



(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 201219353 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：100131999

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07C231/02 (2006.01)

C07D235/12 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/07 日本

2010-200092

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：若山雅一 WAKAYAMA, MASAKAZU (JP) ; 齋藤亞矢子 SAITO, AYAKO (JP) ;
梶野久喜 KAJINO, HISAKI (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 88 頁

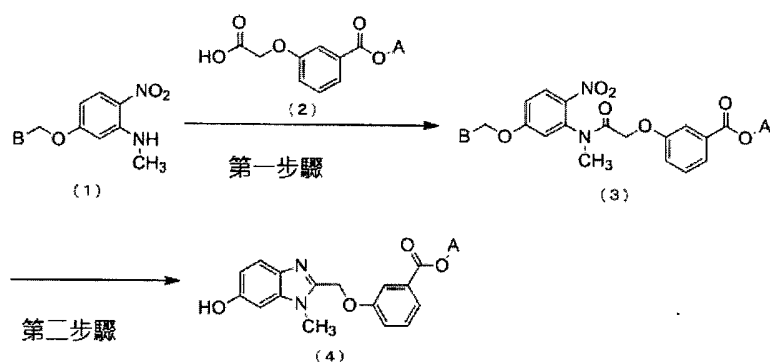
(54)名稱

苯甲酸酯類之製造法

MANUFACTURING METHOD OF BENZOATES

(57)摘要

本發明之課題係提供一種可期待作為醫藥利用的新穎吡啶衍生物之工業上更有利的製造方法。本發明之解決手段，係以高品質地簡短步驟且高收率製造作為製造中間體之 3-(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)苯甲酸酯類之方法、以及作為其先質的新穎苯甲酸酯類及其製造方法。





(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 201219353 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：100131999

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07C231/02 (2006.01)

C07D235/12 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/07 日本

2010-200092

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：若山雅一 WAKAYAMA, MASAKAZU (JP) ; 齋藤亞矢子 SAITO, AYAKO (JP) ;
梶野久喜 KAJINO, HISAKI (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 88 頁

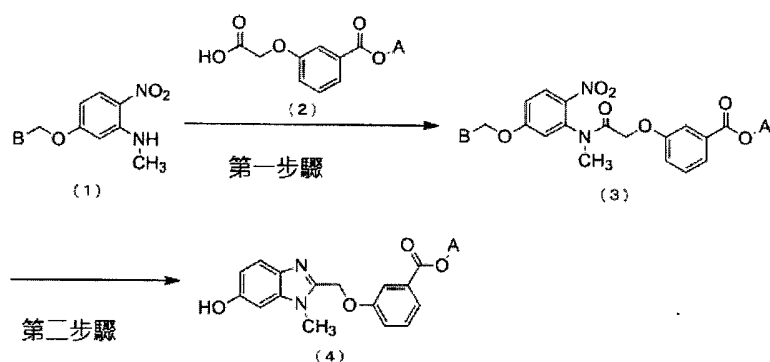
(54)名稱

苯甲酸酯類之製造法

MANUFACTURING METHOD OF BENZOATES

(57)摘要

本發明之課題係提供一種可期待作為醫藥利用的新穎吡啶衍生物之工業上更有利的製造方法。本發明之解決手段，係以高品質地簡短步驟且高收率製造作為製造中間體之 3-(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)苯甲酸酯類之方法、以及作為其先質的新穎苯甲酸酯類及其製造方法。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種新穎吡啶衍生物之製造中間體及其製造方法，該物在醫藥方面，尤其是具有血糖降低作用，或者糖及脂質代謝疾病、或者有過氧小體(Peroxisome)活性化受體(PPAR) γ 促成的疾病之治療及/或預防發病者。

【先前技術】

近年來，由於生活形態改變等而在世界上患有 II 型糖尿病、高胰島素血症(hyperinsulinemia)、脂質代謝異常、肥胖、高血壓、動脈硬化性疾病等的代謝性症候群之患者正在增加。代謝性症候群之患者，患有冠狀動脈疾病、腦梗塞、腦出血之風險增大數倍，進一步招致以腎病(nephropathy)、神經障礙(neurological disorder)、視網膜症(retinopathy)為始之慢性併發症(chronic complication)之發作。併發了合併症的患者增加成為醫療成本上揚之極大要因(非專利文獻 1)。

再者由近年來之研究已漸了解作用於 PPAR γ 之配位體 II 型糖尿病、高胰島素血症、脂質代謝異常、肥胖、高血壓、動脈硬化性疾病、胰島素拮抗性等之稱為代謝性症候群的病態之預防或改善極為有用(非專利文獻 2)。又，由作用於 PPAR γ 之配位體，抑制發炎性細胞激素(cytokine)之產生(非專利文獻 3、非專利文獻 4)或誘導細胞死亡(apoptosis)抑制癌細胞之增殖(非專利文獻 5)，對發炎疾病或癌之預防或改善亦為有用。作為將

PPAR γ 活性化之配位體之具體例，可例舉在醫療上已經使用於 II 型糖尿病之治療的被分類為四氫噻唑二酮(thiazolidinedione)系藥劑的皮葛它宗(pioglitazone)(非專利文獻 6)、羅西葛它宗(rosiglitazone)(非專利文獻 7)。在該等四氫噻唑二酮系藥劑，因會有體液滯留(retention of fluid)、體重增加、心臟疾病風險增大等之副作用，故安全性更高的醫藥品之開發為理想(專利文獻 1)。現在亦有多位研究者透過將 PPAR α 、 γ 或者 δ 予以活性化或抑制之配位體之研究，進行指向起因於胰島素拮抗性或發炎等的疾病或代謝性症候群之預防或改善之醫藥品研究開發(非專利文獻 8)。

作為具有與本案合成的化合物相同的骨架之衍生物，在專利文獻 2 有記載，在苯并咪唑基之 6 位，鍵結有烷氧基、(取代)苯氧基、吡啶氧基等的化合物及該等作為糖尿病、高血糖症等治療藥之使用。但是，在同公報，在苯并咪唑基之 6 位為吡啶氧基之情形，卻只有無取代之 3-吡啶氧基之合成例。一方面，在本案合成的化合物，係在苯并咪唑基之 6 位，鍵結具有 1 至 3 個取代基的吡啶氧基。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻 1]國際公開第 2004/014308 號小冊

[專利文獻 2]國際公開第 2008/126732 號小冊

[非專利文獻]

[非專利文獻 1]藥物化學年度報告,39 卷,41-56

頁,2004 年 (Annual Reports in Medicinal Chemistry, 39,41-56(2004))

[非專利文獻 2]醫學年鑑,53 卷,409-435 頁,2002 年 (Annual Reviews of Medicine,53,409-435(2002))

[非專利文獻 3]自然雜誌,391 卷,79-82 頁,1998 年 (Nature,391,79-82(1998))

[非專利文獻 4]自然雜誌,391 卷,82-86 頁,1998 年 (Nature,391,82-86(1998))

[非專利文獻 5]生物化學及生物物理研究通訊,270 卷,400-405 頁,2000 年 (Biochemical and Biophysical Research Communications,270,400-405(2000))

[非專利文獻 6]化學與藥物學公報,39 卷,1440-1445 頁,1991 年 (CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN,39,1440-1445(1991))

[非專利文獻 7]生物有機與藥物化學通訊,4 卷,1181-1184 頁,1994 年 (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter,4,1181-1184(1994))

[非專利文獻 8]藥物化學年度報告,38 卷,71-80 頁,2003 年 (Annual Reports in Medicinal Chemistry, 38,71-80(2003))

【發明內容】

[發明欲解決課題]

具有特定化學結構之吡啶衍生物，作為代謝性症候群，亦即糖尿病(尤其是 II 型糖尿病)、高血糖症、高脂血症、肥胖症、葡萄糖耐受異常(impaired glucose

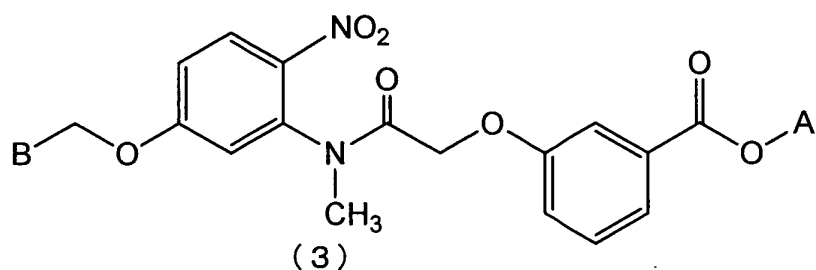
tolerance: IGT)、胰島素拮抗性、空腹血糖異常(impaired fasting glucose: IFG)、高血壓、脂肪肝、非酒精性肝硬變(NASH)、糖尿病併發症(例如視網膜症、腎病、神經性疾病等)、動脈硬化症、妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus: GDM)、多囊性卵巢症候群(polycystic ovary syndrome: PCOS)等之疾病、發炎性疾病(例如關節炎、疼痛、發炎性腸炎等)、痤瘡(acne)、曬傷、乾癬、濕疹、過敏性疾病、氣喘、消化道潰瘍、潰瘍性大腸炎、克隆氏症、冠狀動脈疾病、動脈硬化症、動脈粥樣化(atheroma)性動脈硬化症、糖尿病視網膜症、糖尿病黃斑症、黃斑浮腫、糖尿病腎病、缺血性心臟病、腦血管障礙、末梢性循環障礙、自體免疫疾病(例如全身性紅斑狼瘡、慢性關節風濕、Sjogren's 症候群、全身性硬皮病(scleroderma)、混合型結締組織病、橋本病(Hashimotodisease)、克隆氏症、潰瘍性大腸炎、特發性阿迪森氏病、雄性不孕症(male sterility)、古巴士德(Goodpasture)症候群、快速進行性腎絲球腎炎(rapidprogressiveglomerulonephritis)、重症肌無力症、多發性肌炎、多發性硬化症、自體免疫性溶血性貧血、特發性血小板減少性紫癜病、貝塞氏(Behchet)病、CREST 症候群等)、胰臟炎、惡病質(cachexia)、癌(例如胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌、前列腺癌、胰臟癌、肝臟癌)、白血病、肉瘤(sarcoma)(例如脂肪肉瘤)、骨質疏鬆症、退化性骨質疏鬆症(involutional osteoporosis)、神經變性(neuro degeneration)疾病、阿滋海默症、高尿酸血

症、乾眼症等之治療藥或預防藥極為有用，可期待作為醫藥方面之利用。因此，以高品質地簡短步驟，更簡便的操作，且更高收率製造該等衍生物，在工業上極有意義。

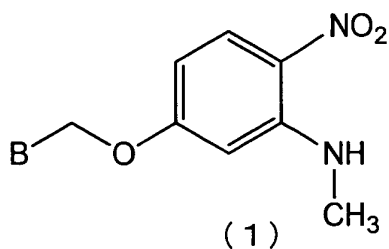
本發明人等針對可期待作為醫藥品利用之新穎吡啶衍生物之工業上更有利的製造方法，經戮力研討，結果首先發現以高品質地簡短步驟且高收率製造作為其製造中間體之 3-(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)苯甲酸酯類之方法、以及作為其先質之新穎苯甲酸酯類及其製造方法，並完成本發明。

[解決課題之手段]

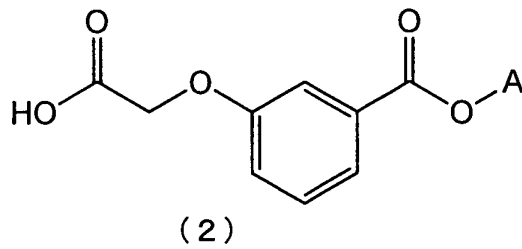
本發明係，(1)一種通式(3)所示化合物之製造方法，



[式中，A 及 B 與下述同義]，其特徵為在溶劑中，將通式(1)所示之化合物



[式中，B 表示可經 C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基取代之 C₆-C₁₀ 芳基]，與通式(2)所示之化合物



[式中，A 表示可經 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_1-C_6 烷基、可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_3-C_7 環烷基，或者可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_6-C_{10} 芳基]反應者。

本發明中，較佳是

(2)在(1)項之製造方法中，A 為甲基。

(3)在(1)或(2)項之製造方法中，B 為苯基。

(4)選自(1)至(3)項中任一項之製造方法，其中溶劑為鹵化烴類、腈類、醚類或該等之混合溶劑。

(5)選自(1)至(3)項中任一項之製造方法，其中溶劑為四氫呋喃。

(6)選自(1)至(3)項中任一項之製造方法，其中溶劑為鹵化烴類、腈類、醚類、鹽胺類、羧酸酯類或該等混合溶劑。

(7)選自(1)至(3)項中任一項之製造方法，其中溶劑為 N,N-二甲基乙醯胺。

(8)選自(1)至(7)項中任一項之製造方法，其係在鹵化劑存在下之製造方法。

(9)在(8)項之製造方法中，鹵化劑為亞硫醯氯、草醯氯或五氯化磷。

(10)在(8)項之製造方法中，鹵化劑為亞硫醯氯。

(11)在選自(8)至(10)項中任一項之製造方法，其係將通式(1)所示之化合物及通式(2)所示之化合物預先進行混合，在其中添加鹵化劑。

(12)選自(1)至(10)項中任一項之製造方法，其係在鹼存在下之製造方法。

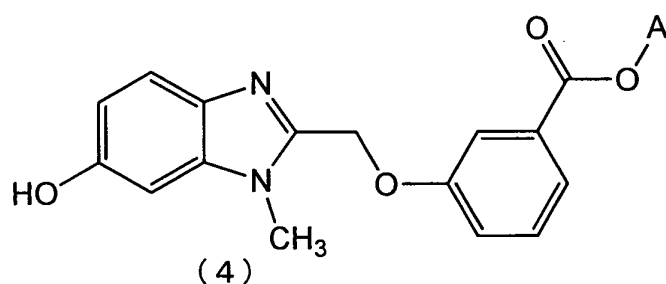
(13)在(12)項之製造方法，其中鹼為鹼金屬氫化物類。

(14)在(12)之製造方法，其中鹼為氫化鈉。

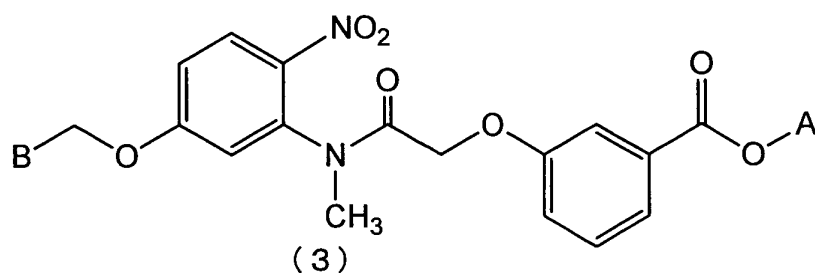
(15)在(1)至(14)項中任一項之製造方法，其係在觸媒存在下之製造方法。

(16)在(15)項之製造方法，其中觸媒為 N,N-二甲基甲醯胺。

又，本發明係(17)一種通式(4)所示化合物之製造方法：



[式中，A 與下述同義]，其特徵為在溶劑中、觸媒之存在下，將通式(3)所示之化合物



[式中，A 表示可經 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_1-C_6 烷基、可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_3-C_7 環烷基或者可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_6-C_{10} 芳基；B 表示可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_6-C_{10} 芳基]，與氫反應者。

本發明中，較佳是

(18)在(17)項之製造方法中，A 為甲基。

(19)在(17)或(18)項之製造方法中，B 為苯基。

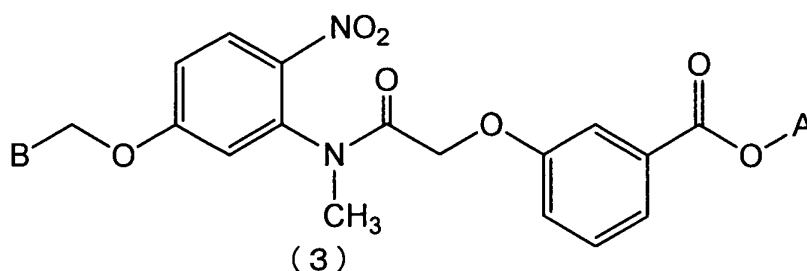
(20)在(17)至(19)項中任一項之製造方法，其中溶劑為醇類、醃胺類或該等之混合溶劑。

(21)在選自(17)至(19)項中任一項之製造方法，其中溶劑為 N,N-二甲基乙醃胺。

(22)在選自(17)至(21)項中任一項之製造方法，其中觸媒為鈮-碳觸媒或鉑-碳觸媒。

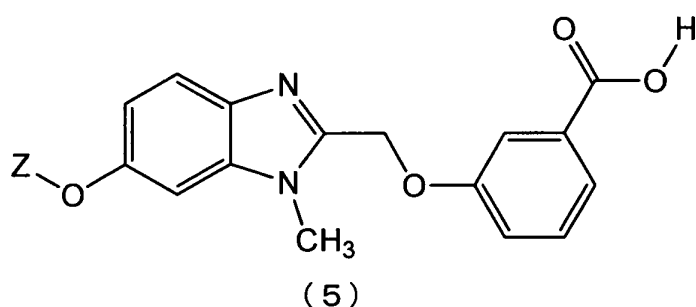
(23)在選自(17)至(21)項中任一項之製造方法，其中觸媒為鈮-碳觸媒。

又，本發明係(24)一種製造通式(5)所示之化合物之方法，其係使用下述第一步驟所製造之通式(3)所示之化合物



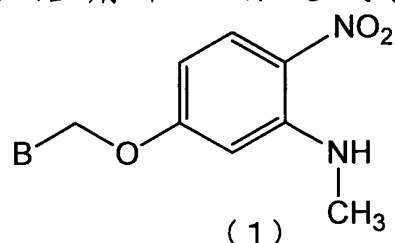
[式中，A 表示可經 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_1-C_6 烷基、

可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_3-C_7 環烷基、或者可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_6-C_{10} 芳基；B 表示可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_6-C_{10} 芳基]，製造通式(5)所示之化合物

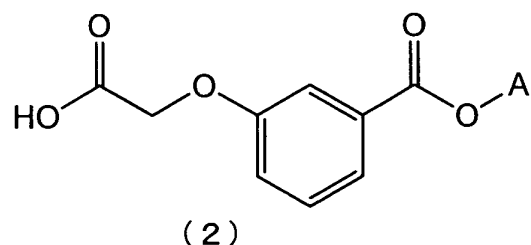


[式中，Z 表示可獨立地經鹵素原子、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代 1 至 3 個的吡啶基]之方法，

其中製造該通式(3)所示化合物之第一步驟之特徵係在溶劑中，將通式(1)所示之化合物



[式中，B 與前述同義]，與通式(2)所示之化合物



[式中，A 與前述同義]反應者。

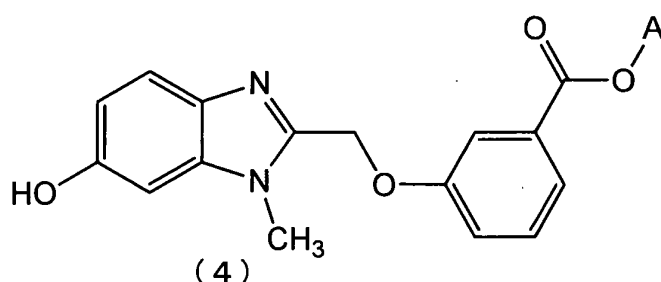
本發明中，較佳是

(25)在(24)項之製造方法中，A 為甲基。

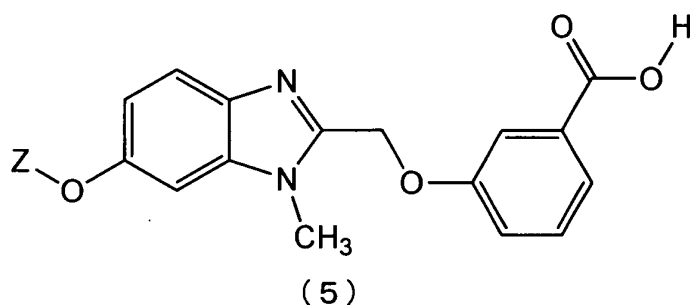
- (26)在(24)或(25)項之製造方法中，B為苯基。
- (27)在選自(24)至(26)項中任一項之製造方法，其中溶劑為鹵化烴類、腈類、醚類或該等之混合溶劑。
- (28)在選自(24)至(26)項中任一項之製造方法，其中溶劑為四氫呋喃。
- (29)在選自(24)至(26)項中任一項之製造方法，其中溶劑為鹵化烴類、腈類、醚類、醯胺類、羧酸酯類或該等之混合溶劑。
- (30)在選自(24)至(26)項中任一項之製造方法，其中溶劑為N,N-二甲基乙醯胺。
- (31)在選自(24)至(30)項中任一項之製造方法，其係在鹵化劑之存在下之製造方法。
- (32)在(31)項之製造方法，其中鹵化劑為亞硫醯氯、草醯氯或五氯化磷。
- (33)在(31)項之製造方法，其中鹵化劑為亞硫醯氯。
- (34)在選自(31)至(33)項中任一項之製造方法，其係將通式(1)所示之化合物及通式(2)所示之化合物預先混合，在其中添加鹵化劑。
- (35)在選自(24)至(33)項中任一項之製造方法，其係在鹼之存在下之製造方法。
- (36)在(35)項之製造方法，其中鹼為鹼金屬氫化物類。
- (37)在(35)項之製造方法，其中鹼為氫化鈉。
- (38)在選自(24)至(37)項中任一項之製造方法，其係在觸媒存在下之製造方法。
- (39)在(38)項之製造方法，其中觸媒為N,N-二甲基甲醯

胺。

又，本發明係(40)一種製造通式(5)所示之化合物之製造方法，其係使用下述第二步驟所製造之通式(4)所示之化合物

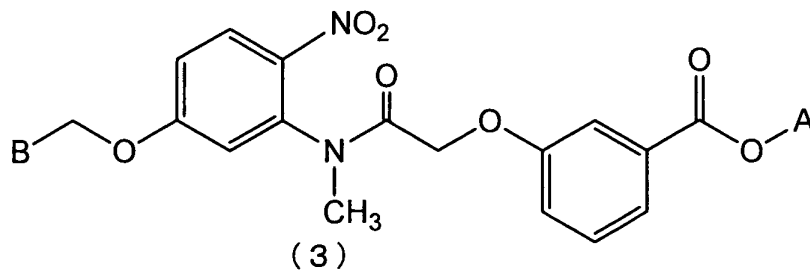


[式中，A 表示可經 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_1-C_6 烷基、可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_3-C_7 環烷基、或者可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_6-C_{10} 芳基]，製造通式(5)所示之化合物



[式中，Z 表示可獨立地經鹵素原子、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代 1 至 3 個之吡啶基]之方法，

其中製造該通式(4)所示化合物之第二步驟之特徵係在溶劑中，觸媒之存在下，將通式(3)所示之化合物，



[式中，A 與前述同義；B 表示可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_6-C_{10} 芳基]，與氫反應者。

本發明中，較佳是

(41)在(40)項之製造方法，其中 A 為甲基。

(42)在(40)或(41)項之製造方法，其中 B 為苯基。

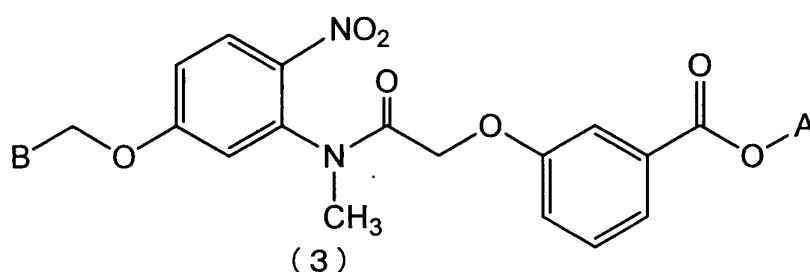
(43)選自(40)至(42)項中任一項之製造方法，其中溶劑為醇類、醯胺類或該等之混合溶劑。

(44)在選自(40)至(42)項中任一項之製造方法，其中溶劑為 N,N-二甲基乙醯胺。

(45)在選自(40)至(44)項中任一項之製造方法，其中觸媒為鈀-碳觸媒或鉑-碳觸媒。

(46)在選自(40)至(44)項中任一項之製造方法，其中觸媒為鈀-碳觸媒。

又本發明係(47)一種通式(3)所示之化合物



[式中，A 表示可經 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_1-C_6 烷基、可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_3-C_7 環烷基、或者可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_6-C_{10} 芳基；B

表示可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_6-C_{10} 芳基]。
本發明中、較佳是

(48)在(47)項之化合物，其中 A 為 C_1-C_6 烷基之化合物。

(49)在(47)項之化合物，其中 A 為甲基。

(50)選自(47)至(49)項中任一項之化合物，其中 B 為 C_6-C_{10} 芳基。

(51)選自(47)至(49)項中任一項之化合物，其中 B 為苯基。

本發明中，「 C_1-C_6 烷基」係指碳數 1 至 6 個之直鏈或分枝鏈烷基。例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、二級丁基、三級丁基、異丁基、戊基、新戊基或己基，較佳是甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、二級丁基、三級丁基或異丁基，更佳是甲基。

本發明中，「 C_3-C_7 環烷基」係指環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，較佳是環戊基或環己基。

本發明中，「 C_6-C_{10} 芳基」係指苯基、1-萘基或 2-萘基，較佳是苯基。

本發明中，「 C_1-C_6 烷氧基」係指碳數 1 至 6 個直鏈或分枝鏈烷氧基。例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、異丁氧基、戊氧基、新戊氧基或己氧基，較佳是甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基或三級丁氧基，更佳為甲氧基或乙氧基。

本發明中，「可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_6-C_{10} 芳基」係指該「 C_6-C_{10} 芳基」或者鍵結有該「 C_1-C_6

烷基」或該「C₁-C₆ 烷氧基」的該「C₆-C₁₀ 芳基」。較佳是 C₆-C₁₀ 芳基，更佳是苯基。

本發明中，「可經 C₁-C₆ 烷氧基取代之 C₁-C₆ 烷基」係指該「C₁-C₆ 烷基」或者鍵結有該「C₁-C₆ 烷氧基」的該「C₁-C₆ 烷基」。較佳是 C₁-C₆ 烷基，更佳是甲基。

本發明中，「可經 C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基取代之 C₃-C₇ 環烷基」係指該「C₃-C₇ 環烷基」或者鍵結有該「C₁-C₆ 烷基」或該「C₁-C₆ 烷氧基」之該「C₃-C₇ 環烷基」。

本發明中，「鹵素原子」係指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

本發明中，「以鹵素原子、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基獨立地經 1 至 3 個取代的吡啶基」係指該「鹵素原子」、該「C₁-C₆ 烷基」或該「C₁-C₆ 烷氧基」係獨立地鍵結 1 至 3 個的 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基。

本發明之通式(3)所示化合物之具體化合物，可例舉下述表 1 記載之化合物，不過通式(3)所示之化合物並無限定於該等之化合物。

下述表 1 中簡稱之意義係如下述。亦即，

Me 表示甲基；

Et 表示乙基；

Pr 表示丙基；

i-Pr 表示異丙基；

Bu 表示丁基；

s-Bu 表示二級丁基；

t-Bu 表示三級丁基；

i-Bu 表示異丁基；

Pen 表示戊基；

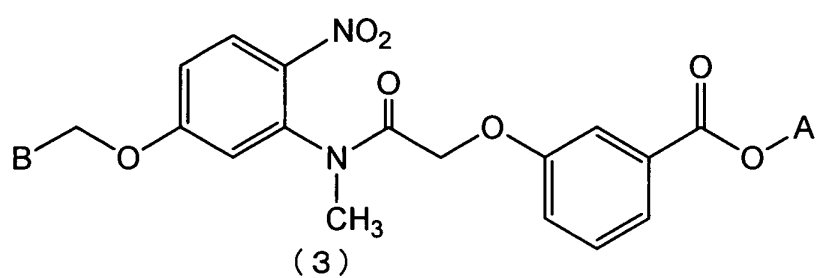
Hex 表示己基；

cy-Pen 表示環戊基；

cy-Hex 表示環己基；

C₆H₄-4-Me 表示 4-甲基苯基。

(表 1)



化合物號碼	A	B
1	Me	C ₆ H ₅
2	Et	C ₆ H ₅
3	Pr	C ₆ H ₅
4	i-Pr	C ₆ H ₅
5	Bu	C ₆ H ₅
6	s-Bu	C ₆ H ₅
7	t-Bu	C ₆ H ₅
8	i-Bu	C ₆ H ₅
9	Pen	C ₆ H ₅
10	Hex	C ₆ H ₅
11	cy-Pen	C ₆ H ₅
12	cy-Hex	C ₆ H ₅
13	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
14	Me	C ₆ H ₄ -4-Me
15	Me	C ₆ H ₃ -3, 5-Me ₂
16	Me	C ₆ H ₄ -4-OMe
17	Et	C ₆ H ₄ -4-Me
18	Et	C ₆ H ₄ -4-Et
19	Et	C ₆ H ₄ -4-OMe
20	Pr	C ₆ H ₄ -4-Me
21	Pr	C ₆ H ₄ -2-Me
22	Pr	C ₆ H ₄ -4-OMe
23	i-Pr	C ₆ H ₄ -4-Me
24	i-Pr	C ₆ H ₄ -4-O-t-Bu

[發明效果]

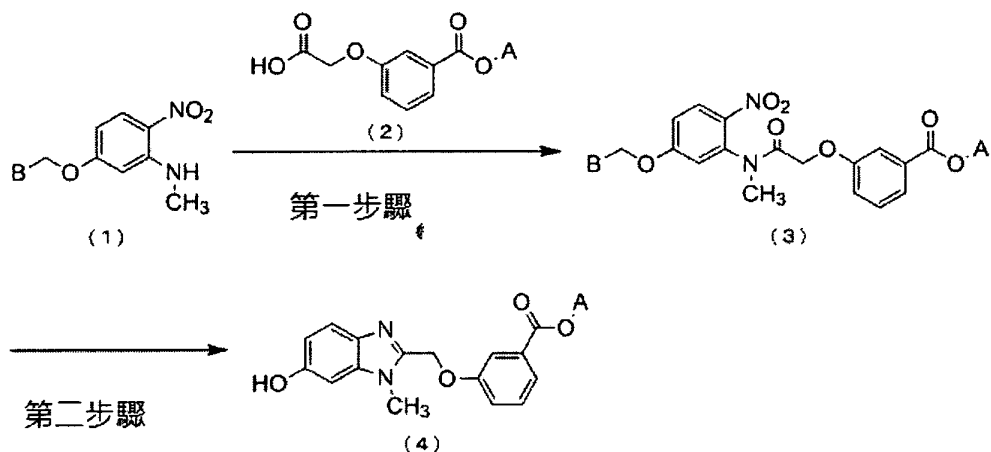
藉由本發明，作為代謝性症候群，亦即糖尿病(尤其是 II 型糖尿病)、高血糖症、高脂血症、肥胖症、葡萄糖耐受異常、胰島素拮抗性、空腹血糖異常、高血壓、脂肪肝、非酒精性肝硬變(NASH)、糖尿病併發症(例如視網膜症、腎病、神經性疾病等)、動脈硬化症、妊娠糖尿病、多囊性卵巢症候群等之疾病、發炎性疾病(例如骨關節炎、疼痛、發炎性腸炎等)、痤瘡、曬傷、乾癬、濕疹、過敏性疾病、氣喘、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、克隆氏症、冠動脈疾病、動脈硬化症、動脈粥樣化性動脈硬化症、糖尿病視網膜症、糖尿病黃斑症、黃斑浮腫、糖尿病性腎病、缺血性心臟病、腦血管障礙、末梢性循環障礙、自體免疫疾病(例如全身性紅斑狼瘡、慢性關節風濕、Sjogren's 症候群、全身性硬皮病、混合型結締組織病、橋本病、克隆氏症、潰瘍性大腸炎、特發性阿迪森氏病、雄性不孕症、古巴士德症候群、快速進行性腎絲球體腎炎、重症肌無力症、多發性肌炎、多發性硬化症、自體免疫性溶血性貧血、特發性血小板減少性紫癜病、貝塞氏病、CREST 症候群等)、胰臟炎、惡病質、癌(例如胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌、前列腺癌、胰臟癌、肝臟癌)、白血病、肉瘤(例如脂肪肉瘤)、骨質疏鬆症、退化性骨質疏鬆症、神經變性疾病、阿滋海默症、高尿酸血症、乾眼症等之治療藥或預防藥極為有用，可期待作為醫藥品利用的作為吡啶衍生物製造中間體之 3-(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)苯甲酸酯類，係使用廉

價反應劑，可大量、高收率、高品質、且簡便的製造。

【實施方式】

[實施發明之形態]

關於本發明之通式(3)所示化合物及目的之通式(4)所示化合物之製造方法，詳細說明如下。



[式中，A 及 B 與前述同義]。

本發明之方法係包含：

第一步驟：藉由使通式(1)所示之胺類及通式(2)所示之苯氧基乙酸衍生物反應，並形成醯胺結合，以製造通式(3)所示苯甲酸酯類；及

第二步驟：藉由氫化通式(3)所示之苯甲酸酯類，而進行(取代)芳基甲基之去保護及硝基之還原，進一步進行分子內脫水縮合(dehydration synthesis)，製造通式(4)所示 3-(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)苯甲酸酯類。以下針對各步驟予以詳細說明。

(第一步驟)

本步驟係藉由使胺類(1)及苯氧基乙酸衍生物(2)反

應，而形成醯胺結合，並製造苯甲酸酯類(3)之步驟。本步驟，係進行詳述如下之酸鹵化物法、活性酯化法、或混合酸酐法。

此外，出發物質之胺類(1)，例如可由 Tetrahedron Lett.,2002,7303-7306.或者日本特開 2006-124375 號公報記載之製造方法而可容易地製造。又另一出發物質之苯氧基乙酸衍生物(2)，可以例如 Pharm.Chem.J.,2001,653.或者 J.Indian Chem. Soc.,1987,34.記載之製造方法，而容易地製造。

(酸鹵化物法)

酸鹵化物法係在溶劑中，使苯氧基乙酸衍生物(2)與亞硫醯氯或草醯氯等之鹵化劑反應，製造鹵化苯氧基乙醯類，與胺類(1)，在溶劑中，於鹼之存在下、或非存在下，藉由醯胺化來進行。

在鹵化使用之鹵化劑方面，只要是可將羧酸變換成酸鹵化物之物則無特別限定。此種鹵化劑方面，可例舉例如亞硫醯氯、亞硫醯溴、草醯氯、磷醯氯、三氯化磷、五氯化磷等，較佳可例舉亞硫醯氯、草醯氯、五氯化磷等，特佳為亞硫醯氯。

在鹵化使用之鹵化劑之量，相對於使用之苯氧基乙酸衍生物(2)，只要是 1 當量以上則並無特別限定，不過，較佳是 1 至 2 當量，再佳是 1 至 1.2 當量。

鹵化通常係在溶劑中進行。在使用溶劑之情形，只要是不阻礙反應之物，並無特別限定。此種溶劑係指例如己烷、庚烷、石油英(ligroin)、石油醚般之脂肪族烴

類；苯、甲苯、二甲苯般之芳香族烴類；乙酸乙酯、乙酸丁酯般之羧酸酯類；乙腈、丙腈、苯腈般之腈類；二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、四氯化碳般之鹵化烴類；二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二氧六環、二甲氧乙烷、二乙二醇二甲醚般之醚類；甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、六甲基磷酸三醯胺般之醯胺類；二甲亞砷般之亞砷類；環丁砜(sulfolane)或該等之混合溶劑，較佳是鹵化烴類、腈類、醚類、醯胺類、羧酸酯類或該等之混合溶劑，再佳是鹵化烴類、腈類、醚類或該等之混合溶劑，再佳是醚類，特佳是四氫呋喃或N,N-二甲基乙醯胺，最佳是四氫呋喃。

鹵化係藉由添加觸媒而有使反應加速進行之情形。在添加觸媒之情形，觸媒方面，通常係使用胺、胺之衍生物或含氮雜環化合物。在使用胺之情形，通常在使用三級胺之此種胺方面，可例舉例如三甲胺、三乙胺、二異丙基乙胺或三丁胺等之三烷胺類；N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺等之二烷基芳胺類；或者二苯基二甲胺等之二芳基烷胺類。胺之衍生物方面，可例舉例如N,N-二甲基甲醯胺或N,N-二甲基乙醯胺等之N,N-二烷基醯胺類等。含氮雜環化合物方面，可例舉吡啶、N,N-二甲基-4-胺基吡啶、咪唑或三唑等。較佳是三甲胺、三乙胺、二異丙基乙胺、三丁胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、吡啶或N,N-二甲基-4-胺基吡啶，再佳是三乙胺、N,N-二甲基甲醯胺、吡啶或N,N-二甲基-4-胺基吡啶，特佳為N,N-二甲基甲醯胺。

在鹵化使用之觸媒之量並無特別限定,不過相對於使用之鹵化劑而言,通常為 0.00001 至 20 當量,較佳是 0.0001 至 10 當量,再佳是 0.001 至 5 當量。

鹵化之反應溫度,因溶劑、原料化合物、試劑等不同,不過通常為 -20°C 至 150°C ,較佳是 -10°C 至 100°C ,再佳是 -10 至 70°C 。

鹵化之反應時間,因原料化合物、試劑、反應溫度等不同,不過通常係自 30 分鐘至 80 小時,較佳是 30 分鐘至 48 小時,再佳是 1 小時至 6 小時。

鹵化完成後,鹵化苯氧基乙醯類在經單離之後亦可實施醯胺化,在不予單離照樣亦可實施醯胺化,較佳為不予單離照樣實施醯胺化。

醯胺化,係製造苯甲酸酯類(3)之步驟,其係藉由將鹵化苯氧基乙醯類與胺類(1)在溶劑中予以反應,來進行。

在醯胺化使用鹼之情形,使用之鹼係指例如碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀般之鹼金屬碳酸鹽類;碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀般之鹼金屬重碳酸鹽類;氫化鋰、氫化鈉、氫化鉀般之鹼金屬氫化物類;氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀般之鹼金屬氫氧化物類;甲氧化鋰、甲氧化鈉、乙氧化鈉、三級丁氧化鉀般之鹼金屬烷氧化物類;三乙胺、三丁胺、二異丙基乙胺、N-甲基咪啉、吡啶、4-(N,N-二甲基胺基)吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-

十一烯(DBU)般之有機胺類，較佳為鹼金屬碳酸鹽類、鹼金屬氫化物類、或有機胺類，再佳為鹼金屬氫化物類。

醯胺化通常係在溶劑中進行。溶劑方面只要是不阻礙反應之物並無特別限定。此種溶劑係指例如己烷、庚烷、石油英、石油醚般之脂肪族烴類；苯、甲苯、二甲苯般之芳香族烴類；乙酸乙酯、乙酸丁酯般之羧酸酯類；乙腈、丙腈、苯腈般之腈類；二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、四氯化碳般之鹵化烴類；二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二氧六環、二甲氧乙烷、二乙二醇二甲醚般之醚類；甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、六甲基磷酸三醯胺般之醯胺類；二甲基亞砷般之亞砷類；環丁砷般之砷類或該等混合溶劑，較佳是鹵化烴類、腈類、醚類、醯胺類或該等混合溶劑，更佳是鹵化烴類、腈類、醚類或該等之混合溶劑，再佳是醚類，特佳是四氫呋喃或 N,N-二甲基乙醯胺，最佳是四氫呋喃。

醯胺化之反應溫度因溶劑、原料化合物、試劑等而不同，不過通常為 -20°C 至 150°C 、較佳是 -20°C 至 100°C 。

醯胺化之反應時間，因溶劑、原料化合物、試劑、反應溫度等而不同，不過通常為 30 分鐘至 80 小時，較佳是 1 小時至 48 小時。

(活性酯化法)

活性酯化法，係在鹼之存在下或非存在下，在溶劑中，使苯氧基乙酸衍生物(2)及活性酯化劑反應，製造活性酯類，並與胺類(1)反應，製造苯甲酸酯類(3)來進行。

在使用於活性酯化法之活性酯化劑方面，可例舉例

如 N-羥基琥珀酸鹽亞胺、1-羥基苯并三唑、或 N-羥基-5-降莧烯(norbornene)-2,3-二羧基鹽亞胺般之 N-羥基化合物；二吡啶二硫化物般之二硫化物化合物；二環己基羧基鹽亞胺般之羧基鹽亞胺；或者羧基二咪唑、三苯膦般之縮合劑。

使用於活性酯化法之溶劑方面，只要是不阻礙反應之物，則並無特別限定。此種溶劑係指例如己烷、庚烷、石油英、石油醚般之脂肪族烴類；苯、甲苯、二甲苯般之芳香族烴類；乙酸乙酯、乙酸丁酯般之羧酸酯類；乙腈、丙腈、苯腈般之腈類；二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、四氯化碳般之鹵化烴類；二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二氧六環、二甲氧乙烷、二乙二醇二甲醚般之醚類；甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、六甲基磷酸三醯胺般之醯胺類；二甲基亞砷般之亞砷類；環丁砷或該等之混合溶劑，較佳為鹵化烴類、腈類、醚類、醯胺類或該等之混合溶劑，更佳是乙腈、二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃、二氧六環、N,N-二甲基甲醯胺或該等之混合溶劑，特佳為四氫呋喃、二氧六環或乙腈。

在活性酯化法使用鹼之情形，則可使用與前述在酸鹵化物法使用之物相同之鹼。

活性酯化法之反應溫度，因原料化合物、試劑等而不同，不過通常為-70℃至150℃，較佳是-20℃至100℃。

活性酯化法之反應時間，因原料化合物、試劑、反應溫度等而不同，不過通常為10分鐘至80小時，較佳是30分鐘至12小時。

(混合酸酐法)

混合酸酐法係在鹼之存在下或非存在下，於溶劑中，使苯氧基乙酸衍生物(2)與混合酸酐化劑反應，製造混合酸酐類，並與胺類(1)反應，製造苯甲酸酯類(3)來進行。

使用於混合酸酐法之混合酸酐化劑方面，可使用例如乙醯氯或三甲基乙醯氯(pivaloyl chloride)般之鹵化烷醯類、氯碳酸甲酯、氯碳酸乙酯、或氯碳酸苯酯般之氯碳酸類、氯基磷酸二乙酯、氯基磷酸二苯酯般之氯基磷酸類。

使用於混合酸酐法之溶劑方面，只要不阻礙反應並無特別限定。此種溶劑係指例如己烷、庚烷、石油英、石油醚般之脂肪族烴類；苯、甲苯、二甲苯般之芳香族烴類；乙酸乙酯、乙酸丁酯般之羧酸酯類；乙腈、丙腈、苯腈般之腈類；二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、四氯化碳般之鹵化烴類；二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二氧六環、二甲氧乙烷、二乙二醇二甲醚般之醚類；甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、六甲基磷酸三醯胺般之醯胺類；二甲基亞碲般之亞碲類；環丁碲或該等之混合溶劑，較佳為鹵化烴類、腈類、醚類或醯胺類或該等之混合溶劑，再佳是乙腈、二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃、二氧六環、N,N-二甲基甲醯胺或該等之混合溶劑，特佳為四氫呋喃、二氧六環或乙腈。

在混合酸酐法使用鹼之情形，亦可使用與酸鹵化物法使用之物相同之鹼。

混合酸酐法之反應溫度，因原料化合物、試劑等不同，通常為 -70°C 至 150°C ，較佳是 -20°C 至 100°C 。

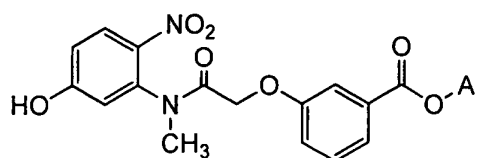
混合酸酐法之反應時間，因原料化合物、試劑、反應溫度等不同，通常為 10 分鐘至 80 小時，較佳是 30 分鐘至 12 小時。

酸鹵化法、活性酯化法、及混合酸酐法，並不進行階段性鹵化、活性酯化、或者混合酸酐化與醯胺化，而是預先將苯氧基乙醯類(2)與胺類(1)混合，對此亦可實施添加鹵化劑、活性酯化劑、或者混合酸酐化劑之方法。

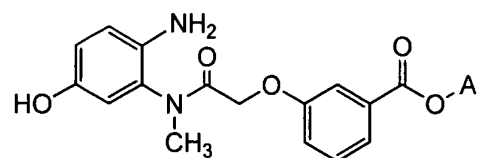
在酸鹵化法、活性酯化法、及混合酸酐法之反應完成後，苯甲酸酯類(3)，係以自然晶析，或者在通常後處理之後，在視情形進行中和處理後，藉由萃取、自然晶析等之操作而自反應混合物分離。所得苯甲酸酯類(3)亦可照樣使用於其次之步驟，若有必要，則在以再結晶、再沈澱、層析法等通常之精製法精製後，亦可使用。

(第二步驟)

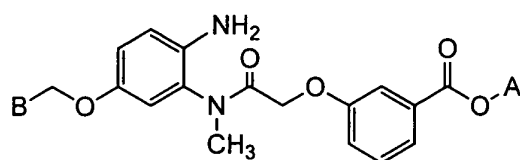
本步驟係藉由苯甲酸酯類(3)之氫化，來進行(取代)芳基甲基之去保護(deprotection)與硝基之還原，進一步進行分子內脫水縮合，來製造 3-(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)苯甲酸酯類(4)之步驟，本步驟係研究出經由下述通式(6)及/或者(7)及/或者(8)及/或者(9)所示之化合物來進行。



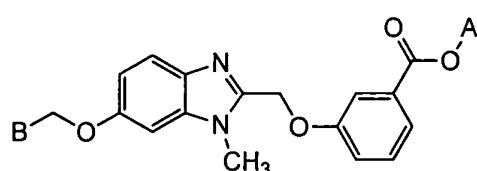
(6)



(7)



(8)



(9)

[式中，A 及 B 與前述同義]。

(取代)芳基甲基之去保護及硝基之還原，通常係藉由觸媒氫化來進行。

本步驟使用之觸媒方面，只要是通常使用在觸媒氫化之物，則無特別限定。此種觸媒方面，係例如使用鈀-碳觸媒、鉑-碳觸媒、雷氏鎳(Raney nickel)、威爾金森(wilkinson)錯合物等，較適當為鈀-碳觸媒或鉑-碳觸媒。

本步驟使用之觸媒之量，並無特別限定，通常相對於苯甲酸酯類(3)而言，為 0.00001 至 1 當量，較佳是 0.0001 至 0.5 當量，再佳是 0.001 至 0.3 當量。

本步驟之氫壓並無特別限定，通常是 1 至 20 氣壓，較佳是 1 至 10 氣壓。

本步驟通常在溶劑中進行。溶劑方面，只要是使苯甲酸酯類(3)溶解某一程度，並不致阻礙反應之物，則無特別限定。此種溶劑係指例如己烷、庚烷、石油英、石油醚、環己烷、甲基環己烷般之脂肪族烴類；苯、甲苯、二甲苯般之芳香族烴類；乙酸般之羧酸類；乙酸乙酯、乙酸丁酯般之羧酸酯類；乙腈、丙腈、苯腈般之腈類；

二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二氧六環、二甲氧乙烷、二乙二醇二甲醚般之醚類；甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、六甲基磷酸三醯胺般之醯胺類或該等之混合溶劑，較佳是醇類、羧酸類、羧酸酯類、腈類、醚類、醯胺類或該等之混合溶劑，更佳是醇類、醯胺類或該等之混合溶劑，再佳是甲醇、乙腈、四氫呋喃、N,N-二甲基乙醯胺或該等混合溶劑，特佳是甲醇或N,N-二甲基乙醯胺，特佳是N,N-二甲基乙醯胺。

本步驟中藉由添加酸，而有可促進反應之情形。又為了照樣取得 3-(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)苯甲酸酯類(4)之鹽，亦有添加酸之情形。

本步驟中在添加酸之情形，添加之酸並無特別限定，例如係使用羧乙酸、草酸、檸檬酸般之有機酸類，或鹽酸、溴酸般之鹵化氫酸類，較佳為鹽酸。

本步驟中在添加酸之情形，對添加酸之量並無特別限定，通常相對於苯甲酸酯類(3)而言，為 0.01 至 100 當量，較佳是 1 至 10 當量。

本步驟之反應溫度並無特別限定，通常是 0℃ 至 150℃，較佳是室溫至 100℃。

本步驟之反應完成後，在觸媒除去等之後處理後，因應產物之物性，在成為酸性、中性、或鹼性後，進行單離操作。單離後，產物可照樣或者依照需要，以再結晶、或者層析法等通常之精製法予以精製。

【實施例】

茲例示實施例進一步詳細說明本發明如下。

(實施例 1)

3-(2-{[5-(苄基氧)-2-硝基苯基](甲基)胺基}-2-側氧乙氧基)苯甲酸甲酯

在 5-(苄基氧)-N-甲基-2-硝基苯胺 (Tetrahedron Lett., 2002, 7303-7306) (20.00g、77.4mmol) 及 [3-(甲氧羰基)苯氧基]乙酸 (19.53g、92.9mmol) 之四氫呋喃 (100mL) 懸浮液中，於氮氣流下、10 至 30℃，添加亞硫醯氯 (12.16g、0.102mol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (0.41g、0.56mmol)，在 20 至 30℃ 攪拌 24 小時。將反應液於 5 至 10℃ 攪拌 2 小時後，濾出經析出的結晶，以乙酸異丙酯 (100mL) 洗淨後，予以減壓乾燥，獲得表述化合物 (32.12g、71.29mmol)。收率 92%。

¹H-NMR(旋轉異構物(rotamer)之混合物, 500MHz, DMSO-d₆): δppm: 3.07, 3.28(3H, s, s), 3.80, 3.81(3H, s, s), 4.44, 4.57, 5.08(2H, d, J=14.9Hz, d, J=14.9Hz, s), 5.22, 5.24(2H, s, s), 7.00-7.53(11H, m), 8.01, 8.20(1H, d, J=9.2Hz, d, J=9.2Hz).;

元素分析: 計算值 C₂₄H₂₂N₂O₇: C, 63.99; H, 4.92; N, 6.22. 實測值 C, 63.76; H, 4.93; N, 6.27。

(實施例 2)

3-(2-{[5-(苄基氧)-2-硝基苯基](甲基)胺基}-2-側氧乙氧基)苯甲酸甲酯

在 [3-(甲氧羰基)苯氧基]乙酸 (98mg、0.47mmol) 之四氫呋喃 (1mL) 溶液中，於 20 至 30℃ 添加 N,N-二甲基甲醯胺 (2μL、0.03mmol) 及亞硫醯氯 (37μL、0.51mmol)，在 50℃ 攪拌 3 小時。將反應液減壓濃縮，製成油狀物。添

加四氫呋喃(3mL)於油狀物，予以減壓濃縮，製成油狀物後，再次實施相同操作，獲得油狀物之 3-(氯羰基甲氧基)苯甲酸甲酯。

在 5-(苄基氧)-N-甲基-2-硝基苯胺 100mg(0.39mmol)之四氫呋喃(1mL)懸浮液中，於氮氣流下、20 至 30℃，添加 3-(氯羰基甲氧基)苯甲酸甲酯之四氫呋喃(1mL)溶液，在同溫度攪拌 15 小時。濾出已析出的結晶，以二乙醚(100mL)洗淨後，進行減壓乾燥，獲得表述化合物(140mg、0.31mmol)。收率 80%。

(實施例 3)

3-(2-{[5-(苄基氧)-2-硝基苯基](甲基)胺基}-2-側氧乙氧基)苯甲酸甲酯

在 [3-(甲氧羰基)苯氧基]乙酸(98mg、0.47mmol)之四氫呋喃(1mL)溶液中，於 20 至 30℃，添加 N,N-二甲基甲醯胺(2μL、0.03mmol)與亞硫醯氯(37μL、0.51mmol)，在 50℃攪拌 3 小時。將反應液減壓濃縮，製成油狀物。添加四氫呋喃(3mL)於油狀物，予以減壓濃縮，製成油狀物後，再次實施相同操作，獲得油狀物之 3-(氯羰基甲氧基)苯甲酸甲酯。

在 5-(苄基氧)-N-甲基-2-硝基苯胺(100mg、0.39mmol)之四氫呋喃(1mL)懸浮液中，於氮氣流下、0 至 5℃，添加氫化鈉(55%含量、17mg、0.39mmol)，攪拌 5 分鐘，添加 3-(氯羰基甲氧基)苯甲酸甲酯之四氫呋喃(1mL)溶液，在 20 至 30℃攪拌 12 小時。將反應液在 0 至 5℃攪拌 10 分鐘後，濾出經析出的結晶，獲得

3-(2-{[5-(苄基氧)-2-硝基苯基](甲基)胺基}-2-側氧乙氧基)苯甲酸甲基之濕品結晶。使其溶解於適量之二甲氧乙烷，過濾後，在減壓下濃縮濾液。濾出所得之結晶，以二乙醚(1mL)洗淨後，予以減壓乾燥，獲得表述化合物(136mg、0.30mmol)。收率 78%。

(實施例 4)

3-[(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲酸甲酯

在實施例 1 所得 3-(2-{[5-(苄基氧)-2-硝基苯基](甲基)胺基}-2-側氧乙氧基)苯甲酸甲酯(32.00g、71.04mmol)之 N,N-二甲基乙醯胺(224mL)溶液中，添加 5%鈀-碳(53%濕品、3.58g、0.95mmol)，在 0.3MPa 之氫加壓下，於 20 至 30℃攪拌 0.5 小時後，於 65 至 75℃攪拌 4 小時。濾出鈀-碳，以 N,N-二甲基乙醯胺(32mL)洗淨。在濾洗液中於 30 至 40℃添加水(48mL)後，於 35 至 45℃滴下水(80mL)，在同溫度攪拌 0.5 小時。在同溫度進一步滴下水(160mL)，在同溫度攪拌 0.5 小時、於 20 至 30℃攪拌 2 小時、於 5 至 15℃攪拌 1 小時。將析出的結晶濾出，以水(110mL)洗淨後，予以減壓乾燥，獲得表述化合物(21.16g、67.70mmol)。收率 95%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ ppm:3.74(3H,s),3.85(3H,s),5.40(2H,s),6.71(1H,dd,J=2.4,8.6Hz),6.83(1H,d,J=2.0Hz),7.40-7.43(2H,m),7.47(1H,t,J=7.4Hz),7.58(1H,dt,J=1.6,7.8Hz),7.63-7.64(1H,m),9.36(1H,s)。

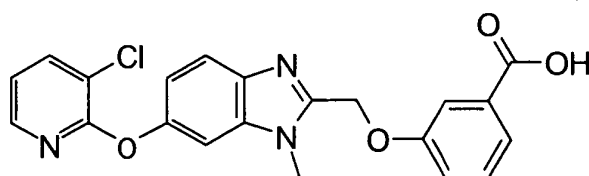
(實施例 5)

3-(2-{[5-(苄基氧)-2-硝基苯基](甲基)胺基}-2-側氧乙氧基)苯甲酸甲酯

在 5-(苄基氧)-N-甲基-2-硝基苯胺(1.00g、3.87mmol)及 [3-(甲氧羰基)苯氧基]乙酸(0.98g、4.66mmol)之 N,N-二甲基乙醯胺(5mL)懸浮液中，於氮氣流下、10 至 30℃，添加亞硫醯氯(0.37mL、5.07mmol)及 N,N-二甲基甲醯胺(22μL、0.28mmol)，在 20 至 30℃攪拌 3 小時。將反應液在 0 至 5℃冷卻後，滴下水(5mL)，於同溫度攪拌 15 小時。將析出的結晶濾出，以乙酸異丙酯、水充分洗淨後，予以減壓乾燥，獲得表述化合物(1.66g、3.69mmol)。收率 95%。

(參考例 1)

3-({6-[(3-氯吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸



(1a) 3-({6-[(3-氯吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

將 3-[(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲酸甲酯(3.12g, 10mmol)、3-氯-2-氟吡啶(1.45g, 11mmol)、碘化銅(0.19g, 1.0mmol)、1,10-啡啉(0.18g, 1.0mmol)及碳酸鉍(9.77g, 30mmol)之 DMF(50mL)溶液，在氮環境下於 80℃攪拌 2 小時。放冷後，在反應

混合物中添加飽和氯化銨水溶液(200mL)，以乙酸乙酯(200mL)萃取後，將有機層以水(200mL)洗淨二次，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，以矽凝膠層析法(二氯甲烷/甲醇, 95:5)精製殘渣，獲得為白色固體之標記化合物(2.46g, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.87(3H, s), 3.93(3H, s), 5.42(2H, s), 6.98(1H, dd, $J=4.7, 7.4\text{Hz}$), 7.10(1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.30(1H, dd, $J=1.0, 8.6\text{Hz}$), 7.38(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.72-7.73(1H, m), 7.79(1H, dd, $J=1.6, 7.4\text{Hz}$), 7.80(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.02(1H, dd, $J=1.6, 4.7\text{Hz}$).

(1b) 3-({6-[(3-氯吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧)苯甲酸

將參考例(1a)製造的 3-({6-[(3-氯吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯(2.46g, 5.8mmol)、2M 氫氧化鈉水溶液(10mL)及 1,4-二氧六圓(20mL)於 80°C 攪拌 2 小時。放冷後，濃縮反應混合物，並添加水(100mL)。在該水溶液中添加 1M 鹽酸，將經中和、析出的固體濾出，獲得為白色固體之標記化合物(1.59g, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 3.83(3H, s), 5.49(2H, s), 7.01(1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{Hz}$), 7.15(1H, dd, $J=5.1, 7.8\text{Hz}$), 7.37-7.40(1H, m), 7.45(1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.57(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.63-7.64(1H, m), 7.67(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.03(1H, dd, $J=2.0, 5.1\text{Hz}$), 8.06(1H, dd, $J=1.6, 7.8\text{Hz}$), 13.06(1H

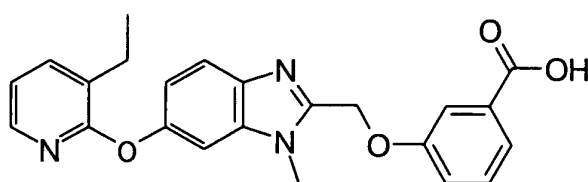
,brs);

分析・計算值 $C_{21}H_{16}ClN_3O_4$:C,61.54;H,3.94;N,10.25.

實測值 C,61.40;H,3.86;N,10.17。

(參考例 2)

3-({6-[(3-乙基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸



(2a) 3-({6-[(3-溴吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用 3-[(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲酸甲酯 (3.12g,10mmol)、3-溴-2-氟吡啶 (1.94g,11mmol)、碘化銅 (0.19g,1.0mmol)、1,10-啡啉 (0.18g,1.0mmol)、碳酸鉀 (9.77g,30mmol) 及 DMF(50mL)，依照參考例(1a)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (2.19g,47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm:3.87(3H,s),3.93(3H,s),5.42(2H,s),6.91(1H,dd, $J=5.1,8.6\text{Hz}$),7.10(1H,dd, $J=2.7,8.6\text{Hz}$),7.21(1H,d, $J=2.4\text{Hz}$),7.30(1H,dd, $J=0.8,8.2\text{Hz}$),7.38(1H,t, $J=7.8\text{Hz}$),7.68(1H,d, $J=7.8\text{Hz}$),7.72-7.73(1H,m),7.80(1H,d, $J=8.6\text{Hz}$),7.96(1H,dd, $J=2.0,8.6\text{Hz}$),8.06(1H,dd, $J=1.6,4.7\text{Hz}$).

(2b) 3-({6-[(3-乙基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑

-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

將參考例(2a)製造的 3-({6-[(3-溴吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯(1.20g, 2.56mmol)、三乙基硼烷(1.0M THF 溶液、5.12mL, 5.12mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷混合物(0.21g, 0.26mmol)、碳酸鉀(0.71g, 5.12mmol)之 DMF(10mL)溶液在氮環境下，於 80℃ 攪拌 2 日。放冷後，在反應混合物中添加水(50mL)，以乙酸乙酯(50mL)萃取後，將有機層以水(100mL)分 2 次洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，以回載(back hauling)柱層析法(乙腈/水, 2: 1)精製殘渣，獲得為白色固體之標記化合物(0.55g, 51%)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δppm: 1.33(3H, t, J=7.4Hz), 2.81(2H, q, J=7.4Hz), 3.85(3H, s), 3.93(3H, s), 5.42(2H, s), 6.95(1H, dd, J=5.1, 7.4Hz), 7.05(1H, dd, J=2.4, 8.6Hz), 7.16(1H, d, J=2.4Hz), 7.28-7.31(1H, m), 7.37(1H, t, J=8.2Hz), 7.57(1H, dd, J=2.0, 7.0Hz), 7.68-7.70(1H, m), 7.72-7.73(1H, m), 7.78(1H, d, J=8.6Hz), 7.99(1H, dd, J=2.0, 4.7Hz).

(2c) 3-({6-[(3-乙基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸

藉由使用參考例(2b)製造的 3-({6-[(3-乙基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯(0.55g, 1.32mmol)、2M 氫氧化鈉水溶液(5mL)及 1,4-二氧六環(10mL)，依照參考例(1b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物(0.44g, 89%)。

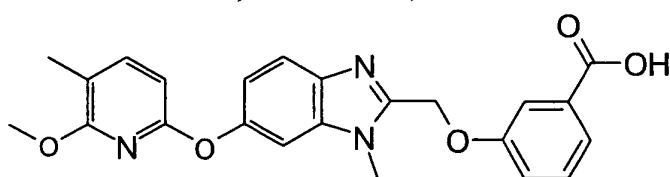
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ ppm:1.27(3H,t, $J=7.8\text{Hz}$),2.74(2H,q, $J=7.4\text{Hz}$),3.82(3H,s),5.48(2H,s),6.94(1H,dd, $J=2.4,8.2\text{Hz}$),7.05(1H,dd, $J=4.7,7.0\text{Hz}$),7.38-7.40(2H,m),7.45(1H,t, $J=7.8\text{Hz}$),7.57(1H,d, $J=7.4\text{Hz}$),7.62-7.64(2H,m),7.71(1H,dd, $J=1.2,7.4\text{Hz}$),7.90(1H,dd, $J=1.2,4.7\text{Hz}$),13.05(1H,brs);

分析・計算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$:C,68.47;H,5.25;N,10.42.

實測值 C,68.21;H,5.15;N,10.39。

(參考例 3)

3-({6-[(6-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸



(3a) 3-({6-[(5-溴-6-氟吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用 3-[(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲酸甲酯(1.56g,5.0mmol)、3-溴-2-氟-6-氟吡啶(1.16g,5.50mmol)、碘化銅(0.10g,0.50mmol)、1,10-啡啉(0.09g,0.50mmol)、碳酸鉍(4.89g,15mmol)及DMF(30mL),依照參考例(1a),進行反應及後處理,而獲得為白色固體之標記化合物(1.70g,68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ ppm:3.84(3H,s),3.86(3H,s),5.50(2H,s),6.98(1H,dd, $J=0.8,9.0\text{Hz}$),7.05(1H,d, $J=9.9\text{Hz}$),7.42-7.52(3H,m),7.59(1H,d, $J=8.2\text{Hz}$),7.67-7.71(2H,m),

8.22(1H, dd, $J=1.6, 8.6\text{ Hz}$).

(3b) 3-({6-[(5-溴-6-甲氧吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

將參考例(3a)製造的 3-({6-[(5-溴-6-氯吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯(0.74g, 1.47mmol)、甲氧鈉(5.0M 甲醇溶液、2.94mL, 14.7mmol)、水(10mL)及 1,4-二氧六環(20mL)在加熱回流下攪拌 3 日。放冷後，濃縮反應混合物，添加水(50mL)。添加 1M 鹽酸於該水溶液，予以中和，將經析出的固體濾出，獲得粗製之 3-({6-[(5-溴-6-甲氧吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸。在粗製之 3-({6-[(5-溴-6-甲氧吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸之甲苯(20mL)及甲醇(10mL)溶液中，添加三甲基矽烷基重氮甲烷(2.0M 己烷溶液)至原料消失為止。使反應混合物減壓濃縮後，以矽凝膠層析法(己烷/乙酸乙酯, 1:1)精製殘渣，獲得為白色固體之標記化合物(0.36g, 49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.86(3H, s), 3.87(3H, s), 3.94(3H, s), 5.42(2H, s), 6.27(1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.10(1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{ Hz}$), 7.17(1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.30(1H, dd, $J=2.0, 8.2\text{ Hz}$), 7.39(1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.69-7.78(4H, m).

(3c) 3-({6-[(6-甲氧-5-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用參考例(3b)製造的 3-({6-[(5-溴-6-甲氧吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸

甲酯 (0.36g, 0.72mmol)、三甲基硼氧炔三聚物(trimethyl boroxine) (50%THF 溶液、0.40mL, 1.43mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷混合物 (59mg, 0.07mmol)、碳酸鉀 (0.20g, 1.43mmol) 及 DMF(10mL), 依照參考例(2b), 進行反應及後處理, 而獲得為白色固體之標記化合物(0.26g, 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm: 2.15(3H, s), 3.85(3H, s), 3.86(3H, s), 3.93(3H, s), 5.41(2H, s), 6.20(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.10(1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.30-7.32(1H, m), 7.34(1H, dd, $J=0.8, 7.8\text{Hz}$), 7.39(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.69-7.76(3H, m).

(3d) 3-({6-[(6-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸

藉由使用參考例(3c)製造的 3-({6-[(6-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯(0.26g, 0.61mmol)、1M 氫氧化鈉水溶液(20mL)及 1,4-二氧六環(40mL), 依照參考例(1b), 進行反應及後處理, 而獲得為白色固體之標記化合物(0.22g, 87%)。

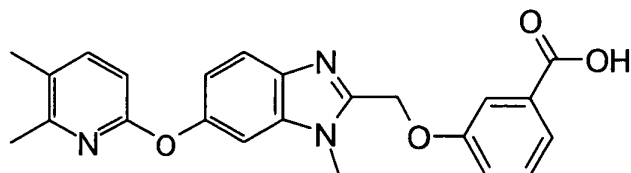
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 2.09(3H, s), 3.70(3H, s), 3.83(3H, s), 5.47(2H, s), 6.32(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.00(1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 7.38(1H, dd, $J=2.4, 7.8\text{Hz}$), 7.43-7.47(2H, m), 7.53(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.58(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.64-7.67(2H, m), 13.04(1H, brs);

分析・計算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 65.16; H, 5.11; N, 9.91.

實測值 C, 65.45; H, 4.98; N, 9.96。

(參考例 4)

3-({6-[(5,6-二甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸



(4a) 3-({6-[(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用 3-[(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲酸甲酯 (3.12g, 10mmol)、3-溴-6-氟-2-甲基吡啶 (2.09g, 11mmol)、碘化銅 (0.19g, 1.0mmol)、1,10-啡啉 (0.18g, 1.0mmol)、碳酸鉍 (9.77g, 30mmol) 及 DMF (50mL)，依照參考例 (1a)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (0.68g, 14%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm: 2.54 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=2.4, 8.6\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.31 (1H, ddd, $J=1.2, 2.7, 8.2\text{Hz}$), 7.39 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.69-7.73 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

(4b) 3-({6-[(5,6-二甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用參考例 (4a) 製造的 3-({6-[(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯 (0.68g, 1.41mmol)、三甲基硼氧烷三聚物 (50% THF

溶液、0.39mL,1.41mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈣(II)二氯甲烷混合物(0.12g,0.14mmol)、碳酸鉀(0.39g,2.82mmol)及DMF(5mL),依照參考例(2b),進行反應及後處理,而獲得為白色固體之標記化合物(0.17g,29%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm:2.24(3H,s),2.42(3H,s),3.85(3H,s),3.93(3H,s),5.41(2H,s),6.51(1H,d,J=8.2Hz),7.07(1H,dd,J=2.0,8.6Hz),7.13(1H,d,J=2.0Hz),7.29(1H,ddd,J=1.2,3.1,8.6Hz),7.38(1H,d,J=7.8Hz),7.39(1H,t,J=7.8Hz),7.69-7.76(3H,m).

(4c) 3-({6-[(5,6-二甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸

藉由使用參考例(4b)製造的3-({6-[(5,6-二甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯(0.17g,0.41mmol)、2M 氫氧化鈉水溶液(5mL)及1,4-二氧六環(10mL),依照參考例(1b),進行反應及後處理,而獲得為白色固體之標記化合物(0.16g,99%)。

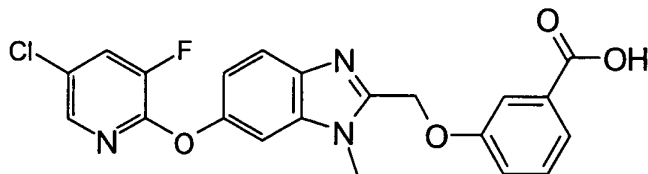
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm:2.19(3H,s),2.25(3H,s),3.82(3H,s),5.47(2H,s),6.66(1H,d,J=7.8Hz),6.94(1H,dd,J=2.4,8.6Hz),7.37(1H,d,J=2.0Hz),7.38(1H,ddd,J=1.2,2.7,8.2Hz),7.45(1H,t,J=7.4Hz),7.54(1H,d,J=8.2Hz),7.58(1H,dt,J=1.6,6.3Hz),7.63-7.65(2H,m),13.03(1H,brs);

分析・計算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$:C,67.47;H,5.33;N,10.26.

實測值 C,67.40;H,5.26;N,10.27。

(參考例 5)

3-({6-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸



(5a) 3-({6-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用 3-[(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲酸甲酯 (15.6 g, 50.0 mmol)、5-氯-2,3-二氟吡啶 (8.22 g, 55.0 mmol)、碘化銅 (0.95 g, 5.00 mmol)、1,10-啡啉 (0.90 g, 5.00 mmol)、碳酸鉍 (48.9 g, 150 mmol) 及 DMF (200 mL)，依照參考例 (1a)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (15.4 g, 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.09 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.30 (1H, ddd, $J=1.0, 2.4, 8.3$ Hz), 7.38 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.70 (1H, dt, $J=1.0, 7.8$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=1.5, 2.4$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

(5b) 3-({6-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸

藉由使用參考例 (5a) 製造的 3-({6-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯 (15.4 g, 34.9 mmol)、2M 氫氧化鈉水溶液 (100 mL) 及 THF (200 mL)，依照參考例 (1b)，進行反應及後處理，而

獲得為白色固體之標記化合物(14.0g,94%)。

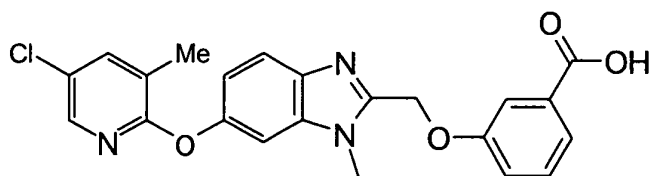
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ ppm:3.83(3H,s),5.49(2H,s),7.06(1H,ddd, $J=1.2,2.4,8.6\text{Hz}$),7.37-7.40(1H,m),7.45(1H,t, $J=7.4\text{Hz}$),7.52(1H,d, $J=2.4\text{Hz}$),7.58(1H,dd, $J=1.6,7.8\text{Hz}$),7.64(1H,t, $J=1.2\text{Hz}$),7.68(1H,d, $J=8.6\text{Hz}$),8.02(1H,dd, $J=1.2,2.4\text{Hz}$),8.23(1H,ddd, $J=1.2,2.0,9.8\text{Hz}$),13.06(1H,s);

分析・計算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}_4$:C,58.96;H,3.53;N,9.82.

實測值 C,58.73;H,3.40;N,9.74。

(參考例 6)

3-({6-[(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸



(6a) 3-({6-[(5-氯-3-溴吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用 3-[(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲酸甲酯(9.40g,30.0mmol)、3-溴-5-氯-2-氟吡啶(6.90g,33.0mmol)、碘化銅(0.57g,3.00mmol)、1,10-啡啉(0.54g,3.00mmol)、碳酸鉍(29.3g,90mmol)及DMF(90mL),依照參考例(1a),進行反應及後處理,而獲得為白色固體之標記化合物(13.7g,91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm:3.83(3H,s),3.89(3H,s),5.38(2H,s),6.96-7.01(1H,m),7.09-7.11(1H,m),7.23-7.27(1H,m),7.30-7.36(1H,m),7.48-7.50(1H,m),7.62-7.66(1H,m)

, 7.67-7.70(1H, m), 7.72-7.75(1H, m), 7.85-7.87(1H, m).

(6b) 3-({6-[(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用參考例(6a)製造的 3-({6-[(5-氯-3-溴吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯(10.1g, 20.0mmol)、三甲基硼氧炔三聚物(50%THF 溶液、6.2mL, 44.0mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷混合物(0.82g, 1.00mmol)、碳酸鉀(8.29g, 60.0mmol)及 DMF(80mL), 依照參考例(2b), 進行反應及後處理, 而獲得為白色固體之標記化合物(6.60g, 75%)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δppm: 2.41(3H, s), 3.82(3H, s), 3.89(3H, s), 5.38(2H, s), 6.98-7.00(1H, m), 7.09-7.11(1H, m), 7.22-7.27(1H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.49-7.50(1H, m), 7.64-7.66(1H, m), 7.64-7.69(1H, m), 7.74(1H, d, J=8.6Hz), 7.84-7.87(1H, m).

(6c) 3-({6-[(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸

藉由使用參考例(6b)製造的 3-({6-[(5-氯-3-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯(465mg, 1.06mmol)、1M 氫氧化鈉水溶液(2.1mL)、THF(10mL)及甲醇(10mL), 依照參考例(1b), 進行反應及後處理, 而獲得為白色固體之標記化合物(230mg, 51%)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δppm: 2.32(3H, s), 3.79(3H, s)

, 5.45(2H, s), 6.94(1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.37-7.41(3H, m), 7.53-7.55(1H, m), 7.60-7.62(2H, m), 7.83-7.85(1H, m), 7.89-7.92(1H, m), 13.01(1H, s);

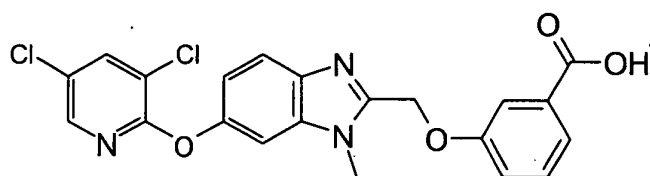
分析・計算值 $C_{22}H_{18}ClN_3O_4$: C, 58.96; H, 3.53; N, 9.82.

實測值 C, 58.73; H, 3.40; N, 9.74;

FAB-MS m/z : 424($M+H$)⁺.

(參考例 7)

3-({6-[(3,5-二氯吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸



(7a) 3-({6-[(3,5-二氯吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用 3-[(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲酸甲酯 (7.81g, 25.0mmol)、3,5-二氯-2-氟吡啶 (4.57g, 27.5mmol)、碘化銅 (0.48g, 2.50mmol)、1,10-啡啉 (0.45g, 2.50mmol)、碳酸鉍 (24.44g, 75.0mmol) 及 DMF (100mL)，依照參考例 (1a)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (5.90g, 53%)。

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 3.87(3H, s), 3.93(3H, s), 5.42(2H, s), 7.08(1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 7.20(1H, s), 7.29-7.31(1H, m), 7.38(1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.70(1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.73(1H, s), 7.80(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.82(1H, brs), 7.96(1H, d, $J=2.4$ Hz).

(7b) 3-({6-[(3,5-二氯吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸

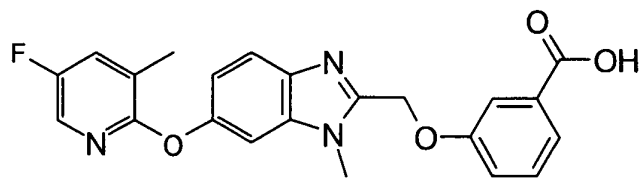
藉由使用參考例(7a)製造的 3-({6-[(3,5-二氯吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯(5.90g,12.9mmol)、2M 氫氧化鈉水溶液(50mL)及 1,4-二氧六圓(100mL)，依照參考例(1b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物(5.30g,93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ ppm:3.83(3H,s),5.49(2H,s),7.04(1H,dd, $J=2.4,9.0\text{Hz}$),7.39(1H,dd, $J=2.4,8.2\text{Hz}$),7.45(1H,t, $J=7.8\text{Hz}$),7.51(1H,d, $J=2.4\text{Hz}$),7.57(1H,d, $J=7.4\text{Hz}$),7.64(1H,s),7.68(1H,d, $J=9.0\text{Hz}$),8.12(1H,dd, $J=0.8,2.4\text{Hz}$),8.36(1H,d, $J=2.4\text{Hz}$),13.04(1H,brs);

分析・計算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$:C,56.20;H,3.48;N,9.36. 實測值 C,56.20;H,3.30;N,9.53。

(參考例 8)

3-({6-[(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸



(8a) 3-溴-2,5-二氟吡啶

在 3-溴-5-氟吡啶-2-胺(WO200625783A1,3.64g,19.1mmol)之氟化氫-吡啶(10mL)溶液中，於 -10°C 少量添加亞硝酸鈉(1.97g,28.6mmol)。在室溫攪拌 2 小時後，在

0°C 添加水(100mL)及碳酸氫鈉於反應混合物，以乙酸乙酯(100mL)萃取後，將有機層以水(100mL)分 2 次洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮後，以矽凝膠層析法(二氯甲烷)精製殘渣，獲得為褐色液體之標記化合物(1.56g, 42%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm: 7.78(1H, dt, $J=2.7, 6.7\text{Hz}$), 8.02(1H, dd, $J=1.6, 2.4\text{Hz}$).

(8b) 3-({6-[(3-溴-5-氟吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用 3-[(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲酸甲酯(2.28g, 7.30mmol)、參考例(8a)製造的 3-溴-2,5-二氟吡啶(1.56g, 8.03mmol)、碘化銅(0.14g, 0.73mmol)、1,10-啡啉(0.13g, 0.73mmol)、碳酸鉍(7.14g, 21.9mmol)及 DMF(40mL)，依照參考例(1a)進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物(1.92g, 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 3.83(3H, s), 3.85(3H, s), 5.50(2H, s), 7.00(1H, dd, $J=2.4, 8.6\text{Hz}$), 7.43(1H, ddd, $J=1.2, 2.4, 8.2\text{Hz}$), 7.45-7.50(2H, m), 7.59(1H, dt, $J=1.2, 7.8\text{Hz}$), 7.65-7.67(2H, m), 8.13(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.38(1H, dd, $J=2.7, 7.4\text{Hz}$).

(8c) 3-({6-[(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用參考例(8b)製造的 3-({6-[(3-溴-5-氟吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲

酯 (1.92g, 3.95mmol)、三甲基硼氧炔三聚物 (50% THF 溶液、2.23mL, 7.90mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈰 (II) 二氯甲烷混合物 (0.32g, 0.39mmol)、碳酸鉀 (1.09g, 7.90mmol) 及 DMF (40mL)，依照參考例 (2b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (0.99g, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ ppm: 2.41 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.03 (1H, dd, $J=1.5, 8.8\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=2.9, 8.3\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=1.5, 7.3\text{Hz}$), 7.37 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.73 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$).

(8d) 3-({6-[(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸

藉由使用參考例 (8c) 製造的 3-({6-[(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯 (0.99g, 2.35mmol)、1M 氫氧化鈉水溶液 (10mL)、1,4-二氧六環 (10mL) 及甲醇 (10mL)，依照參考例 (1b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (0.91g, 95%)。

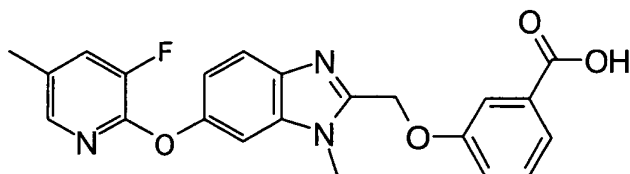
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 2.35 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.95 (1H, dd, $J=2.4, 8.6\text{Hz}$), 7.36-7.38 (2H, m), 7.44 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.62-7.64 (2H, m), 7.75 (1H, dd, $J=2.7, 8.6\text{Hz}$), 7.89 (1H, dd, $J=0.8, 2.7\text{Hz}$), 13.04 (1H, brs);

分析・計算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 63.46; H, 4.60; N, 10.09.

實測值 C,63.74;H,4.26;N,10.26。

(參考例 9)

3-({6-[(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸



(9a) 5-溴-2,3-二氟吡啶

藉由使用 5-溴-3-氟吡啶-2-胺 (WO200784786A1) (8.42g,44.1mmol)、亞硝酸鈉 (4.56g,66.1mmol)及氟化氫-吡啶 (15mL)，依照參考例 (8a)，進行反應及後處理，而獲得為無色液體之標記化合物 (8.55g,91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ ppm: 7.74 (1H, dt, $J=2.0, 8.3\text{Hz}$), 8.08 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$).

(9b) 3-({6-[(5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用 3-[(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲酸甲酯 (4.06g,13.0mmol)、參考例 (9a)製造的 5-溴-2,3-二氟吡啶 (2.77g,14.3mmol)、碘化銅 (0.25g,1.30mmol)、1,10-啡啉 (0.23g,1.30mmol)、碳酸鉍 (12.71g,39.0mmol)及 DMF (65mL)，依照參考例 (1a)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (4.14g,66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.41 (2H, brs), 7.10 (1H, brs), 7.23 (1H, brs), 7.31 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

z), 7.38(1H, t, J=7.8 Hz), 7.67(1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.70(1H, d, J=7.8 Hz), 7.73(1H, s), 7.80(1H, brs), 7.96(1H, d, J=2.0 Hz).
(9c) 3-({6-[(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用參考例(9b)製造的 3-({6-[(5-溴-3-氟吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯(4.14g, 8.51mmol)、三甲基硼氧炔三聚物(50%THF 溶液、4.80mL, 17.0mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈮(II)二氯甲烷混合物(0.70g, 0.85mmol)、碳酸鉀(2.35g, 17.0mmol)及 DMF(80mL)，依照參考例(2b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物(2.02g, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ ppm: 2.31(3H, s), 3.86(3H, s), 3.93(3H, s), 5.42(2H, s), 7.09(1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.19(1H, d, J=2.0 Hz), 7.30(1H, ddd, J=1.0, 2.9, 8.3 Hz), 7.32-7.35(1H, m), 7.38(1H, t, J=7.8 Hz), 7.69(1H, dt, J=1.5, 7.3 Hz), 7.72-7.73(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.8 Hz).

(9d) 3-({6-[(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸

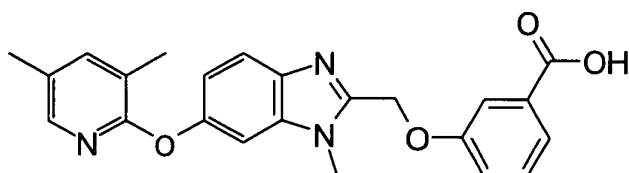
藉由使用參考例(9c)製造的 3-({6-[(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯(2.02g, 4.79mmol)、1M 氫氧化鈉水溶液(25mL)及甲醇(50mL)，依照參考例(1b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物(1.98g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ ppm: 2.27(3H, s), 3.82(3H, s)

, 5.47(2H, s), 7.00(1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.38(1H, dd, $J=1.5, 7.8$ Hz), 7.42(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.44(1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.56(1H, dt, $J=1.5, 7.3$ Hz), 7.63-7.65(2H, m), 7.73(1H, dd, $J=1.5, 11.2$ Hz), 7.75(1H, s), 13.01(1H, brs)。

(參考例 10)

3-({6-[(3,5-二甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸



(10a) 3-({6-[(3,5-二溴吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用 3-[(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲酸甲酯(2.50g, 8.00mmol)、3,5-二溴-2-氟吡啶(2.24g, 8.81mmol)、碘化銅(0.15g, 0.80mmol)、1,10-啡啉(0.14g, 0.80mmol)、碳酸鉍(7.82g, 24.0mmol)及DMF(40mL)，依照參考例(1a)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物(3.24g, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm: 3.83(3H, s), 3.85(3H, s), 5.50(2H, s), 7.02(1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.43(1H, ddd, $J=1.2, 2.7, 8.2$ Hz), 7.46-7.50(2H, m), 7.59(1H, dt, $J=1.6, 7.4$ Hz), 7.66-7.68(2H, m), 8.20(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.52(1H, d, $J=2.4$ Hz).

(10b) 3-({6-[(3,5-二甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用參考例(10a)製造的 3-({6-[(3,5-二溴吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯(5.47g,10.0mmol)、三甲基硼氧烷三聚物(50%THF 溶液、11.28mL,40.0mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷混合物(0.82g,1.00mmol)、碳酸鉀(5.53g,40.0mmol)及 DMF(100mL)，依照參考例(2b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物(3.80g,91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm:2.25(3H,s),2.36(3H,s),3.84(3H,s),3.93(3H,s),5.41(2H,s),7.02(1H,dd,J=2.0,8.6Hz),7.12(1H,d,J=2.0Hz),7.28-7.31(1H,m),7.35-7.39(2H,m),7.69(1H,dt,J=1.2,7.4Hz),7.72-7.79(3H,m).

(10c) 3-({6-[(3,5-二甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸

藉由使用參考例(10b)製造的 3-({6-[(3,5-二甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯(0.96g,2.30mmol)、1M 氫氧化鈉水溶液(50mL)及甲醇(50mL)，依照參考例(1b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物(0.85g,92%)。

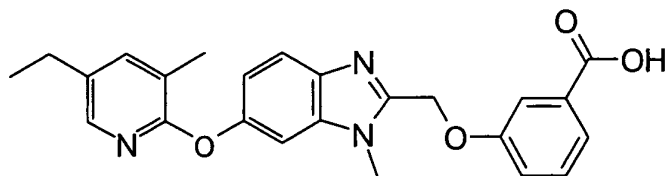
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ ppm:2.20(3H,s),2.30(3H,s),3.81(3H,s),5.47(2H,s),6.92(1H,dd,J=2.4,8.6Hz),7.32(1H,d,J=2.4Hz),7.36(1H,dd,J=1.6,7.4Hz),7.44(1H,t,J=7.4Hz),7.54-7.63(4H,m),7.72(1H,s),13.04(1H,brs);

分析・計算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$:C,68.47;H,5.25;N,10.42.

實測值 C,68.29;H,5.17;N,10.41。

(參考例 11)

3-({6-[(5-乙基-3-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸



(11a) 3-({6-[(5-溴-3-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

3-[(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲酸甲酯 (3.12g, 10.0mmol)、5-溴-2-氟-3-甲基吡啶 (2.09g, 11.0mmol)、碘化銅 (0.19g, 1.00mmol)、1,10-啡啉 (0.18g, 1.00mmol)、碳酸鉍 (9.77g, 30.0mmol) 及 DMF (50mL)，依照參考例 (1a)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (0.65g, 14%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ ppm: 2.39 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=2.0, 7.3\text{Hz}$), 7.38 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.66-7.67 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.73 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

(11b) 3-({6-[(5-乙基-3-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用參考例 (11a) 製造的 3-({6-[(5-溴-3-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯 (0.65g, 1.35mmol)、三乙基硼烷 (1.0M THF 溶液、2.70mL, 2.70mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈣

(II) 二氯甲烷混合物 (0.11g, 0.13mmol)、碳酸鉀 (0.37g, 2.70mmol) 及 DMF (10mL)，依照參考例 (2b)，進行反應及後處理，而獲得為淡黃色油之標記化合物 (0.58g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 2.37 (3H, s), 2.58 (2H, q, $J=7.8\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.6\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.29-7.32 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.72 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

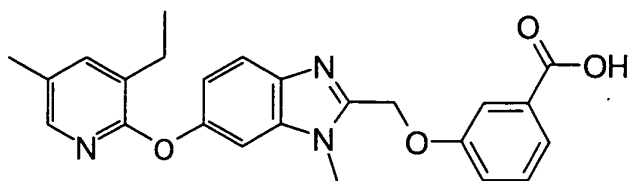
(11c) 3-({6-[(5-乙基-3-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸

藉由使用參考例 (11b) 製造的 3-({6-[(5-乙基-3-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯 (0.58g, 1.34mmol)、1M 氫氧化鈉水溶液 (5mL) 及甲醇 (10mL)，依照參考例 (1b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (0.43g, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 1.16 (3H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.31 (3H, s), 2.52 (2H, q, $J=7.8\text{Hz}$), 3.81 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.93 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.39 (1H, ddd, $J=0.8, 2.4, 8.2\text{Hz}$), 7.45 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.56-7.58 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=1.6, 2.7\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 12.98 (1H, s)。

(參考例 12)

3-({6-[(3-乙基-5-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸



(12a) 3-({6-[(3-溴-5-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用 3-[(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲酸甲酯 (3.12g, 10.0mmol)、3-溴-2-氟-5-甲基吡啶 (2.09g, 11.0mmol)、碘化銅 (0.19g, 1.00mmol)、1,10-啡啉 (0.18g, 1.00mmol)、碳酸鉍 (9.77g, 30.0mmol) 及 DMF (50mL)，依照參考例 (1a)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (0.65g, 14%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ ppm: 2.28 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.08 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=2.9, 8.3\text{Hz}$), 7.38 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.73 (1H, s), 7.77-7.80 (2H, m), 7.87 (1H, s).

(12b) 3-({6-[(3-乙基-5-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用參考例 (12a) 製造的 3-({6-[(3-溴-5-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯 (0.65g, 1.35mmol)、三乙基硼烷 (1.0M THF 溶液、2.70mL, 2.70mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鉀 (II) 二氯甲烷混合物 (0.11g, 0.13mmol)、碳酸鉀

(0.37 g, 2.70 mmol) 及 DMF (10 mL)，依照參考例 (2b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (0.23 g, 40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ ppm: 1.31 (3H, t, $J=6.4$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.76 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 7.8$ Hz), 7.12 (1H, s), 7.29-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.39 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.72 (1H, t, $J=1.5$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.80 (1H, s).

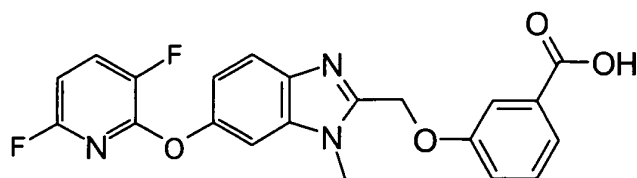
(12c) 3-({6-[(3-乙基-5-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸

藉由使用參考例 (12b) 製造的 3-({6-[(3-乙基-5-甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯 (0.23 g, 0.53 mmol)、1M 氫氧化鈉水溶液 (5 mL) 及甲醇 (10 mL)，依照參考例 (1b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (0.15 g, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 1.25 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 2.22 (3H, s), 2.69 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.82 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.92 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 7.45 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J=1.5, 2.9$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 13.02 (1H, s)。

(參考例 13)

3-({6-[(3,6-二氟吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸



(13a) 3-((6-((3,6-二氟吡啶-2-基)氧)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用 3-[(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲酸甲酯 (3.12g, 10.0mmol)、2,3,6-三氟吡啶 (1.46g, 11.0mmol)、碘化銅 (0.19g, 1.00mmol)、1,10-啡啉 (0.18g, 1.00mmol)、碳酸鉍 (9.77g, 30.0mmol) 及 DMF (50mL)，依照參考例 (1a)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (3.02g, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.58 (1H, ddd, $J=2.4, 3.5, 8.6\text{Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.31 (1H, ddd, $J=0.8, 2.7, 8.2\text{Hz}$), 7.39 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.59 (1H, dt, $J=5.9, 8.2\text{Hz}$), 7.70 (1H, dt, $J=1.2, 7.8\text{Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J=1.6, 2.4\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

(13b) 3-((6-((3,6-二氟吡啶-2-基)氧)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基)苯甲酸

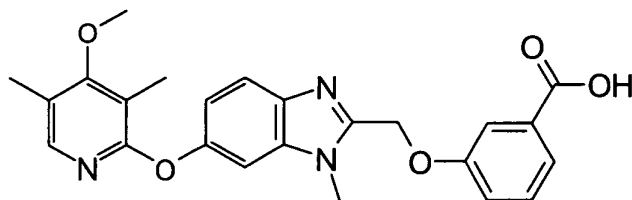
藉由使用參考例 (13a) 製造的 3-((6-((3,6-二氟吡啶-2-基)氧)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基)苯甲酸甲酯 (3.02g, 7.10mmol)、2M 氫氧化鈉水溶液 (10mL) 及 1,4-二氧六環 (20mL)，依照參考例 (1b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (2.52g, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm: 3.84 (3H, s), 5.48 (2H, s)

, 6.93 (1H, dt, J=2.0, 8.6 Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.38 (1H, dd, J=1.6, 8.2 Hz), 7.45 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.55 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.09 (1H, dt, J=6.3, 8.6 Hz), 13.08 (1H, brs)。

(參考例 14)

3-({6-[(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸



(14a) 3,5-二溴-4-氯吡啶-2-胺

將 4-氯吡啶-2-胺 (8.16 g, 63.5 mmol) 及 N-溴琥珀醯亞胺 (23.7 g, 133 mmol) 之二氯甲烷 (200 mL) 溶液在室溫攪拌 1 小時。濾出不溶物，將濾液減壓濃縮後，藉由矽凝膠層析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯, 1:1) 精製殘渣，獲得為白色固體之標記化合物 (18.2 g, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 5.08 (2H, brs), 8.13 (1H, s).

(14b) 3,5-二溴-4-氯-2-氟吡啶

藉由使用參考例 (14a) 製造的 3,5-二溴-4-氯吡啶-2-胺 (10.1 g, 35.4 mmol)、亞硝酸鈉 (3.66 g, 53.1 mmol) 及氟化氫-吡啶 (50 mL)，依照參考例 (8a)，進行反應及後處理，而獲得為淡黃色油之標記化合物 (8.50 g, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 8.32 (1H, s).

(14c) 3-({6-[(3,5-二溴-4-氯吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯

并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用 3-[(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲酸甲酯(1.69g, 5.00mmol)、參考例(14b)製造的 3,5-二溴-4-氯-2-氟吡啶(1.59g, 5.50mmol)、碘化銅(0.10g, 0.50mmol)、1,10-啡啉(0.09g, 0.50mmol)、碳酸鉍(4.89g, 15.0mmol)及 DMF(30mL)，依照參考例(1a)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物(1.56g, 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.87(3H, s), 3.93(3H, s), 5.42(2H, s), 7.05-7.07(1H, m), 7.18(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.28-7.31(1H, m), 7.38(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.72-7.74(1H, m), 7.81(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.16(1H, s).

(14d) 3-({6-[(3,5-二溴-4-甲氧吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用參考例(14c)製造的 3-({6-[(3,5-二溴-4-氯吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯(1.56g, 2.68mmol)、甲氧鈉(5.0M 甲醇溶液、5.36mL, 26.8mmol)、水(5mL)及甲醇(100mL)，依照參考例(3b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物(0.13g, 8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.87(3H, s), 3.93(3H, s), 4.05(3H, s), 5.42(2H, s), 7.07(1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.28-7.31(1H, m), 7.38(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.72-7.73(1H, m), 7.80(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.09(1H, s).

(14e) 3-({6-[(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用參考例(14d)製造的 3-({6-[(3,5-二溴-4-甲氧基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯 (0.13g, 0.23mmol)、三甲基硼氧炔三聚物 (50% THF 溶液、0.25mL, 0.90mmol)、[1,1'-雙(二苯膦基)-二茂鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷混合物 (0.02g, 0.02mmol)、碳酸鉀 (0.12g, 0.90mmol) 及 DMF (10mL)，依照參考例(2b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (57mg, 57%)。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δppm: 2.20 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.42 (2H, s), 7.03 (1H, dd, J = 2.0, 8.8Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.69 (1H, dt, J = 1.0, 7.3Hz), 7.72 (1H, dd, J = 1.5, 2.4Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.78 (1H, s).

(14f) 3-({6-[(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸

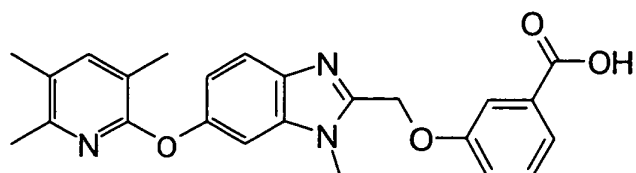
藉由使用參考例(14e)製造的 3-({6-[(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)氧]-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯 (57mg, 0.13mmol)、1M 氫氧化鈉水溶液 (2mL) 及甲醇 (2mL)，依照參考例(1b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (37mg, 67%)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δppm: 2.14 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J = 0.8, 8.6Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.44 (1H, t, J

=7.4Hz), 7.57(1H, d, J=7.8Hz), 7.61(1H, d, J=8.6Hz), 7.63(1H, s), 7.73(1H, d, J=0.8Hz), 13.05(1H, brs)。

(參考例 15)

3-({1-甲基-6-[(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)氧]-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸



(15a) 3,5,6-三溴吡啶-2-胺

藉由使用 6-溴吡啶-2-胺 (1.73g, 10.0mmol) 及 N-溴琥珀醯亞胺 (3.74g, 21.0mmol) 及二氯甲烷 (50mL)，依照參考例 (14a)，進行反應及後處理，而獲得為淡棕色固體之標記化合物 (2.34g, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm: 5.06(2H, brs), 7.79(1H, s).

(15b) 2,3,5-三溴-6-氟吡啶

藉由使用參考例 (15a) 製造的 3,5,6-三溴吡啶-2-胺 (2.34g, 7.07mmol)、亞硝酸鈉 (0.73g, 10.6mmol) 及氟化氫-吡啶 (5mL)，依照參考例 (8a)，進行反應及後處理，而獲得為淡黃色油之標記化合物 (1.98g, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm: 8.15(1H, d, J=7.4Hz).

(15c) 3-({1-甲基-6-[(3,5,6-三溴吡啶-2-基)氧]-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用 3-[(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲氧基]苯甲酸甲酯 (1.69g, 5.40mmol)、參考例 (15b) 製造的 2,3,5-三溴-6-氟吡啶 (1.98g, 5.94mmol)、碘化銅

(0.10 g, 0.54 mmol)、1,10-啡啉 (0.10 g, 0.54 mmol)、碳酸鉍 (5.28 g, 16.2 mmol) 及 DMF (30 mL)，依照參考例 (1a)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (2.92 g, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.43 (2H, s), 7.08 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.39 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.70 (1H, dt, $J=1.6, 6.3$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J=1.6, 2.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.10 (1H, s).

(15d) 3-({1-甲基-6-[(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)氧]-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯

藉由使用參考例 (15c) 製造的 3-({1-甲基-6-[(3,5,6-三溴吡啶-2-基)氧]-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸甲酯 (2.92 g, 4.66 mmol)、三甲基硼氧炔三聚物 (50% THF 溶液、3.89 mL, 14.0 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈹 (II) 二氯甲烷混合物 (0.38 g, 0.47 mmol)、碳酸鉀 (1.93 g, 14.0 mmol) 及 DMF (50 mL)，依照參考例 (2b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物 (1.30 g, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 2.22 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.99 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.29-7.31 (2H, m), 7.38 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.69 (1H, dt, $J=1.2, 7.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=1.6, 2.7$ Hz).

(15e) 3-({1-甲基-6-[(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)氧]-1H-苯并咪唑-2-基}甲氧基)苯甲酸

藉由使用參考例(15d)製造的 3-({1-甲基-6-[(3,5,6-三甲基吡啶-2-基)氧]-1H-苯并咪唑-2-基} 甲氧基) 苯甲酸甲酯(1.30g, 3.01mmol)、1M 氫氧化鈉水溶液(100mL)、1,4-二氧六環(100mL)及甲醇(100mL)，依照參考例(1b)，進行反應及後處理，而獲得為白色固體之標記化合物(1.13g, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ ppm: 2.15(3H, s), 2.16(3H, s), 2.23(3H, s), 3.80(3H, s), 5.45(2H, s), 6.88(1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.27(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.38(1H, ddd, $J=1.2, 2.7, 8.2$ Hz), 7.74(1H, s), 7.74(1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.57(1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.60(1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.63(1H, dd, $J=1.6, 2.4$ Hz), 13.03(1H, brs);
分析・計算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 68.31; H, 5.61; N, 9.96.
實測值 C, 68.58; H, 5.49; N, 9.95。

(試驗例 1)

血糖降低作用

雄性 KK 小鼠(由日本可列亞公司購入)，在 6 週齡購入後，飼育至 15-20 週齡使其糖尿病發作。小鼠在經馴化期間及試驗期間個別地飼育，水及飼料(FR2、船橋農場)由其自由攝取。

在實驗開始時，於體重測定後，自小鼠之尾靜脈以經塗覆肝素的玻璃管採血，離心後，分離血漿。血漿中葡萄糖濃度用葡萄糖計數器 GXT(A&T 公司)測定，選出血糖值為 350mg/dl 左右以上之個體。實驗每群使用 3-4 隻，以平均體重及平均血糖值表示之近似值而分群。化合物投與群係混合於飼料以使各化合物含有 0.03%，並

投與混餌。另外，僅投與飼料之群為對照群。

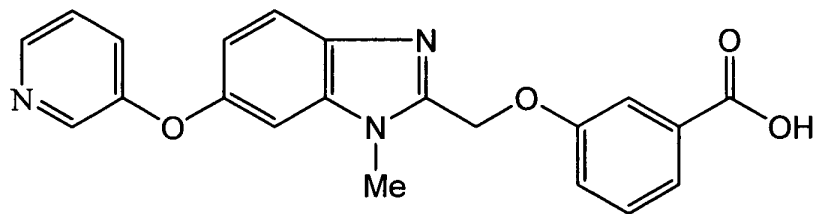
實驗期間(藥物投與期間)為 3 日。分群之日為第 0 日，於第 3 日進行體重測定及自尾靜脈採血，測定血糖值。

由下述式求得血糖降低率。

血糖降低率=[(對照群血糖值-化合物投與群血糖值)/對照群血糖值]×100

化合物之血糖降低率越大，則血糖降低作用越強。

此外，比較化合物係使用在國際公開第 2008/126732 號小冊中作為實施例 26 所記載之下述化合物 A。



化合物A

參考例之化合物與比較化合物 A 之比較結果如表 2 所示。

(表 2)

參考例	血糖降低率(%)
2	31
4	28
5	34
8	33
9	41
10	37
15	30
化合物 A	20

由表 2 可知，參考例之化合物相較於國際公開第 2008/126732 號小冊記載之化合物 A，顯示同等或同等以上的優異血糖降低作用。

(試驗例 2)

PPAR γ 活性化作用/調節劑(modulator)活性之測定

實施例中所使用之羅吉克力達宗(rosiglitazone)係市售之 PPAR γ 活性化劑，其記載於美國專利第 5,002,953 號公報之化合物，可依照該公報之方法來製造。

使 PPAR γ 活性化之能力(以下稱為 PPAR γ 活性化作用/調節劑活性)測定化合物之方法，其係參考 Klierwer 等人之報告(生物化學月刊(Journal of Biological Chemistry),1995,vol.270(22), p12953 -12956)，進行報告基因分析(reporter assay)法所致試驗。又，市售之試劑或套組係根據所附之使用說明書使用。詳細內容如以下所示。

(1)GAL4-PPAR γ 嵌合受體(chimeric receptor)表現質體之製成

參考 Klierwer 等人之報告，於酵母轉錄因子 GAL4 之 DNA 結合區域(相當於胺基末端部位 147 胺基酸)結合人 PPAR γ 之配位體結合區域(相當於羧基末端約 300 胺基酸)，製成表現 GAL4-PPAR γ 受體之基因。

人 PPAR γ 基因之鹼序列，係記載於基因資料庫 GenBank 之登錄(Accession)編號 X90563。

(1-1)自細胞株 HepG2 取得總 RNA

自大日本製藥股份有限公司，購入細胞株 HepG2

(American ·type ·culture ·collection HB-8065)，在培養面積 75 平方公分之組織培養燒瓶(BD 生物科學公司製)培養。在 Dulbecco 改變 Yeagle 培養基(Gibco D-MEM、Invitrogen 股份有限公司製)，添加牛胎兒血清(Hyclone 公司製)體積比 10%、抗生物質溶液[Antibiotic Antimycotic Solution, stabilized(100x), Sigma 公司製]體積比 1%之物作為培養基。

於二氧化碳氣體培養箱內，在 37℃、5%二氧化碳氣體下，培養 3 日，在一經生育至大致半群集(half confluent)狀態，就吸引並除去燒瓶內之培養基，添加預先冰冷的 10ml 磷酸緩衝生理食鹽水(Gibco Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline,Invitrogen 公司製)，在洗淨細胞後，吸引該食鹽水並予除去。其後，在燒瓶內之細胞，添加 7.5ml 之三唑試劑(Gibco TRIZOL reagent, Invitrogen 公司製)，重複移液(pipetting)操作，進一步在室溫放置約 5 分鐘使細胞溶解。

將此細胞溶解液，一邊依照三唑試劑之使用說明書，一邊進行異丙基酒精沈澱等，獲得 RNA 之沈澱，使其溶解於純水，保存於約負 20℃之冷凍庫。此時之 RNA 溶液為 0.22ml，取出一部分，在以純水稀釋 100 倍的試料之 260nm 中吸光度為 0.562。吸光度 1 時計算 39.5 μ g/ml 之 RNA 存在，總 RNA 之產量為 $0.562 \times 100 \times 39.5 \times 0.22 = 488 \mu\text{g}$ 。

(1-2)PPAR γ 配位體結合區域之 cDNA 之選殖

作為 PPAR γ 配位體結合區域之 cDNA 之反轉錄聚合

酶鏈鎖反應法 (reverse transcript polymerase chain reaction, 以下 RT-PCR) 所致放大 (amplification) 用引子, 係以人 PPAR γ 之基因序列為基本來設計, 將後述序列列表之序列號碼 1 及 2 所示 2 種寡核苷酸, 使用 Beckman Oligo 1000(Beckman 公司製) 進行化學合成。

以先前所得 HepG2 總 RNA 作為模板, 將上述 2 種寡核苷酸作為引子, 藉由使用 Ready-To-Go RT-PCR Beads(Amersham Pharmacia 生技股份有限公司製) 之 RT-PCR 法, 實施 PPAR γ 之 cDNA 放大。將反應產物經 1.5% 瓊脂糖電泳, 將經放大約 900 鹼對之帶切出予以精製, 並選殖於質體 pCRII(Invitrogen 公司製)。可認為所放大的 DNA 片段, 含有人 PPAR γ 之配位體結合區域, 亦即編碼第 175 號至第 475 號之序列, 且具有於 5' 側及 3' 側分別添加有限制酵素 BamHI 切斷位及限制酵素 HindIII 位之序列列表序列號碼 3 所示核苷酸序列, 確認核苷酸序列, 並選擇正確含有序列號碼 3 所示序列的質體選植株。

(1-3) 質體 pM-PPAR γ 之取得

接著, 將經選擇的質體以限制酵素 BamHI 及 HindIII 處理, 得到含有 PPAR γ 配位體結合區域之基因的約 900 鹼對片段。將此插入於具有酵母轉錄因子 GAL4 之 DNA 結合區域之基因的質體 pM(CLONTECH Laboratories 公司) 製) 之 BamHI-HindIII 位並予選殖。

依以上操作所得質體 pM-PPAR γ , 係其中含有序列表之序列號碼 4 所示核苷酸序列, 於胺基末端部含有酵

母轉錄因子 GAL4 之胺基酸號碼 1 號至 147 號，且在羧基末端部含有人 PPAR γ 之第 175 號至 475 號及終止密碼子(termination codon)，具有序列表之序列號碼 5 表示之胺基酸序列，並可將 GAL4-PPAR γ 嵌合受體在哺乳細胞中表現之基因。

(2) PPAR γ 活性化能之測定

就先前取得之質體 pM-PPAR γ ，及自 STRATAGENE CLONING SYSTEMS 公司購入之質體 pFR-Luc，溶解於脫鹽水以使各自成為每 1mL 為 1mg 之濃度。

將來自猴腎之細胞株 COS-7(American·type·culture·collection CRL-1651)播種於 75 平方公分培養燒瓶，使用含有 10%牛胎兒血清之 Dulbecco 改變 Yeagle 培養基(以下稱培養基)，於 37℃、5%，二氧化碳氣之條件下培養至約 80%群集。

每燒瓶使用 4.8 微克之質體 pM-PPAR γ 和 19.2 微克質體 pFR-Luc，使用 Lipofectamine 2000 轉移感染(transfection)試藥(Invitrogen 公司製)，進行對 COS-7 細胞之轉移感染，並培養一夜。

次日，將細胞進行胰蛋白酶處理而回收，以含有 75mL、10%牛胎兒血清之不含酚紅 Dulbecco 改變 Yeagle 培養基懸浮，並準備白色 96 孔板(Costar 公司製)，以每井 95 μ L 之容量用培養基播種，並培養一夜。

被檢驗化合物以 4mM 濃度溶解於二甲基亞砷。以二甲基亞砷分階段按 3.3 倍稀釋，調製至 400nM 之各濃度的化合物溶液。於對照群用預備二甲基亞砷，而於正對

照群用，則預備以 4mM 濃度溶解於二甲基亞砷之羅吉克力達宗 (rosiglitazone)。將該等使用培養基稀釋成 20 倍，將其 5 μ L 添加於細胞之育成之井。對細胞之被驗化合物之處理濃度範圍係自 10 μ M 濃度至 1nM 濃度。添加後，培養一夜。

次日，去除培養基，依照所附使用說明書調製 Luc Lite(PERKINELMER 公司)，於各井各添加 50 微升。攪拌約 30 分鐘，經過 Analyst(Molecular device 公司製)，以 0.5 秒測定各井之發光量，作為蟲螢光素酶(luciferase)活性值，而描繪用量依變曲線(dose dependent curve)。

在設定正對照群之蟲螢光素酶活性值為 100%，設定對照群之蟲螢光素酶活性值為 0%時，計算被檢驗化合物單獨所示蟲螢光素酶活性之最大值為 $E_{max}(\%)$ ，表示 $E_{max}/2$ 值之被檢驗化合物之濃度作為 EC50。

化合物之 EC50 值越小者，則 PPAR γ 活性化作用 / 調節劑活性越強。

此外，以試驗例 1 所使用之化合物 A 作為比較化合物。

參考例之化合物與比較化合物 A 比較之結果顯示於表 3。

(表 3)

參 考 例	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
2	180	73
4	180	81
5	24	79
8	100	100
9	43	74
10	51	60
11	260	82
12	71	83
14	69	67
15	120	94
化 合 物 A	6800	66

如表 3 所示，參考例之化合物，相較於國際公開第 2008/126732 號小冊記載之化合物 A，顯示同等以上之優異 PPAR γ 活性化作用/調節劑活性。因此，可認為參考例之化合物，作為基於脂質代謝異常之疾病、動脈硬化症、高脂血症、糖尿病、退化性骨質疏鬆症、肥胖或者癌症等之治療藥或預防藥極為有用。

(製劑例 1)

膠囊劑

參考例 1 或 2 之化合物	50 mg
乳糖	128 mg
玉米澱粉	70 mg
硬脂酸鎂	2 mg

250 mg

混合上述處方之粉末，通過 60 篩孔之篩後，將該粉末裝入 250mg 之明膠膠囊，製成膠囊劑。

(製劑例 2)

錠劑

參考例 1 或 2 之化合物	50 mg
乳糖	126 mg
玉米澱粉	23 mg
硬脂酸鎂	1 mg

200 mg

將上述處方之粉末混合，使用玉米澱粉糊，予以製粒、乾燥後，以打錠機打錠，製成 1 錠 200mg 之錠劑。該錠劑可依照需要施加糖衣。

[產業上可利用性]

參考例所示新穎吡啶衍生物，作為代謝性症候群，亦即作為糖尿病(尤其是 II 型糖尿病)、高血糖症、高脂血症、肥胖症、葡萄糖耐受異常(impaired glucose tolerance: IGT)、胰島素拮抗性、空腹血糖異常(impaired

fasting glucose: IFG)、高血壓症、脂肪肝、非酒精性肝硬化(NASH)、糖尿病併發症(例如視網膜症、腎病、神經性疾 病等)、動脈硬化症、妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus: GDM)、多囊性卵巢症候群(polycystic ovary syndrome: PCOS)等之疾病、發炎性疾病(例如骨關節炎、疼痛、發炎性腸炎等)、痤瘡、曬傷、乾癬、濕疹、過敏性疾病、氣喘、消化管潰瘍、潰瘍性大腸炎、克隆式症、冠動脈疾病、動脈硬化症、動脈粥樣化性動脈硬化症、糖尿病視網膜症、糖尿病黃斑症、黃斑浮腫、糖尿病性腎病、缺血性心臟病、腦血管障礙、末梢性循環障礙、自體免疫疾病(例如全身性紅斑狼瘡、慢性關節風濕、Sjogren's 症候群、全身性硬皮病、混合型結締組織病、橋本病、克隆氏症、潰瘍性大腸炎、特發性阿迪森氏病、雄性不孕症、古巴士德症候群、快速進行性腎絲球腎炎、重症肌無力症、多發性筋炎、多發性硬化症、自體免疫性溶血性貧血、特發性血小板減少性紫癜病、貝塞氏病、CREST 症候群等)、胰臟炎、惡病質、癌(例如胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌、前列腺癌、胰臟癌、肝臟癌)、白血 病、肉瘤(例如脂肪肉瘤)、骨質疏鬆症、退化性骨質疏鬆症、神經變性疾病、阿滋海默症、高尿酸血症、乾眼症等之治療藥或預防藥極為有用，可期待作為醫藥之利用。藉由本發明，可以高品質地簡短步驟、且高收率製造之方法，提供作為該等新穎吡啶衍生物之製造中間體的 3-(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)苯甲酸酯類。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

[序列表列表(sequence listing free text)]

序列號碼 1：PCR 有義引子

序列號碼 2：PCR 反義引子

序列號碼 3：合成人 PPAR γ 之 cDNA 之核苷酸序列

序列號碼 4：GAL4 嵌合體 PPAR γ 受體之基因之核苷酸序列

序列號碼 5：GAL4 嵌合體 PPAR γ 受體之胺基酸序列

[序 列 表]

<110> 第一三共股份有限公司(DAIICHI-SANKYO COMPANY, LIMITED)

<120> 苯甲酸酯類之製造法

<130> FP1137

<150> JP2010-200092

<151> 2010-09-07

<160> 5

<170> PatentIn 版本 3.3

<210> 1

<211> 29

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 發明人: 若山雅一; 齋藤亞矢子

發明人: 梶野久喜

<220>

<223> PCR 有義引子

<400> 1

ggatccataa igccatcagg ttggggcgg

29

<210> 2

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> PCR 反義引子

<400> 2

aagcttctag tacaagtcct tglagatc

30

<210> 3

<211> 917

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人PPAR γ 的ScDNA編碼配位體結合區域

<400> 3

ggatccataa igccatcagg ttggggcgg igccacaggc cgagaaggag aagctgttgg

60

cggagatcic cagtgataic gaccagciga atccagagtc cgtgacctc cggggccctgg

120

caaaacattt gtatgaticc tacataaagt ccttcccgct gaccaaagca aaggcgaggg

180

cgaatctgac aggaagaca acagacaaat caccattcgt tatctatgac atgaattcct

240

taatgatggg agaagataaa atcaagtica aacacatcac cccccgcag gagcagagca

300

aagaggtagc catccgcatc tticagggct gccagtttcg ctccgtggag gctgtgcagg

360

agatcacaga gtatgccaaa agcattccct gttttgtaaa tcttgacttg aacgaccaag

420

laactctcct caaatatgga gtccacgaga tcaattacac aatgtctggc tctttagatg

480

ataaagaatgg gggttcataa tccgagggcc aaggcttcat gacaaggag ttcttaaga

540

gccitgcgaaa gccttttggg gactttatgg agcccaagtt tgagtttgcgt gtgaagtica

600

atgcacitgga attagatgac agcgacttgg caatatata tgcgtgcatc attctcagtg

660

gagaccgccc aggtttgctg aatgigaagc ccatigaaga catcaagac aacctgctac 720
 aagccctgga gctccagctg aagctgaacc accctgagtc ctacacagctg ttgccaagc 780
 tgcctcagaa aatgacagac ctacagacaga ttgtcacgga acacgtgcag ctactgcagg 840
 tgaatcaagaa gacggagaca gacatgagtc ttaccccgct ccigcaggag atctacaagg 900
 acttgiacta gaagcct 917

<210> 4
 <211> 1365
 <212> DNA
 <213> 人工

<220>
 <223> GAL4-PPAR γ 嵌合受體

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1365)

<400> 4
 atg aag cta ctg tct tct atc gaa caa gca tgc gat att tgc cga ctt 48
 Met Lys Leu Leu Ser Ser Ile Glu Gln Ala Cys Asp Ile Cys Arg Leu
 1 5 10 15
 aaa aag ctg aag tgc tcc aaa gaa aaa ccg aag tgc gcc aag tgt ctg 96
 Lys Lys Leu Lys Cys Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Ala Lys Cys Leu
 20 25 30
 aag aac aac tgg gag tgt cgc tac tct ccc aaa acc aaa agg tct ccg 144
 Lys Asn Asn Trp Glu Cys Arg Tyr Ser Pro Lys Thr Lys Arg Ser Pro
 35 40 45
 ctg act agg gca cat ctg aca gaa gtg gaa tca agg cta gaa aga ctg 192
 Leu Thr Arg Ala His Leu Thr Glu Val Glu Ser Arg Leu Glu Arg Leu
 50 55 60
 gaa cag cta ttt cta ctg att ttt cct cga gaa gac ctt gac atg att 240
 Glu Gln Leu Phe Leu Leu Ile Phe Pro Arg Glu Asp Leu Asp Met Ile
 65 70 75 80
 ttg aaa atg gat tct tta cag gat ata aaa gca ttg tta aca gga tta 288
 Leu Lys Met Asp Ser Leu Gln Asp Ile Lys Ala Leu Leu Thr Gly Leu
 85 90 95
 ttt gta caa gat aat gtg aat aaa gat gcc gtc aca gat aga ttg gct 336
 Phe Val Gln Asp Asn Val Asn Lys Asp Ala Val Thr Asp Arg Leu Ala
 100 105 110
 tca gtg gag act gat atg cct cta aca ttg aga cag cat aga ata agt 384
 Ser Val Glu Thr Asp Met Pro Leu Thr Leu Arg Gln His Arg Ile Ser
 115 120 125
 gcg aca tca tca tgg gaa gag agt agt aac aaa ggt caa aga cag ttg 432
 Ala Thr Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Asn Lys Gly Gln Arg Gln Leu
 130 135 140
 act gla tgg ccg gaa ttc ccg ggg atc cat aat gcc atc agg ttt ggg 480
 Thr Val Ser Pro Glu Phe Pro Gly Ile His Asn Ala Ile Arg Phe Gly
 145 150 155 160
 cgg atg cca cag gcc gag aag gag aag ctg ttg gcg gag atc tcc agt 528
 Arg Met Pro Gln Ala Glu Lys Glu Lys Leu Leu Ala Glu Ile Ser Ser
 165 170 175
 gat atc gac cag ctg aat cca gag tcc gct gac ctg ccg gcc ctg gca 576
 Asp Ile Asp Gln Leu Asn Pro Glu Ser Ala Asp Leu Arg Ala Leu Ala
 180 185 190
 aaa cat ttg tat gac tca tac ata aag tcc ttc ccg ctg acc aaa gca 624
 Lys His Leu Tyr Asp Ser Tyr Ile Lys Ser Phe Pro Leu Thr Lys Ala

195	200	205	
aag gcg agg gcg atc ttg aca gga aag aca aca gac aaa tca cca ttc Lys Ala Arg Ala Ile Leu Thr Gly Lys Thr Thr Asp Lys Ser Pro Phe 210 215 220			672
glt atc tai gac atg aat tcc tta atg atg gga gaa gat aaa atc aag Val Ile Tyr Asp Met Asn Ser Leu Met Met Gly Glu Asp Lys Ile Lys 225 230 235 240			720
ttc aaa cac atc acc ccc ctg cag gag cag agc aaa gag gtg gcc atc Phe Lys His Ile Thr Pro Leu Gln Glu Gln Ser Lys Glu Val Ala Ile 245 250 255			768
cgc atc ttt cag ggc tgc cag ttt cgc tcc gtg gag gct gtg cag gag Arg Ile Phe Gln Gly Cys Gln Phe Arg Ser Val Glu Ala Val Gln Glu 260 265 270			816
atc aca gag tai gcc aaa agc att cct ggt ttt gta aat ctt gac ttg Ile Thr Glu Tyr Ala Lys Ser Ile Pro Gly Phe Val Asn Leu Asp Leu 275 280 285			864
aac gac caa gta act ctc ctc aaa tat gga gtc cac gag atc att tac Asn Asp Gln Val Thr Leu Lys Tyr Gly Val His Glu Ile Ile Tyr 290 295 300			912
aca atg ctg gcc tcc ttg atg aat aaa gat ggg gtt ctc ata tcc gag Thr Met Leu Ala Ser Leu Met Asn Lys Asp Gly Val Leu Ile Ser Glu 305 310 315 320			960
ggc caa ggc ttc atg aca agg gag ttt cta aag agc ctg cga aag cct Gly Gln Gly Phe Met Thr Arg Glu Phe Lys Ser Leu Arg Lys Pro 325 330 335			1008
ttt ggt gac ttt atg gag ccc aag ttt gag ttt gct gtg aag ttc aat Phe Gly Asp Phe Met Glu Pro Lys Phe Glu Phe Ala Val Lys Phe Asn 340 345 350			1056
gca ctg gaa tta gat gac agc gac ttg gca ata ttt att gct gtc att Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Asp Leu Ala Ile Phe Ile Ala Val Ile 355 360 365			1104
att ctc agt gga gac cgc cca ggt ttg ctg aat gtg aag ccc att gaa Ile Leu Ser Gly Asp Arg Pro Gly Leu Leu Asn Val Lys Pro Ile Glu 370 375 380			1152
gac att caa gac aac ctg cta caa gcc ctg gag ctc cag ctg aag ctg Asp Ile Gln Asp Asn Leu Leu Gln Ala Leu Glu Leu Gln Leu Lys Leu 385 390 395 400			1200
aac cac cct gag tcc tca cag ctg ttt gcc aag ctg ctc cag aaa atg Asn His Pro Glu Ser Ser Gln Leu Phe Ala Lys Leu Leu Gln Lys Met 405 410 415			1248
aca gac ctc aga cag att gtc acg gaa cac gtc cag cta ctg cag gtg Thr Asp Leu Arg Gln Ile Val Thr Glu His Val Gln Leu Leu Gln Val 420 425 430			1296
atc aag aag acg gag aca gac atg agt ctt cac ccg ctc ctg cag gag Ile Lys Lys Thr Glu Thr Asp Met Ser Leu His Pro Leu Leu Gln Glu 435 440 445			1344
atc tac aag gac ttg tac tag Ile Tyr Lys Asp Leu Tyr 450			1365

<210> 5

<211> 454

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> 合成構築體(Synthetic Construct)

<400> 5

Met Lys Leu Leu Ser Ser Ile Glu Gln Ala Cys Asp Ile Cys Arg Leu
1 5 10 15

Lys Lys Leu Lys Cys Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Ala Lys Cys Leu
20 25 30

Lys Asn Asn Trp Glu Cys Arg Tyr Ser Pro Lys Thr Lys Arg Ser Pro
35 40 45

Leu Thr Arg Ala His Leu Thr Glu Val Glu Ser Arg Leu Glu Arg Leu
50 55 60

Glu Gln Leu Phe Leu Leu Ile Phe Pro Arg Glu Asp Leu Asp Met Ile
65 70 75 80

Leu Lys Met Asp Ser Leu Gln Asp Ile Lys Ala Leu Leu Thr Gly Leu
85 90 95

Phe Val Gln Asp Asn Val Asn Lys Asp Ala Val Thr Asp Arg Leu Ala
100 105 110

Ser Val Glu Thr Asp Met Pro Leu Thr Leu Arg Gln His Arg Ile Ser
115 120 125

Ala Thr Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Asn Lys Gly Gln Arg Gln Leu
130 135 140

Thr Val Ser Pro Glu Phe Pro Gly Ile His Asn Ala Ile Arg Phe Gly
145 150 155 160

Arg Met Pro Gln Ala Glu Lys Glu Lys Leu Leu Ala Glu Ile Ser Ser
165 170 175

Asp Ile Asp Gln Leu Asn Pro Glu Ser Ala Asp Leu Arg Ala Leu Ala
180 185 190

Lys His Leu Tyr Asp Ser Tyr Ile Lys Ser Phe Pro Leu Thr Lys Ala
195 200 205

Lys Ala Arg Ala Ile Leu Thr Gly Lys Thr Thr Asp Lys Ser Pro Phe
210 215 220

Val Ile Tyr Asp Met Asn Ser Leu Met Met Gly Glu Asp Lys Ile Lys
225 230 235 240

Phe Lys His Ile Thr Pro Leu Gln Glu Gln Ser Lys Glu Val Ala Ile
245 250 255

Arg Ile Phe Gln Gly Cys Gln Phe Arg Ser Val Glu Ala Val Gln Glu
260 265 270

Ile Thr Glu Tyr Ala Lys Ser Ile Pro Gly Phe Val Asn Leu Asp Leu
275 280 285

Asn Asp Gln Val Thr Leu Leu Lys Tyr Gly Val His Glu Ile Ile Tyr

290	295	300
Thr Met Leu Ala Ser Leu Met Asn Lys Asp Gly Val Leu Ile Ser Glu		
305	310	315 320
Gly Gln Gly Phe Met Thr Arg Glu Phe Leu Lys Ser Leu Arg Lys Pro		
	325	330 335
Phe Gly Asp Phe Met Glu Pro Lys Phe Glu Phe Ala Val Lys Phe Asn		
	340	345 350
Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Asp Leu Ala Ile Phe Ile Ala Val Ile		
	355	360 365
Ile Leu Ser Gly Asp Arg Pro Gly Leu Leu Asn Val Lys Pro Ile Glu		
	370	375 380
Asp Ile Gln Asp Asn Leu Leu Gln Ala Leu Glu Leu Gln Leu Lys Leu		
385	390	395 400
Asn His Pro Glu Ser Ser Gln Leu Phe Ala Lys Leu Leu Gln Lys Met		
	405	410 415
Thr Asp Leu Arg Gln Ile Val Thr Glu His Val Gln Leu Leu Gln Val		
	420	425 430
Ile Lys Lys Thr Glu Thr Asp Met Ser Leu His Pro Leu Leu Gln Glu		
	435	440 445
Ile Tyr Lys Asp Leu Tyr		
450		

發明專利說明書

PD1118082(9)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100131999

C07C 231/02 (2006.01)

※申請日：100.9.6

※IPC 分類：

C07D 235/12 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

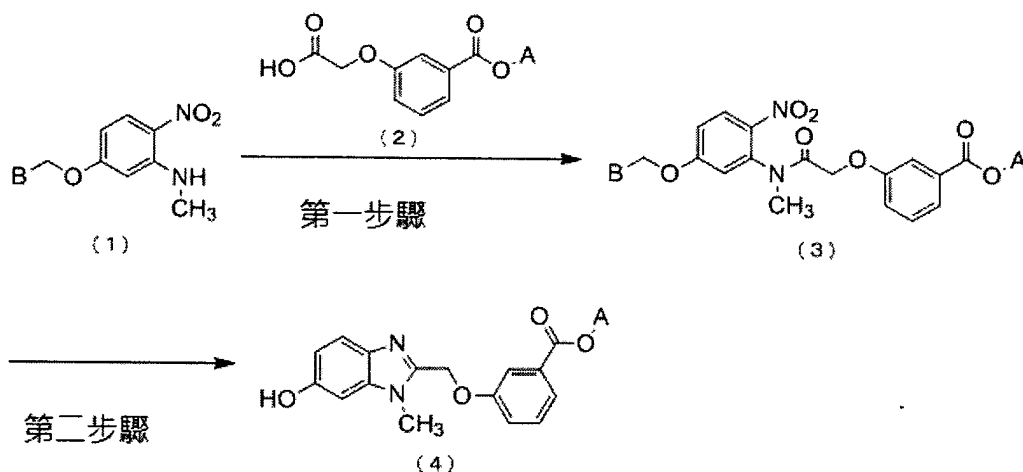
苯甲酸酯類之製造法

MANUFACTURING METHOD OF BENZOATES

二、中文發明摘要：

本發明之課題係提供一種可期待作為醫藥利用的新穎吡啶衍生物之工業上更有利的製造方法。

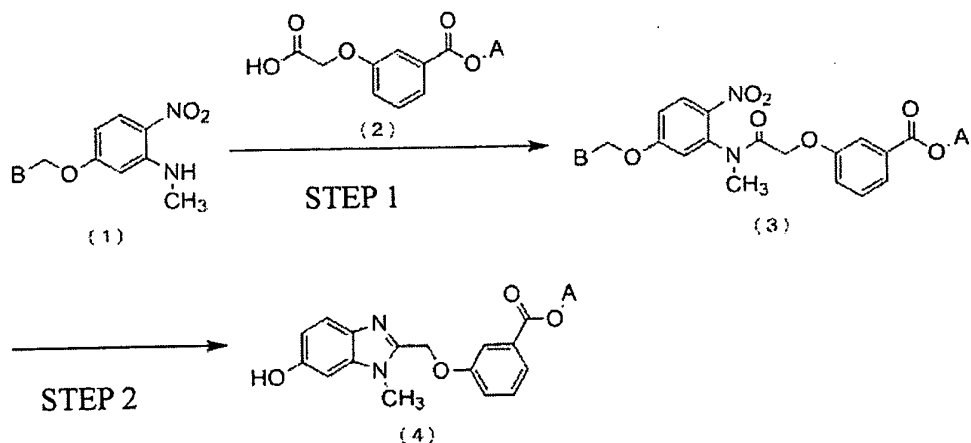
本發明之解決手段，係以高品質地簡短步驟且高收率製造作為製造中間體之 3-(6-羥基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)苯甲酸酯類之方法、以及作為其先質的新穎苯甲酸酯類及其製造方法。



三、英文發明摘要：

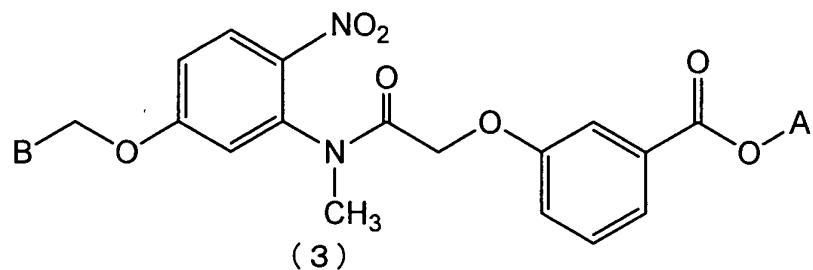
The topic of the present invention is about providing a manufacturing method of novel pyridine derivatives which has more advantages in industry is desirable for using in the medical art.

The solution of the present invention is about the method for manufacturing an intermediate which is 3-(6-hydroxyl-1-methyl-1H-benzoimidazol-2-yl) benzoates simplifies and shortens the steps with high quality and has high yield. And the novel benzoates is used as a precursor and is used in the manufacturing method thereof as well.

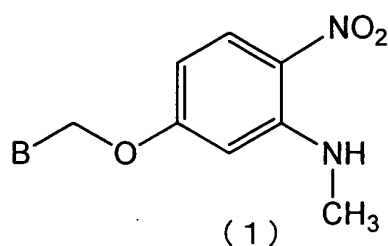


七、申請專利範圍：

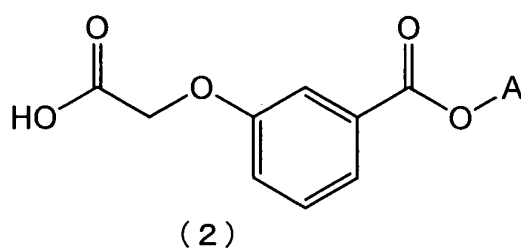
1. 一種通式(3)所示化合物之製造方法，



[式中，A 及 B 與下述同義]，其特徵為在溶劑中，將通式(1)所示之化合物



[式中，B 表示可經 C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基取代之 C₆-C₁₀ 芳基]，與通式(2)所示之化合物



[式中，A 表示可經 C₁-C₆ 烷氧基取代之 C₁-C₆ 烷基、可經 C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基取代之 C₃-C₇ 環烷基，或者可經 C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基取代之 C₆-C₁₀ 芳基]反應者。

2. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中 A 為甲基。

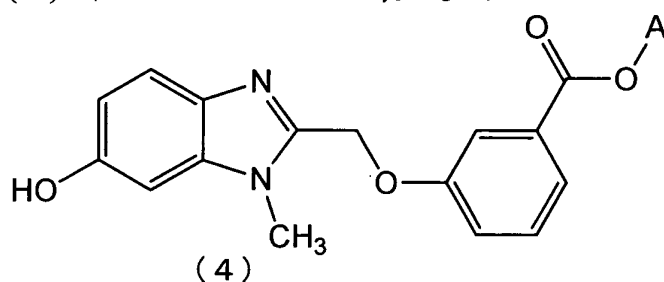
- 3.如申請專利範圍第 1 或 2 項之製造方法，其中 B 為苯基。
- 4.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之製造方法，其中溶劑為鹵化烴類、腈類、醚類或該等之混合溶劑。
- 5.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之製造方法，其中溶劑為四氫呋喃。
- 6.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之製造方法，其中溶劑為鹵化烴類、腈類、醚類、醯胺類、羧酸酯類或該等混合溶劑。
- 7.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之製造方法，其中溶劑為 N,N-二甲基乙醯胺。
- 8.如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之製造方法，其係在鹵化劑存在下之製造方法。
- 9.如申請專利範圍第 8 項之製造方法，其中鹵化劑為亞硫醯氯(thionyl chloride)、草醯氯(oxalyl chloride)或五氯化磷。
- 10.如申請專利範圍第 8 項之製造方法，其中鹵化劑為亞硫醯氯。
- 11.如申請專利範圍第 8 至 10 項中任一項之製造方法，其係將通式(1)所示之化合物及通式(2)所示之化合物預先進行混合，在其中添加鹵化劑。
- 12.如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之製造方法，其係在鹼存在下之製造方法。
- 13.如申請專利範圍第 12 項之製造方法，其中鹼為鹼金屬氫化物類。

14.如申請專利範圍第 12 項之製造方法，其中鹼為氫化鈉。

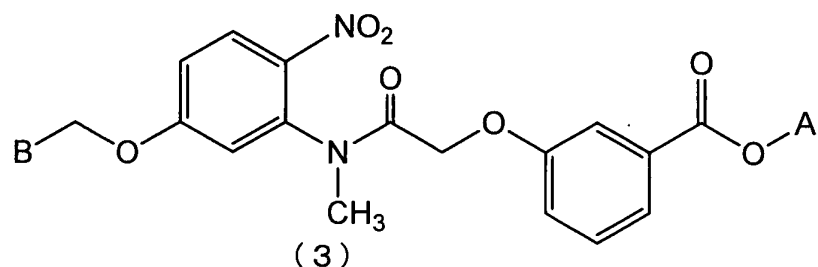
15.如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之製造方法，其係在觸媒存在下之製造方法。

16.如申請專利範圍第 15 項之製造方法，其中觸媒為 N,N-二甲基甲醯胺。

17.一種通式(4)所示化合物之製造方法：



[式中，A 與下述同義]，其特徵為在溶劑中、觸媒之存在下，將通式(3)所示之化合物



[式中，A 表示可經 C₁-C₆ 烷氧基取代之 C₁-C₆ 烷基、可經 C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基取代之 C₃-C₇ 環烷基或者可經 C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基取代之 C₆-C₁₀ 芳基；B 表示可經 C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基取代之 C₆-C₁₀ 芳基]，與氫反應者。

18.如申請專利範圍第 17 項之製造方法，其中 A 為甲基。

19.如申請專利範圍第 17 或 18 項之製造方法，其中 B 為

苯基。

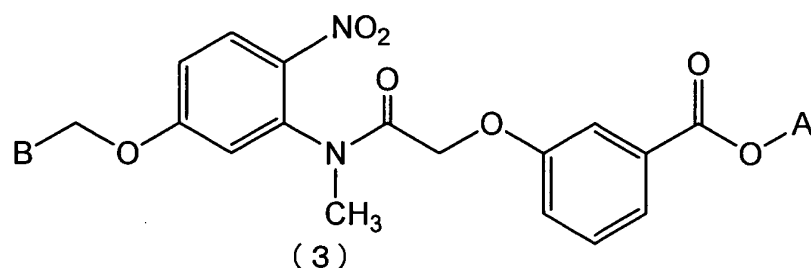
20.如申請專利範圍第 17 至 19 項中任一項之製造方法，其中溶劑為醇類、醃胺類或該等混合溶劑。

21.如申請專利範圍第 17 至 19 項中任一項之製造方法，其中溶劑為 N,N-二甲基乙醃胺。

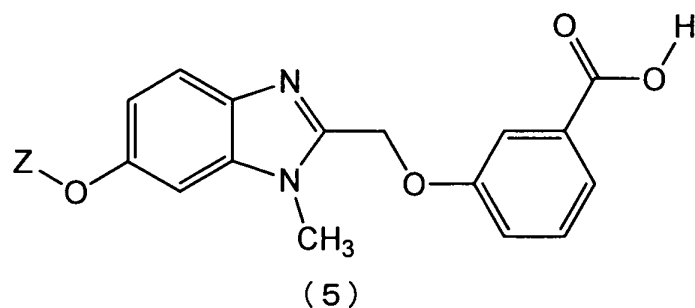
22.如申請專利範圍第 17 至 21 項中任一項之製造方法，其中觸媒為鈀-碳觸媒或鉑-碳觸媒。

23.如申請專利範圍第 17 至 21 項中任一項之製造方法，其中觸媒為鈀-碳觸媒。

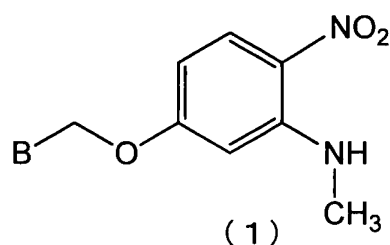
24.一種製造通式(5)所示之化合物之方法，其係使用下述第一步驟所製造之通式(3)所示之化合物



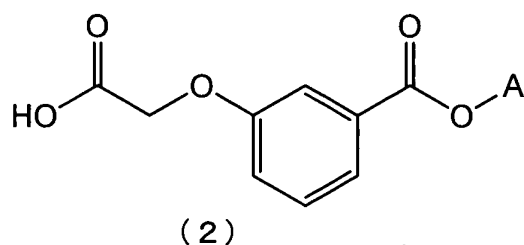
[式中，A 表示可經 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_1-C_6 烷基、可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_3-C_7 環烷基、或者可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_6-C_{10} 芳基；B 表示可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_6-C_{10} 芳基]，製造通式(5)所示之化合物



[式中，Z 表示可獨立地經鹵素原子、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基取代 1 至 3 個的吡啶基]之方法，
其中製造該通式(3)所示化合物之第一步驟之特徵係在溶劑中，將通式(1)所示之化合物

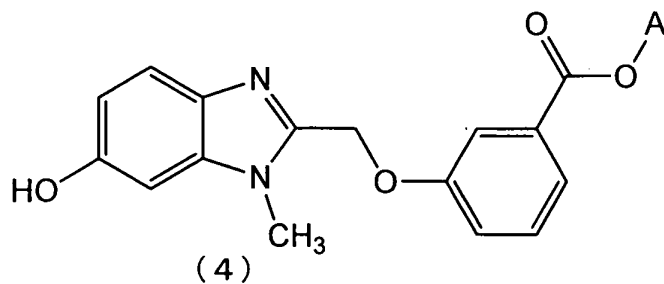


[式中，B 與前述同義]，與通式(2)所示之化合物

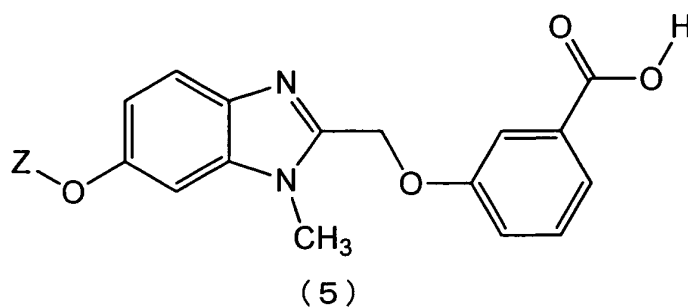


[式中，A 與前述同義]反應者。

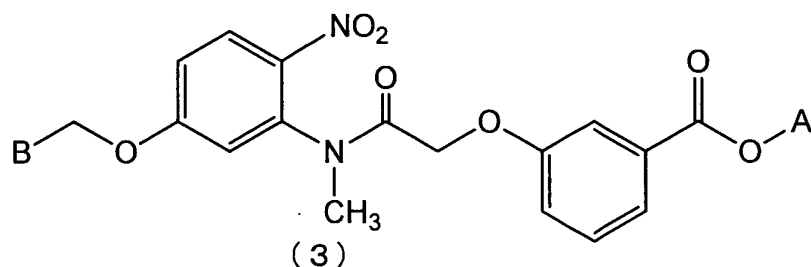
25. 一種製造通式(5)所示之化合物之方法，其係使用下述第二步驟所製造之通式(4)所示之化合物



[式中，A 表示可經 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_1-C_6 烷基、可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_3-C_7 環烷基、或者可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_6-C_{10} 芳基]，製造通式(5)所示之化合物

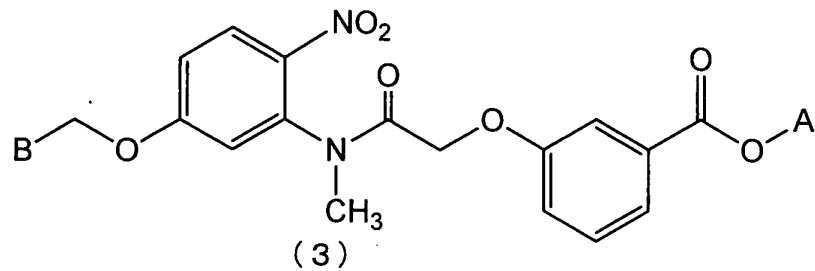


[式中，Z 表示可獨立地經鹵素原子、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代 1 至 3 個之吡啶基]之方法，其中製造該通式(4)所示化合物之第二步驟之特徵係在溶劑中，觸媒之存在下，將通式(3)所示之化合物，



[式中，A 與前述同義；B 表示可經 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代之 C_6-C_{10} 芳基]，與氫反應者。

26. 一種通式(3)所示之化合物，



[式中，A 表示可經 C_1 - C_6 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷基、可經 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代之 C_3 - C_7 環烷基、或者可經 C_1 - C_6 烷基或者 C_1 - C_6 烷氧基取代之 C_6 - C_{10} 芳基；B 表示可經 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代之 C_6 - C_{10} 芳基]。

27. 如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中 A 為 C_1 - C_6 烷基。

28. 如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中 A 為甲基。

29. 如申請專利範圍第 26 至 28 項中任一項之化合物，其中 B 為 C_6 - C_{10} 芳基。

30. 如申請專利範圍第 26 至 28 項中任一項之化合物，其中 B 為苯基。

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。