\_Solv.

1 ⇒ 7min 10 ⇒ 50% B\_Solv.

7 ⇒ 14min 50 ⇒ 80% B\_Solv.

14 ⇒ 16min 80 ⇒ 100% B\_Solv.

16 ⇒ 20min 100% B\_Solv.

20 ⇒ 22min 100 ⇒ 10% B\_Solv.

22  $\Rightarrow$  25min 10% B\_Solv.

將本實施例中的結果揭示於以下。

【表 9】

| 實驗編號 | 反應條件        |                                 |                      |                                                  |                |          |            | HPLC area % |     |      |      | 計算產率%<br>TM |      |
|------|-------------|---------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------|----------------|----------|------------|-------------|-----|------|------|-------------|------|
|      | 溶劑<br>0.3 M | 鹼<br>2 eq.                      | Pd<br>0.1 eq.        | 配位子<br>0.2 eq.                                   | 添加物<br>0.3 eq. | 溫度<br>°C | 反應時間<br>hr | TM          | A   | B    | C    |             | D    |
| 1    | DME         | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | Pd(OAc) <sub>2</sub> | P(t-Bu) <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> (0.4 eq.) | -              | 120      | 24         | 63.0        | 4.1 | 21.6 | N.D. | N.D.        | 98.8 |
| 2    | NMP         | K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>  | Pd(OAc) <sub>2</sub> | P(t-Bu) <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub>           | -              | 120      | 24         | 20.8        | 8.2 | 62.1 | 3.7  | N.D.        | 89.2 |
| 3    | NMP         | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> | P(t-Bu) <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub>           | -              | 120      | 24         | 38.2        | 7.3 | 38.4 | 2.7  | N.D.        | 95.0 |
| 4    | Toluene     | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> | PPh <sub>3</sub>                                 | -              | 120      | 24         | 19.5        | 6.4 | 59.6 | 5.6  | N.D.        | 65.5 |
| 5    | Toluene     | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> | dppp                                             | -              | 120      | 24         | 20.8        | 5.7 | 56.9 | 11.6 | N.D.        | 65.8 |
| 6    | Toluene     | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> | dppe                                             | -              | 120      | 24         | 20.5        | 5.4 | 55.5 | 13.5 | N.D.        | 64.4 |
| 7    | Toluene     | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> | dppf                                             | -              | 120      | 24         | 13.5        | 5.8 | 68.8 | 6.4  | N.D.        | 61.7 |
| 8    | Toluene     | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> | dppb                                             | -              | 120      | 24         | 24.9        | 6.0 | 53.7 | 7.8  | N.D.        | 71.0 |
| 9    | DME         | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> | PCy <sub>3</sub>                                 | -              | 120      | 19         | 15.3        | 5.9 | 71.6 | 5.2  | N.D.        | 90.0 |
| 10   | EA          | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | Pd(OAc) <sub>2</sub> | PCy <sub>3</sub>                                 | PivOH          | 120      | 24         | 60.6        | 0.0 | 26.5 | 3.1  | 9.8         | 81.9 |
| 11   | CPME        | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | Pd(OAc) <sub>2</sub> | PCy <sub>3</sub>                                 | PivOH          | 120      | 24         | 63.6        | 0.0 | 35.7 | 0.7  | 0.0         | 87.9 |
| 12   | Toluene     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | Pd(OAc) <sub>2</sub> | P(n-Bu) <sub>3</sub>                             | PivOH          | 120      | 24         | 54.7        | 0.0 | 30.0 | 6.5  | 8.7         | 78.8 |
| 13   | Toluene     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | Pd(OAc) <sub>2</sub> | P(n-Oct) <sub>3</sub>                            | PivOH          | 120      | 24         | 55.4        | 0.0 | 28.7 | 7.9  | 8.1         | 79.0 |
| 14   | Toluene     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | Pd(OAc) <sub>2</sub> | PCy <sub>3</sub>                                 | PivOH          | 80       | 90         | 82.7        | 0.0 | 13.1 | 0.0  | 4.2         | 92.9 |

表中的簡稱如以下所表示。

DME：二甲氧基乙烷

NMP：N-甲基吡咯烷酮

EA：醋酸乙酯

CPME：環戊基甲基醚

HB $\text{F}_4$ ：四氟硼酸

dppp：1,1'-雙（二苯膦）丙烷

dppe：1,1'-雙（二苯膦）乙烷

dppb：1,1'-雙（二苯膦）丁烷

dppf：1,1'-雙（二苯膦）二茂鐵

PCy<sub>3</sub>：三環己基膦

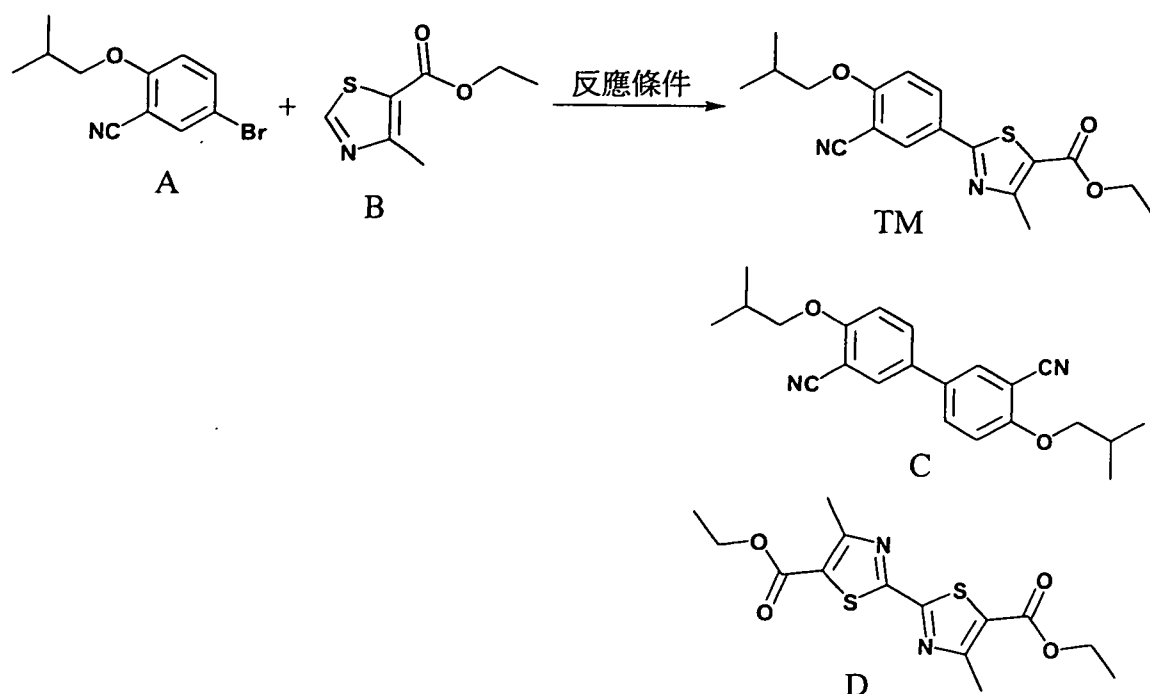
PivOH：三甲基乙酸

n-Oct.：正辛基

[實施例 11]

2-（3-氰基-4-異丁氧苯基）-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯  
的合成

【化 3 0】



於試管型反應容器（10mL）加入 4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯（85.5mg, 0.5mmol）、參考例 3 所得到之 5-溴-2-異丁氧基苯甲腈（127.1mg, 0.5mmol）、鉀物種、配位子、鹼（1.0mmol）、添加物（0.15mmol）、溶劑（1.7mL）之後，將氮氣充填至反應容器，在密封的狀態加熱至 120℃並攪拌。反應結束後，將反應液的一部份以 DMSO 稀釋，以 HPLC 對所得到之溶液作測定，將化合物 A~D 及 TM 之 HPLC area% 合計修正為 100%，由標的物質之 HPLC area% 算出標的物質之計算產率。將結果揭示於表 10。

High Performance Liquid Chromatography

Analytical System: G1315 A Hewlett Packard

series1100

Software : ChemStation for LC 3D

Experimental Condition :

Column : Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl 5um 4.6 x  
100mm

Flow : 1.0mL/min

Wave Length : 240nm

Temperature : 40°C

ASolvent : 5%MeCN / 95%H<sub>2</sub>O+0.05%TFA

BSolvent : 95%MeCN / 5%H<sub>2</sub>O+0.05%TFA

Gradient :

0 ⇒ 1min 10% B\_Solv.

1 ⇒ 14min 10 ⇒ 70% B\_Solv.

14 ⇒ 24min 70 ⇒ 80% B\_Solv.

24 ⇒ 25min 80 ⇒ 100% B\_Solv.

25 ⇒ 30min 100% B\_Solv.

30 ⇒ 32min 100 ⇒ 10% B\_Solv.

32 ⇒ 35min 10% B\_Solv.

【表 1 0】

| 實驗編號 | 反應條件        |                                |                                                      |                                                   |                       |          |            |      |      |      | HPLC area % |      |      |  | 計算產率%<br>TM |
|------|-------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------|----------|------------|------|------|------|-------------|------|------|--|-------------|
|      | 溶劑<br>0.3 M | 鹼<br>2 eq.                     | Pd                                                   | 配位子                                               | 添加物<br>0.3 eq.        | 溫度<br>°C | 反應時間<br>hr | TM   | A    | B    | C           | D    |      |  |             |
| 1    | Toluene     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.1 eq.)                       | P(t-Bu) <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> (0.2 eq.)  | -                     | 120      | 5.5        | 31.4 | 39.2 | 29.4 | N.D.        | N.D. | 26.5 |  |             |
| 2    | Toluene     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.1 eq.)                       | XPhos (0.2 eq.)                                   | -                     | 120      | 5.5        | 31.5 | 38.0 | 30.6 | N.D.        | N.D. | 26.5 |  |             |
| 3    | Toluene     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.1 eq.)                       | RuPhos (0.2 eq.)                                  | -                     | 120      | 5.5        | 39.4 | 35.7 | 24.9 | N.D.        | N.D. | 34.0 |  |             |
| 4    | Toluene     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OPiv) <sub>2</sub> (0.02 eq.)                     | P(t-Bu) <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> (0.04 eq.) | -                     | 120      | 15         | 90.1 | 3.1  | 4.1  | 0.7         | 2.1  | 90.7 |  |             |
| 5    | Toluene     | KHCO <sub>3</sub>              | Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.02 eq.)                      | P(t-Bu) <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> (0.04 eq.) | -                     | 120      | 15         | 41.0 | 34.6 | 24.1 | 0.0         | 0.3  | 35.7 |  |             |
| 6    | Toluene     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.02 eq.)                      | P(t-Bu) <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> (0.04 eq.) | -                     | 120      | 15         | 46.0 | 30.3 | 22.2 | 0.8         | 0.7  | 40.9 |  |             |
| 7    | Toluene     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.02 eq.)                      | P(t-Bu) <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> (0.04 eq.) | AcOH                  | 120      | 15         | 47.5 | 29.6 | 21.9 | 0.6         | 0.4  | 42.1 |  |             |
| 8    | Toluene     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.02 eq.)                      | P(t-Bu) <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> (0.04 eq.) | PivOH                 | 120      | 15         | 79.3 | 10.3 | 8.2  | 0.3         | 1.9  | 77.1 |  |             |
| 9    | Toluene     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.02 eq.)                      | P(t-Bu) <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> (0.04 eq.) | EtCO <sub>2</sub> H   | 120      | 15         | 62.7 | 20.0 | 15.7 | 0.6         | 0.9  | 57.9 |  |             |
| 10   | Toluene     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.02 eq.)                      | P(t-Bu) <sub>3</sub> ·HBF <sub>4</sub> (0.04 eq.) | i-PrCO <sub>2</sub> H | 120      | 15         | 93.4 | 1.0  | 3.8  | 0.6         | 1.2  | 93.7 |  |             |
| 11   | Toluene     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(P(t-Bu) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (0.1 eq.)     | -                                                 | -                     | 120      | 6          | 8.9  | 50.2 | 40.9 | 0.0         | 0.0  | 7.1  |  |             |
| 12   | Toluene     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | (Pd(P(t-Bu) <sub>3</sub> )Br) <sub>2</sub> (0.1 eq.) | -                                                 | -                     | 120      | 6          | 11.9 | 49.7 | 36.8 | 1.6         | 0.0  | 9.8  |  |             |
| 13   | Toluene     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(P(t-Bu) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (0.1 eq.)     | -                                                 | PivOH                 | 120      | 6          | 90.7 | 0.1  | 6.7  | 0.0         | 2.5  | 91.4 |  |             |
| 14   | Toluene     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | (Pd(P(t-Bu) <sub>3</sub> )Br) <sub>2</sub> (0.1 eq.) | -                                                 | PivOH                 | 120      | 6          | 78.0 | 10.5 | 0.5  | 3.5         | 7.5  | 87.0 |  |             |

表中的簡縮如下所表示。

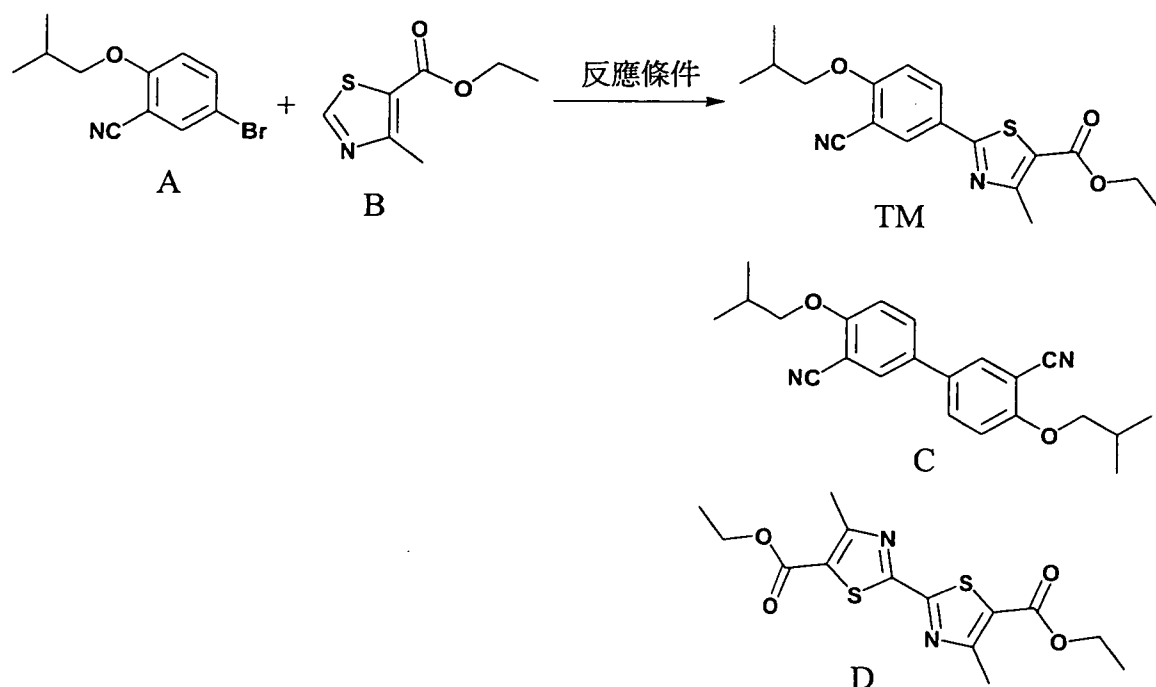
表中的簡稱如下所表示。

- AcOH : 醋酸
- EtCO<sub>2</sub>H : 丙酸
- i-PrCO<sub>2</sub>H : 2-甲基丙酸

## [實施例 12]

2- ( 3- 氰基 -4- 異丁氧苯基 ) -4- 甲基噻唑 -5- 羧酸乙酯  
的合成

【化 3 1】



於試管型反應容器 ( 20mL ) 加入 4- 甲基噻唑 -5- 羧酸乙酯 ( 381.2mg, 1.5mmol ) 、 參考例 3 所得到之 5- 溴 -2- 異丁氧基苯甲腈 ( 256.8mg, 1.5mmol ) 、 醋酸鉍 ( 6.7mg, 0.030mmol ) 、 二 ( 第三丁基 ) 環己基膦 ( 13.7mg, 0.060mmol ) 、 碳酸鉀 ( 414.6mg, 3.0mmol ) 、 添加物 ( 0.45mmol ) 、 二甲苯 ( 5.0mL ) 之後，將氮氣充填至反應容器，在密封的狀態加熱至 120℃，攪拌 5 小時。反應結束後，將反應液的一部份以 DMSO 稀釋，以 HPLC 對所得到之溶液作測定，將化合物 A~D 及 TM 之 HPLC area% 合

計修正為 100%，由標的物質之 HPLC area%算出標的物質之計算產率。將結果揭示於表 11。

High Performance Liquid Chromatography

Analytical System : G1315A Hewlett Packard

series1100

Software : ChemStation for LC 3D

Experimental Condition :

Column : Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl 5um4.6x

100mm

Flow : 1.0mL/min

Wave Length : 240nm

Temperature : 40°C

ASolvent : 5%MeCN / 95%H<sub>2</sub>O+0.05%TFA

Bsolvent : 95%MeCN / 5%H<sub>2</sub>O+0.05%TFA

Gradient :

0 ⇒ 1min 10% B\_Solv.

1 ⇒ 14min 10 ⇒ 70% B\_Solv.

14 ⇒ 24min 70 ⇒ 80% B\_Solv.

24 ⇒ 25min 80 ⇒ 100% B\_Solv.

25 ⇒ 30min 100% B\_Solv.

30 ⇒ 32min 100 ⇒ 10% B\_Solv.

32 ⇒ 35min 10% B\_Solv.

【表 11】

| 實驗編號 | 反應條件        |                                |                      |                         |                                                                     |          |            | HPLC area % |      |      |     | 計算產率%<br>TM |      |
|------|-------------|--------------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------|------------|-------------|------|------|-----|-------------|------|
|      | 溶劑<br>0.3 M | 鹼<br>2 eq.                     | Pd<br>0.02 eq.       | 配位子<br>0.04 eq.         | 添加物<br>0.3 eq.                                                      | 溫度<br>°C | 反應時間<br>hr | TM          | A    | B    | C   |             | D    |
| 1    | Xylene      | -                              | Pd(OAc) <sub>2</sub> | (t-Bu) <sub>2</sub> PCy | -                                                                   | 120      | 5          | 1.1         | 59.2 | 39.5 | 0.0 | 0.2         | 0.9  |
| 2    | Xylene      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> | (t-Bu) <sub>2</sub> PCy | -                                                                   | 120      | 5          | 31.0        | 40.5 | 27.4 | 0.3 | 0.8         | 26.7 |
| 3    | Xylene      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> | (t-Bu) <sub>2</sub> PCy | PivOH                                                               | 120      | 5          | 74.6        | 13.2 | 9.1  | 0.0 | 3.1         | 72.5 |
| 4    | Xylene      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> | (t-Bu) <sub>2</sub> PCy | CyPrCO <sub>2</sub> H                                               | 120      | 5          | 28.7        | 42.5 | 28.7 | 0.0 | 0.1         | 24.3 |
| 5    | Xylene      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> | (t-Bu) <sub>2</sub> PCy | tetraMeCyPrCO <sub>2</sub> H                                        | 120      | 5          | 45.5        | 32.5 | 19.1 | 0.0 | 2.8         | 41.6 |
| 6    | Xylene      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> | (t-Bu) <sub>2</sub> PCy | (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHCO <sub>2</sub> H | 120      | 5          | 61.8        | 21.2 | 12.7 | 0.5 | 3.8         | 59.4 |
| 7    | Xylene      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> | (t-Bu) <sub>2</sub> PCy | CyPnCO <sub>2</sub> H                                               | 120      | 5          | 52.0        | 28.2 | 18.7 | 0.0 | 1.1         | 46.8 |
| 8    | Xylene      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> | (t-Bu) <sub>2</sub> PCy | 1-ad-CO <sub>2</sub> H                                              | 120      | 5          | 49.9        | 29.5 | 20.1 | 0.0 | 0.6         | 44.4 |
| 9    | Xylene      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> | (t-Bu) <sub>2</sub> PCy | CyPenteneCO <sub>2</sub> H                                          | 120      | 5          | 37.0        | 37.1 | 25.7 | 0.0 | 0.3         | 31.8 |
| 10   | Xylene      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub> | (t-Bu) <sub>2</sub> PCy | 3-THFCO <sub>2</sub> H                                              | 120      | 5          | 50.5        | 29.0 | 20.1 | 0.0 | 0.3         | 44.9 |
| 11   | Xylene      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | PdCl <sub>2</sub>    | (t-Bu) <sub>2</sub> PCy | PivOH                                                               | 120      | 5          | 86.2        | 6.1  | 5.6  | 0.0 | 2.1         | 85.2 |

表中的簡稱如下所表示。

- CyPrCO<sub>2</sub>H：環丙烷羧酸
- tetraMeCyPrCO<sub>2</sub>H：2,2,3,3-四甲基環丙烷羧酸
- CyPnCO<sub>2</sub>H：環戊烷羧酸
- 1-ad-CO<sub>2</sub>H：1-金剛烷羧酸
- CyPenteneCO<sub>2</sub>H：3-環戊烯羧酸
- 3-THFCO<sub>2</sub>H：四氫呋喃-3-羧酸



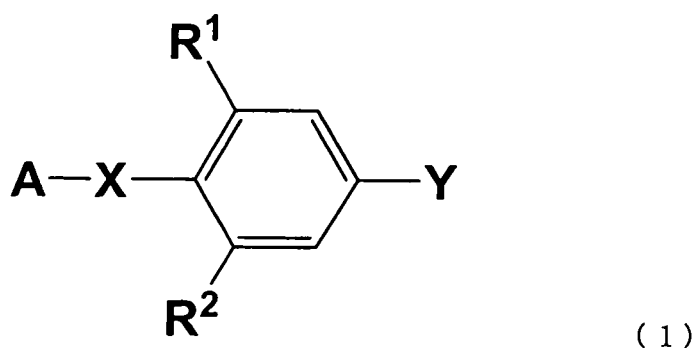
## [產業上之可利用性]

使本發明之式(1)所表示之苯基衍生物與式(2)所表示之雜環衍生物在過渡金屬化合物存在下偶合而得到式(3)所表示之苯基取代雜環衍生物的新穎偶合法，可用在以短步驟且進一步以高產率且低成本製造高尿酸血症治療藥的黃嘌呤氧化酶阻礙藥或其中間體。

空白頁

## 七、申請專利範圍：

1. 一種製造苯基取代雜環衍生物之方法，其特徵為藉由使下述式（1）所表示之化合物、與下述式（2）所表示之化合物，在鎳以外之過渡金屬之過渡金屬化合物存在下發生反應，而製造下述式（3）所表示之苯基取代雜環衍生物；



[式（1）之中，

R<sup>1</sup>係表示氫原子或鹵素原子；

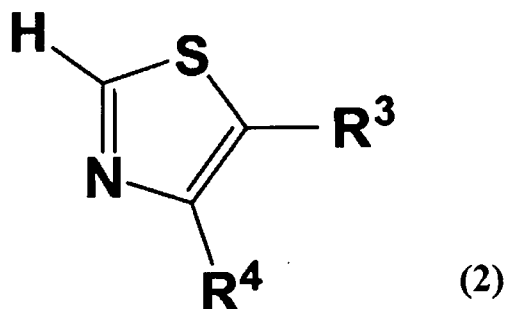
R<sup>2</sup>係表示氫原子、氫基、硝基、鹵素原子、甲醯基或鹵甲基；

A係表示氫原子、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>環烷基、苯基、氟原子（只限於X為鍵結鍵的情況）或羥基之保護基（只限於X為氧原子的情況）；

A亦可經過1～3個取代基取代，該取代基係表示從鹵素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>烷基硫代基、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>環烷基、苯基、苯氧基以及吡啶基所構成之群中所選出之基；

X係表示鍵結鍵（但是只限於A為苯基或氟原子的情況）或氧原子；

Y 係表示脫離基]，



[式 (2) 之中，

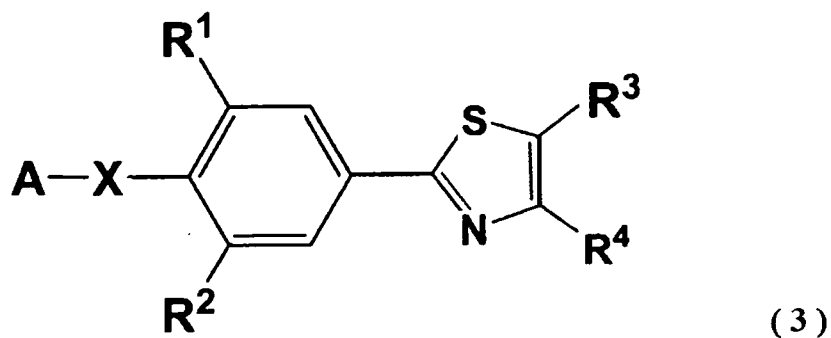
H 係表示氫原子；

$R^3$  係表示  $COOR^{3a}$  或  $COR^{3b}$ ；

$R^{3a}$  係表示氫原子、 $C_1 \sim C_4$  烷基或羧基之酯系保護基；

$R^{3b}$  係表示羧基之醯胺系保護基，其係與鄰接的羧基形成醯胺；

$R^4$  係表示鹵素原子或  $C_1 \sim C_4$  烷基]



[式 (3) 之中，

A、X、 $R^1$  及  $R^2$  係與式 (1) 之定義相同， $R^3$  及  $R^4$  係與式 (2) 之定義相同]。

2. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中 A 係  $C_1 \sim$

C<sub>5</sub>烷基。

3. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中A係異丁基。

4. 如申請專利範圍第1～3項中任一項之製造方法，其中X係氧原子。

5. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中R<sup>1</sup>係氫原子。

6. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中R<sup>2</sup>係氰基。

7. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中Y係表示鹵素原子、-OCO<sub>2</sub>-（C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>烷基）、-OCO<sub>2</sub>-（苯基）、-OSO<sub>2</sub>-（C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>烷基）、-OSO<sub>2</sub>-（苯基）或重氮基，

Y中之C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>烷基亦可經過1～3個鹵素原子取代，苯基亦可經過1～3個鹵素原子或C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>烷基取代。

8. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中R<sup>4</sup>係甲基。

9. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中過渡金屬化合物係0價鈀或1價或2價鈀之鹽。

10. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中過渡金屬化合物係醋酸鈀（II）（Pd(OAc)<sub>2</sub>）、丙酸鈀（II）（Pd(O(C=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>）、2-甲基丙酸鈀（II）（Pd(O(C=O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>）、三甲基乙酸鈀（Pd(OPiv)<sub>2</sub>）、氯化鈀（II）（PdCl<sub>2</sub>）、溴化鈀（I）（Pd<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>）或氫氧化鈀（II）（Pd(OH)<sub>2</sub>）。

11. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中過渡金屬化合物係醋酸鈹 (II) ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )、丙酸鈹 (II) ( $\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ )、2-甲基丙酸鈹 (II) ( $\text{Pd}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ ) 或三甲基乙酸鈹 ( $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$ )。

12. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中反應中進一步存在可與過渡金屬化合物配位的配位子。

13. 如申請專利範圍第 12 項之製造方法，其中該配位子係膦系配位子。

14. 如申請專利範圍第 13 項之製造方法，其中該膦系配位子係三 (第三丁基) 膦、二 (第三丁基) 甲基膦、第三丁基二環己基膦、二 (第三丁基) 環己基膦、三 (環己基) 膦、2-二環己基膦-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯、2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯或該等之鹽。

15. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中反應中進一步存在鹼。

16. 如申請專利範圍第 15 項之製造方法，其中該鹼係碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸銨或氟化四正丁基銨。

17. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中反應中進一步存在銀鹽。

18. 如申請專利範圍第 17 項之製造方法，其中該銀鹽係碳酸銀。

19. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中反應中進一步存在  $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$  之羧酸或其鹽。

20. 如申請專利範圍第 19 項之製造方法，其中該羧酸

或其鹽係 2-甲基丙酸、三甲基乙酸或該等之鹽。