



(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 201018676 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：098135851

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 22 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/04 (2006.01)

A61K31/422 (2006.01)

A61K31/4427(2006.01)

A61P31/10 (2006.01)

(30)優先權：2008/10/24 日本 2008-274060

2008/10/24 美國 61/108,201

(71)申請人：衛材 R & D 企管股份有限公司 (日本) EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (JP)  
日本

(72)發明人：田中圭悟 TANAKA, KEIGO (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：2 共 118 頁

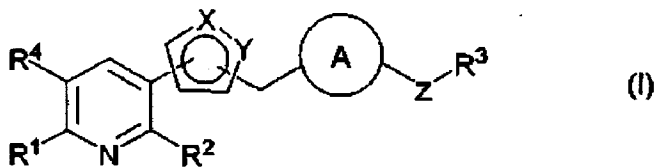
(54)名稱

經雜環及  $\gamma$ -麩胺醯基胺基取代之吡啉衍生物與含有其之抗真菌劑

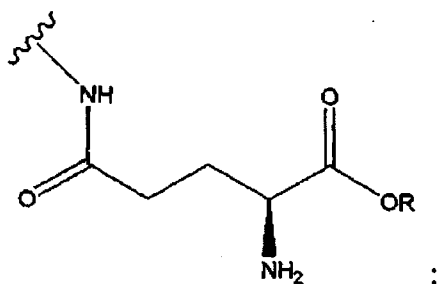
PYRIDINE DERIVATIVES SUBSTITUTED WITH HETEROCYCLIC RING AND  $\gamma$ -GLUTAMYLAMINO GROUP, AND ANTIFUNGAL AGENTS CONTAINING SAME

(57)摘要

本發明提供一種抗真菌劑，其具有優異之抗真菌作用，且於物性，尤其是對水之溶解性、及安全性方面亦優異。根據本發明，揭示下式(I)所表示之化合物或其鹽：[化 1]

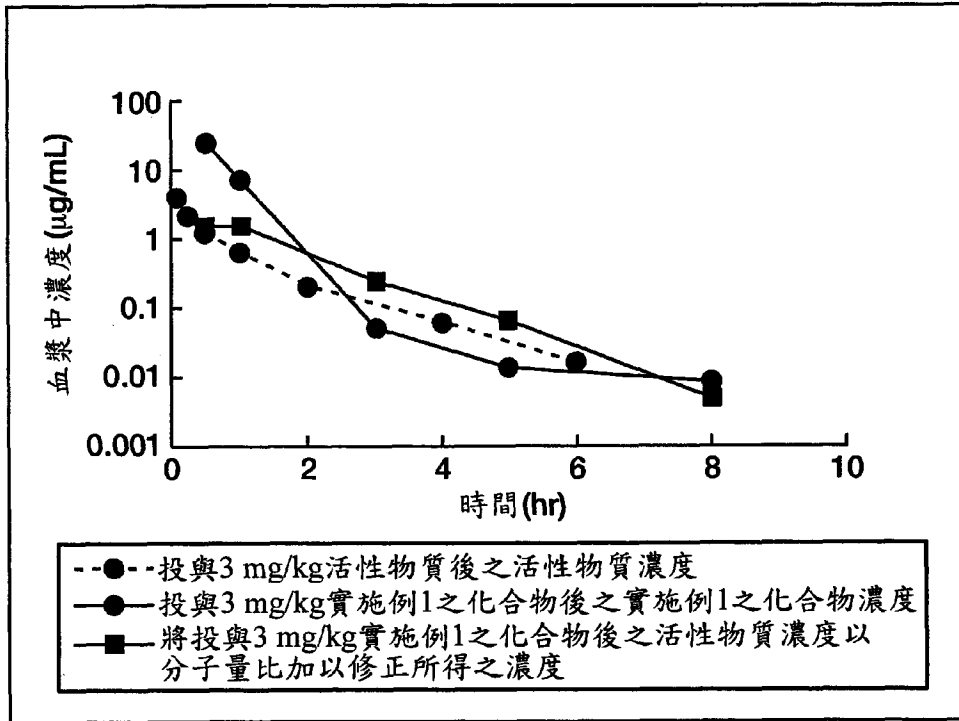


[式中，R<sup>1</sup> 表示氫原子、鹵素原子、胺基、R<sup>11</sup>-NH-(R<sup>11</sup> 表示 C<sub>1-6</sub> 烷基、羥基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基、或 C<sub>1-6</sub> 烷氧羰基 C<sub>1-6</sub> 烷基)、R<sup>12</sup>-(CO)-NH-(R<sup>12</sup> 表示 C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基)、C<sub>1-6</sub> 烷基、羥基 C<sub>1-6</sub> 烷基、氰基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基；R<sup>2</sup> 表示下式所表示之基團：[化 2]



X 與 Y 中之一者表示氮原子，而另一者表示氮原子或氧原子；環 A 表示可具有鹵素原子或 1 個或 2 個 C<sub>1-6</sub> 烷基之 5 員或 6 員雜芳環或苯環；Z 表示單鍵、亞甲基、伸乙基、氧原子、硫原子、-CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-NH-、-CH<sub>2</sub>NH-、-NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S-或-SCH<sub>2</sub>-；R<sup>3</sup> 表示氫原子、鹵素原

子，或表示各可具有 1 個或 2 個選自取代基  $\alpha$  之取代基的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{6-10}$  芳基、5 員或 6 員雜芳基或 5 員或 6 員非芳香族雜環基；[取代基  $\alpha$ ] 為鹵素原子、氟基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧羰基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{2-6}$  烯基、及  $C_{2-6}$  炔基； $R^4$  表示氫原子或鹵素原子；且 R 表示氫原子或可經二甲基胺基取代之  $C_{1-6}$  烷基]。





(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 201018676 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：098135851

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 22 日

(51)Int. Cl. : C07D413/04 (2006.01)

A61K31/422 (2006.01)

A61K31/4427(2006.01)

A61P31/10 (2006.01)

(30)優先權：2008/10/24 日本 2008-274060

2008/10/24 美國 61/108,201

(71)申請人：衛材 R & D 企管股份有限公司 (日本) EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (JP)  
日本

(72)發明人：田中圭悟 TANAKA, KEIGO (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：2 共 118 頁

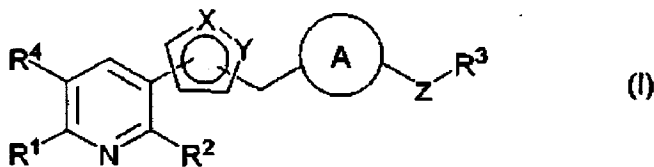
(54)名稱

經雜環及  $\gamma$ -麩胺醯基胺基取代之吡啉衍生物與含有其之抗真菌劑

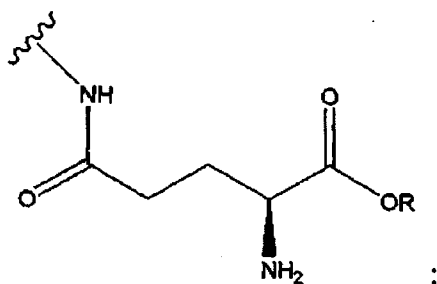
PYRIDINE DERIVATIVES SUBSTITUTED WITH HETEROCYCLIC RING AND  $\gamma$ -  
GLUTAMYLAMINO GROUP, AND ANTIFUNGAL AGENTS CONTAINING SAME

(57)摘要

本發明提供一種抗真菌劑，其具有優異之抗真菌作用，且於物性，尤其是對水之溶解性、及安全性方面亦優異。根據本發明，揭示下式(I)所表示之化合物或其鹽：[化 1]



[式中， $R^1$  表示氫原子、鹵素原子、胺基、 $R^{11}$ -NH-( $R^{11}$  表示  $C_{1-6}$  烷基、羥基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧羰基  $C_{1-6}$  烷基)、 $R^{12}$ -(CO)-NH-( $R^{12}$  表示  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基)、 $C_{1-6}$  烷基、羥基  $C_{1-6}$  烷基、氰基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基； $R^2$  表示下式所表示之基團：[化 2]



X 與 Y 中之一者表示氮原子，而另一者表示氮原子或氧原子；環 A 表示可具有鹵素原子或 1 個或 2 個  $C_{1-6}$  烷基之 5 員或 6 員雜芳環或苯環；Z 表示單鍵、亞甲基、伸乙基、氧原子、硫原子、- $CH_2O$ -、- $OCH_2$ -、-NH-、- $CH_2NH$ -、- $NHCH_2$ -、- $CH_2S$ -或- $SCH_2$ -； $R^3$  表示氫原子、鹵素原

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種新穎之經雜環及 $\gamma$ -麩胺醯基胺基取代之吡啶衍生物與含有其之抗真菌劑。

### 【先前技術】

近年來，由於高度之化學療法等而導致免疫功能降低之患者及高齡者增加，故機會性感染(opportunistic infections)之對策越來越重要。如不斷發生由不同弱毒菌所引起之機會性感染之事實所示，只要存在如患者之抵抗力下降般之基礎疾病(underlying disease)，則感染之問題就不會終止。因此，預計於不久之將來確實來臨之高齡化社會中，包括耐藥菌(drug-resistant strain)問題之新的感染對策成為重要課題之一。

於抗真菌劑之領域中，先前例如於深部真菌症(deep seated mycosis)之治療中，開發了多烯系之雙性黴素B(amphotericin B)及唑系之氟康唑(fluconazole)、伊曲康唑(itraconazole)、伏立康唑(voriconazole)等。於已上市之現有藥中，類似機制之藥劑較多，目前耐唑類藥菌等之出現成為問題。

近年來，作為新穎機制之1,3- $\beta$ -葡聚糖合成酶抑制劑，已開發出源自天然物之環狀六肽型之卡泊芬淨(caspofungin)及米卡芬淨(micafungin)等，於該等之藥劑中僅存在注射劑，故作為抗真菌劑仍不充分。

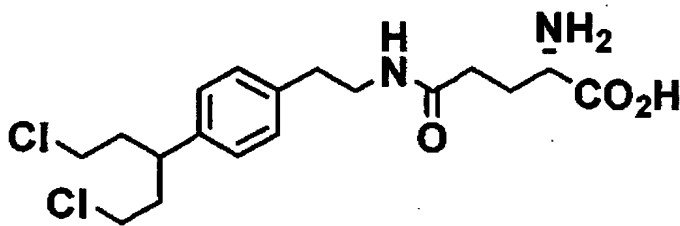
如上所述般，現有之抗真菌劑處於不充分之狀況，迫切

期待基於新穎機制的安全性較高之藥劑之開發。作為與基於該新穎機制之抗真菌劑相關之關聯技術，有專利文獻1及2。於專利文獻1及2中，記載有如下吡啶衍生物，其藉由抑制GPI(glycosyl-phosphatidyl-inositol，糖基磷脂醯肌醇)錨定蛋白向細胞壁之傳輸過程而抑制細胞壁表層蛋白質之表現，抑制細胞壁裝配(assembly)，並且抑制真菌附著於細胞上，使病原體無法發揮病原性，藉此對感染之發病、進展、持續表現效果。

於上述狀況下，於專利文獻3中，提出有一種經雜環取代之吡啶衍生物，來作為具有先前之抗真菌劑所不具有之優異之抗真菌作用，且於物性、安全性及代謝穩定性方面亦優異的抗真菌劑。

另一方面，於非專利文獻1中，揭示有以下述式所表示之化合物來作為導入有 $\gamma$ -麩胺醯基之前藥：

[化1]



[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]國際公開第02/04626號小冊子

[專利文獻2]國際公開第05/033079號小冊子

[專利文獻3]國際公開第07/052615號小冊子

[非專利文獻]

[非專利文獻 1] Exp. Opin. Ther. Patents (1995) 5(9):  
873-885

**【發明內容】**

[發明所欲解決之問題]

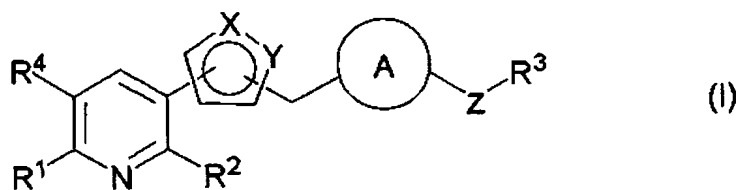
然而，迄今為止，具有基於GPI錨定蛋白傳輸過程之抑制的優異抗真菌作用，且於對水之溶解性及在水溶液中之穩定性、與體內動態及安全性方面亦優異之水溶性前藥未為人所知，期待作為注射劑而實用之基於GPI錨定蛋白傳輸過程之抑制的優異之抗真菌劑。

鑒於上述情況，本發明之目的在於提供一種具有基於GPI錨定蛋白傳輸過程之抑制的優異之抗真菌作用，且於對水之溶解性及在水溶液中之穩定性、與體內動態及安全性方面亦優異之抗真菌劑。

[解決問題之技術手段]

本發明者等人鑒於上述情況而反覆進行銳意研究，結果發現如下式所表示的經雜環及 $\gamma$ -麩胺醯基胺基取代之吡啶衍生物不僅具有優異之抗真菌作用，並且於對水之溶解性及在水溶液中之穩定性、與體內動態及安全性方面亦優異，從而完成本發明：

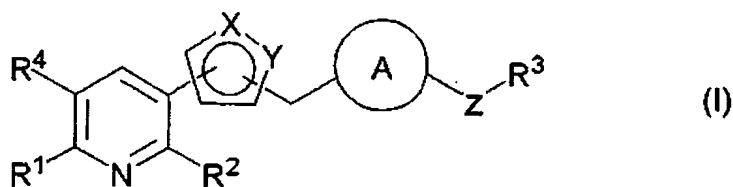
[化 2]



即，本發明提供如下者。

[1]一種下式(I)所表示之化合物或其鹽：

[化3]

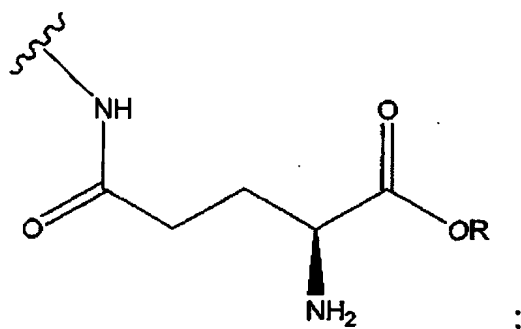


式中，

$R^1$ 表示氫原子、鹵素原子、胺基、 $R^{11}$ -NH- ( $R^{11}$ 表示 $C_{1-6}$ 烷基、羥基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧羰基 $C_{1-6}$ 烷基)、 $R^{12}$ -(CO)-NH- ( $R^{12}$ 表示 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基)、 $C_{1-6}$ 烷基、羥基 $C_{1-6}$ 烷基、氰基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基或 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^2$ 表示下式所表示之基團：

[化4]



X與Y中之一者表示氮原子，而另一者表示氮原子或氧原子；

環A表示可具有鹵素原子或1或2個 $C_{1-6}$ 烷基之5員或6員

雜芳環或苯環；

Z表示單鍵、亞甲基、伸乙基、氧原子、硫原子、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 或 $-\text{SCH}_2-$ ；

$\text{R}^3$ 表示氫原子、鹵素原子，或表示各可具有1個或2個選自取代基 $\alpha$ 之取代基的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 環烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、5員或6員雜芳基或5員或6員非芳香族雜環基；

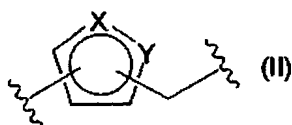
[取代基 $\alpha$ ]為鹵素原子、氰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧羰基、 $\text{C}_{3-8}$ 環烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、及 $\text{C}_{2-6}$ 炔基；

$\text{R}^4$ 表示氫原子或鹵素原子；

R表示氫原子或可經二甲基胺基取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基。

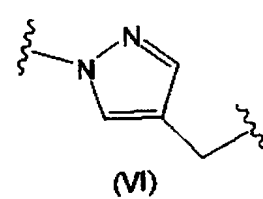
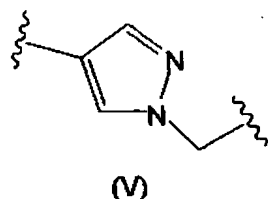
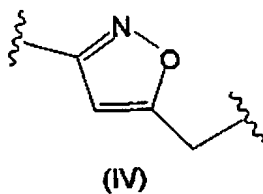
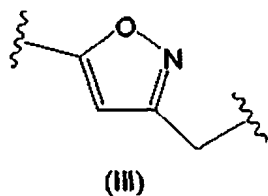
[2]如前項[1]之化合物或其鹽，其中式(II)所表示之部分結構：

[化5]



為選自以下之群的部分結構：

[化6]

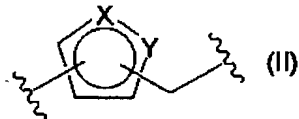




[3]如前項[1]之化合物或其鹽，其中X與Y中之一者為氮原子，且另一者為氧原子。

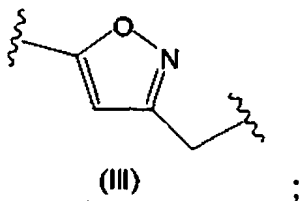
[4]如前項[3]之化合物或其鹽，其中該式(II)所表示之部分結構：

[化 7]



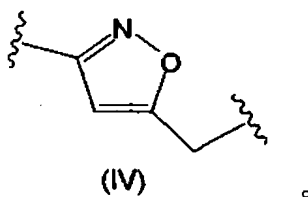
為下式(III)所表示之部分結構：

[化 8]



或為下式(IV)所表示之部分結構：

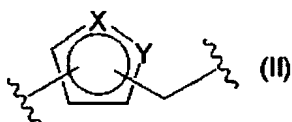
[化 9]



[5]如前項[1]之化合物或其鹽，其中X與Y均為氮原子。

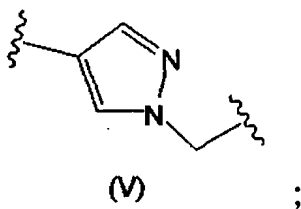
[6]如前項[5]之化合物或其鹽，其中該式(II)所表示之部分結構：

[化 10]



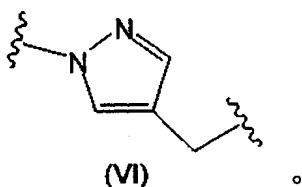
為下式(V)所表示之部分結構：

[化 11]



或為下式(VI)所表示之部分結構：

[化 12]



[7]如前項[1]至[6]中任一項之化合物或其鹽，其中R為氫原子、甲基、乙基或2-二甲基胺基乙基。

[8]如前項[7]之化合物或其鹽，其中R<sup>1</sup>為氫原子、胺基或C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷基。

[9]如前項[1]至[6]中任一項之化合物或其鹽，其中R<sup>1</sup>為胺基，且R為氫原子、甲基、乙基或2-二甲基胺基乙基。

[10]如前項[1]至[6]中任一項之化合物或其鹽，其中R<sup>1</sup>為胺基，且R為甲基、乙基或2-二甲基胺基乙基。

[11]如前項[1]至[10]中任一項之化合物或其鹽，其中環A為吡啶環、苯環、呋喃環、噻吩環或吡咯環。

[12]如前項[11]之化合物或其鹽，其中環A為吡啶環或苯環。

[13]如前項[1]至[12]中任一項之化合物或其鹽，其中Z為

氧原子、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 或 $-\text{OCH}_2-$ 。

[14]一種醫藥組合物，其包含如前項[1]至[13]中任一項之化合物或其鹽。

[15]一種藥劑，其包含如前項[1]至[13]中任一項之化合物或其鹽。

[16]一種抗真菌劑，其係以如前項[1]至[13]中任一項之化合物或其鹽作為有效成分。

[17]一種預防及/或治療真菌感染之方法，其係投與醫藥學上有效劑量之如前項[1]至[13]中任一項之化合物或其鹽。

[18]一種前項[1]至[13]中任一項之化合物或其鹽之用途，其係用於製造抗真菌劑。

[發明之效果]

式(I)所表示之化合物或其鹽(以下，有時僅稱作「本發明化合物」)，1)基於真菌之GPI生物合成抑制而抑制細胞壁表層蛋白質之表現，抑制細胞壁裝配，並且抑制真菌附著於細胞，使病原體無法發揮病原性，藉此對感染之發病、進展、及持續表現效果，進而，2)作為於物性尤其是對水之溶解性及在水溶液中之穩定性、與體內動態及安全性方面亦優異之真菌感染之預防或治療劑而極其有用。

### 【實施方式】

以下，表示本說明書中記載之符號、用語等之定義、本發明之實施形態等，對本發明進行詳細說明。再者，本發明並不限定於以下之實施形態，可於其主旨範圍內進行各種變形而實施。

於本說明書中，有時為方便起見，化合物之結構式表示特定之異構物，但於本發明中，包含化合物之結構上可產生之所有幾何異構物、基於不對稱碳之光學異構物、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物等異構物及異構物混合物，而並非限定於方便起見之式之記載者，可為任一種之異構物，亦可為混合物。因此，可於本發明之化合物中，可能會於分子內具有不對稱碳原子且存在光學活性物質及消旋物，但於本發明中並未限定，可含有任一種。又，亦存在多晶形，但同樣不受限定，可為任一種之單一晶形，亦可為包含兩種以上晶形之混合物。並且，於本發明化合物中包含酞與水合物等溶劑合物。

本說明書中所使用之所謂「C<sub>1-6</sub>烷基」，係指自碳數為1~6個之脂肪族烴中除去1個任意之氫原子而衍生之一價基，即碳數為1~6個之直鏈狀或支鏈狀烷基，具體而言，例如可列舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、第二戊基、新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、正己基、異己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基等，較好的是甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等。

本說明書中所使用之所謂「C<sub>2-6</sub>烯基」，係指可含有1~2個雙鍵之碳數為2~6個之直鏈狀或支鏈狀之烯基，具體而言，例如可列舉：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、己烯基、己二烯基等，較好的是乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、3-甲基-2-丁烯基等。

本說明書中所使用之所謂「C<sub>2-6</sub>炔基」，係指可含有1~2個三鍵之碳數為2~6個之直鏈狀或支鏈狀炔基，具體而言，例如可列舉：乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、戊炔基、己炔基、己二炔基等，較好的是乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基等。

本說明書中所使用之所謂「C<sub>3-8</sub>環烷基」，係指碳數為3~8個之環狀脂肪族烴基，具體而言，例如可列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等，較好的是環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

本說明書中所使用之所謂「C<sub>1-6</sub>烷氧基」，係指於上述定義「C<sub>1-6</sub>烷基」之末端鍵結有氧原子之基，具體而言，例如可列舉：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、第二戊氧基、新戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、正己氧基、異己氧基、1-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基

戊氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、3,3-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,2,2-三甲基丙氧基、1-乙基-1-甲基丙氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基等，較好的是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基等。

本說明書中所使用之所謂「羥基C<sub>1-6</sub>烷基」，係指以羥基取代上述定義「C<sub>1-6</sub>烷基」中之任意氫原子而成之基，具體可列舉：羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基、1-羥基-正丙基、2-羥基-正丙基、3-羥基-正丙基、1-羥基-異丙基、2-羥基-異丙基、3-羥基-異丙基、1-羥基-第三丁基等，較好的是羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基等。

本說明書中所使用之所謂「氟基C<sub>1-6</sub>烷基」，係指以氟基取代上述定義「C<sub>1-6</sub>烷基」中之任意氫原子而成之基，具體可列舉：氟基甲基、1-氟基乙基、2-氟基乙基、1-氟基-正丙基、2-氟基-正丙基、3-氟基-正丙基、1-氟基-異丙基、2-氟基-異丙基、3-氟基-異丙基、1-氟基-第三丁基等，較好的是氟基甲基、1-氟基乙基、2-氟基乙基等。

本說明書中所使用之所謂「C<sub>1-6</sub>烷氧羰基」，係指於上述定義「C<sub>1-6</sub>烷氧基」之末端鍵結有羰基之基，具體而言，例如可列舉：甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、異丙氧羰基等。

本說明書中所使用之所謂「C<sub>1-6</sub>烷氧羰基C<sub>1-6</sub>烷基」，係

指於上述定義「C<sub>1-6</sub>烷氧羰基」之末端鍵結有上述定義「C<sub>1-6</sub>烷基」之基，具體而言，例如可列舉：甲氧羰基甲基、甲氧羰基乙基、乙氧羰基甲基、乙氧羰基乙基等。

本說明書中所使用之所謂「C<sub>6-10</sub>芳基」，係指碳數為6~10之芳香族烴環基，具體而言，例如可列舉：苯基、1-萘基、2-萘基、蒽基、萹基、并環庚三烯基等，較好的是苯基、1-萘基、2-萘基等。

本說明書中所使用之所謂「C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷基」，係指以上述定義「C<sub>1-6</sub>烷氧基」取代上述定義「C<sub>1-6</sub>烷基」中之任意氫原子而成之基，具體而言，例如可列舉：甲氧基甲基、乙氧基甲基、正丙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基等。

本說明書中所使用之所謂「鹵素原子」，係指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

本說明書中所使用之所謂「雜原子」，係指氮原子、硫原子或氧原子。

本說明書中所使用之所謂「5員或6員雜芳環」，係指構成環之原子數為5或6且於構成環之原子中含有1至複數個雜原子之芳香族環。具體而言，例如可列舉：呋喃環、噻吩環、吡咯環、吡啶環、吡啞環、嗒吡環、噻啞環、三唑環(1,2,3-三唑環、1,2,4-三唑環等)、四唑環(例如1H-四唑環、2H-四唑環等)、噻唑環、吡唑環、呋唑環、異呋唑環、異噻唑環、呋二唑環、噻二唑環等。

本說明書中所使用之所謂「5員或6員雜芳基」，係指自

構成環之原子數為5或6且於構成環之原子中含有1至複數個雜原子之芳香族環中除去1個任意位置之氫原子而衍生之一價基。具體而言，例如可列舉：呋喃基(例如2-呋喃基、3-呋喃基等)、噻吩基(例如2-噻吩基、3-噻吩基等)、吡咯基(例如1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基等)、吡啶基(例如2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基等)、吡嗪基、嗒嗪基(例如3-嗒嗪基、4-嗒嗪基等)、嘧啶基(例如2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基等)、三唑基(例如1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基等)、四唑基(例如1H-四唑基、2H-四唑基等)、噻唑基(例如2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基等)、吡唑基(例如3-吡唑基、4-吡唑基等)、噁唑基(例如2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基等)、異噁唑基(例如3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基等)、異噻唑基(例如3-異噻唑基、4-異噻唑基、5-異噻唑基等)、噁二唑基、噻二唑基等。

本說明書中所使用之所謂「5員或6員非芳香族雜環基」，係指自構成環之原子數為5或6且於構成環之原子中含有1至複數個雜原子之非芳香族環中除去1個任意位置之氫原子而衍生之一價基。具體而言，例如可列舉：吡咯啶基、哌嗪基、哌啶基、嗎啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基等。

本說明書中所使用之所謂「可具有1個或2個取代基」，係指可於可取代之部位任意地組合具有1或2個取代基。

R<sup>1</sup>係指氫原子、鹵素原子、胺基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧



基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基、羥基 $C_{1-6}$ 烷基胺基或 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基，尤其好的是氫原子、胺基或 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基，作為該 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基，較好的是甲氧基甲基。

R較好的是氫原子、甲基、乙基或2-二甲基胺基乙基。

X與Y中之一者係指氮原子，而另一者係指氮原子或氧原子。

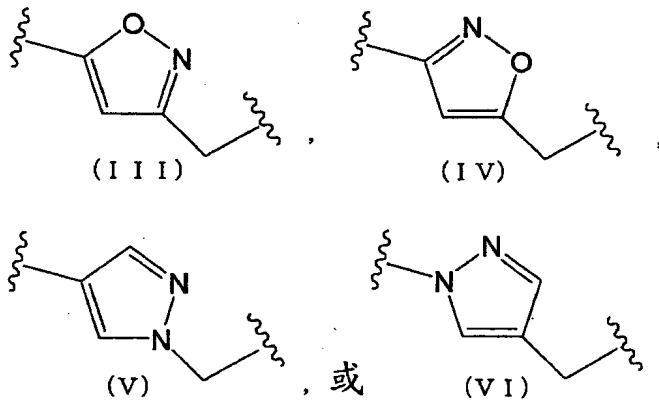
以包含X與Y之下式(II)所表示之部分結構：

[化13]



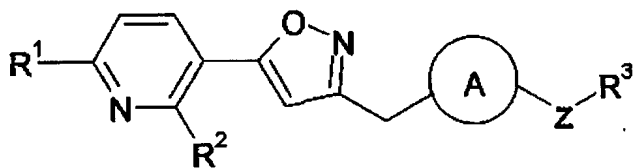
較好的是具有如下所表示之結構，左端經由單鍵而鍵結於吡啶環之3位上且右端經由亞甲基而鍵結於A環上：

[化14]



例如，於具有式(III)之部分結構之情形時，本發明化合物之母體化合物，即導入 $\gamma$ -麩胺醯基胺基之前之化合物的結構如下式所示：

[化15]



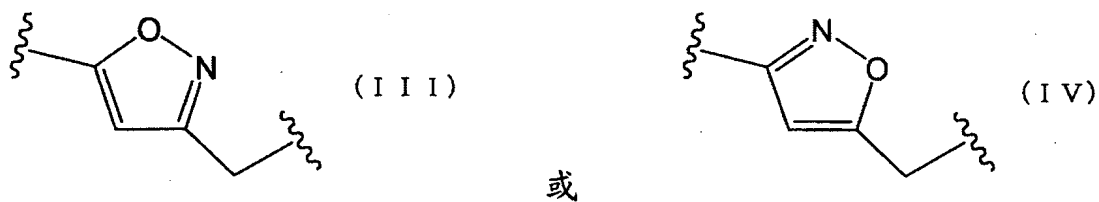
較好的是X與Y中之一者為氮原子而另一者為氧原子之情形或者X與Y均為氮原子之情形；於X與Y中之一者為氮原子而另一者為氧原子之情形時，以包含X與Y之下式(II)所表示之部分結構：

[化16]



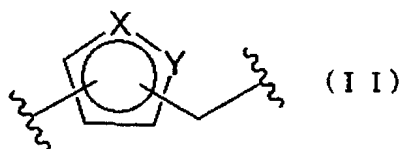
較好的是具有如下式(III)或(IV)所表示之結構，左端經由單鍵而鍵結於吡啶環之3位上，右端經由亞甲基而鍵結於A環上之情形：

[化17]



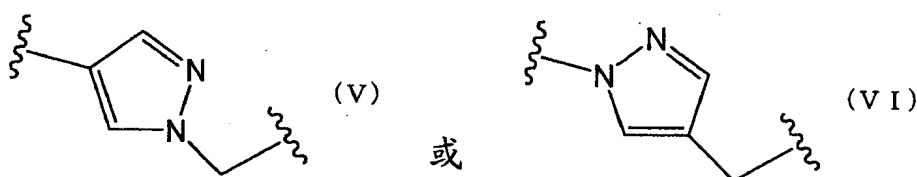
又，於X與Y均為氮原子之情形時，以包含X與Y之下式(II)所表示之部分結構：

[化18]



較好的是具有如下式(V)或(VI)所表示之結構，左端經由單鍵而鍵結於吡啶環之3位上，右端經由亞甲基而鍵結於A環上之情形：

[化19]



環A表示可具有鹵素原子或1個或2個C<sub>1-6</sub>烷基之5員或6員雜芳環或苯環，較好的是吡啶環、苯環、咪喃環、噻吩環或吡咯環之情形，進而較好的是吡啶環、苯環或噻吩環，尤其好的是吡啶環或苯環。

Z表示單鍵、亞甲基、伸乙基、氧原子、硫原子、-CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-NH-、-NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>S-或-SCH<sub>2</sub>-，其中較好的是亞甲基、氧原子、-CH<sub>2</sub>O-或-OCH<sub>2</sub>-，尤其好的是氧原子、-CH<sub>2</sub>O-或-OCH<sub>2</sub>-。

R<sup>3</sup>表示氫原子、鹵素原子，或者表示各可具有1個或2個選自取代基α之取代基的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或5員或6員環雜芳基。

[取代基α]為鹵素原子、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧羰基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、及C<sub>2-6</sub>炔基。

若例示作為R<sup>3</sup>而較好之基，則可列舉：正丁基、環丙

基、苯基、氟苯基、呋喃基、氯呋喃基、甲基呋喃基、噻吩基、溴噻吩基、甲基噻吩基、吡啶基或甲基吡啶基，尤其好的是正丁基、環丙基、苯基、氟苯基、吡啶基或甲基吡啶基。

Z及R<sup>3</sup>分別可藉由任意之組合而構成環A之取代基。若例示作為以上述方式所構成之環A之取代基的R<sup>3</sup>-Z之較好例子，則可列舉：苯氧基、苄氧基、2-氟-苄氧基、3-氟-苄氧基、4-氟-苄氧基、吡啶-2-基氧基甲基、6-甲基-吡啶-2-基氧基甲基、吡啶-2-基甲氧基、6-甲基-吡啶-2-基甲氧基、4-甲基-吡啶-2-基甲氧基、丁氧基甲基或環丙基甲氧基。

作為本說明書中所使用之「鹽」，例如可列舉：與無機酸之鹽、與有機酸之鹽、與無機鹼之鹽、與有機鹼之鹽、與酸性胺基酸之鹽、與鹼性胺基酸之鹽等，其中較好的是醫藥學上所容許之鹽。並且，形成該鹽之酸或鹼之數量並無特別限制。又，於本發明之化合物之鹽中包含其鹽之酞與水合物等其鹽之溶劑合物。

作為與無機酸之鹽之較好例子，例如可列舉與鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等之鹽，作為與有機酸之鹽之較好例子，例如可列舉與乙酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、乳酸、硬脂酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、三氟乙酸、對甲苯磺酸等之鹽。作為與無機鹼之鹽之較好例子，例如可列舉：鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽等鹽。作為與有機鹼之鹽之較好例子，例如可列舉與甲

基胺、乙基胺、第三丁基胺、三乙基胺、哌啶、嗎啉等之鹽。

作為與酸性胺基酸之鹽之較好例子，例如可列舉與天冬胺酸、麩胺酸等之鹽，作為與鹼性胺基酸之鹽之較好例子，例如可列舉與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等之鹽。

本說明書中所使用之「抗真菌劑」係指真菌感染之預防劑及/或治療劑。

本發明之化合物可藉由慣用之方法，而製成錠劑、散劑、細粒劑、顆粒劑、包衣錠劑、膠囊劑、糖漿劑、口含劑、吸入劑、栓劑、注射劑、軟膏劑、眼用軟膏劑、貼劑、滴眼劑、滴鼻劑、滴耳劑、泥罨劑、洗劑等。

製劑化時可使用通常所使用之賦形劑、黏合劑、潤滑劑、著色劑、矯味矯臭劑，以及視需要之穩定劑、乳化劑、吸收促進劑、界面活性劑、pH值調整劑、防腐劑、抗氧化劑等，可調配通常用作醫藥製劑之原料之成分，並藉由常法而製劑化。例如於製造經口製劑時，添加本發明之化合物與賦形劑以及視需要之黏合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、矯味矯臭劑等後，藉由常法而製成散劑、細粒劑、顆粒劑、錠劑、包衣錠劑、膠囊劑等。

作為該等之成分，可列舉：例如大豆油、牛油、合成甘油酯等動植物油；例如液體石蠟、角鯊烷、固體石蠟等烴；例如肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、肉豆蔻酸異丙酯等酯油；例如鯨蠟硬脂醇、山萸醇等高級醇；矽樹脂；矽油；例如聚氧乙烯脂肪酸酯、山梨醇酐脂肪酸酯、甘油脂肪酸

酯、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物等界面活性劑；例如羥基乙基纖維素、聚丙烯酸、羧乙烯聚合物、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素等水溶性高分子；例如乙醇、異丙醇等低級醇；例如甘油、丙二醇、二丙二醇、山梨糖醇等多元醇；例如葡萄糖、蔗糖等糖；例如矽酸酐、矽酸鋁鎂、矽酸鋁等無機粉體；純化水等。作為賦形劑，例如可使用：乳糖、玉米澱粉、白糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、結晶纖維素、二氧化矽等；作為黏合劑，例如可使用：聚乙烯醇、聚乙烯醚、甲基纖維素、乙基纖維素、阿拉伯膠、黃蓍、明膠、蟲膠、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、聚丙二醇-聚氧乙烯-嵌段聚合物、葡甲胺等；作為崩解劑，例如可使用：澱粉、瓊脂、明膠粉、結晶纖維素、碳酸鈣、碳酸氫鈉、檸檬酸鈣、糊精、果膠、羧基甲基纖維素-鈣等；作為潤滑劑，例如可使用：硬脂酸鎂、滑石、聚乙二醇、二氧化矽、硬化植物油等；作為著色劑，可使用容許添加於醫藥品中者；作為矯味矯臭劑，例如可使用：可可粉、薄荷腦、芳香散、薄荷油、龍腦、肉桂粉等。此外，當然亦可視需要於該等錠劑·顆粒劑上適當塗敷糖衣。又，於製造糖漿劑或注射用製劑等液劑時，於本發明之化合物中添加pH值調整劑、溶解劑、等張劑等及視需要之溶解助劑、穩定劑等，藉由常法而製劑化。製造外用劑時之方法並無限定，可藉由常法而製造。即，作為製劑化時所使用之基劑原

料，可使用醫藥品、準藥品、化妝品等中通常所使用之各種原料。作為所使用之基劑原料，具體而言，例如可列舉：動植物油、礦物油、酯油、蠟類、高級醇類、脂肪酸類、矽油、界面活性劑、磷脂質類、醇類、多元醇類、水溶性高分子類、黏土礦物類、純化水等原料，進而可視需要添加例如pH值調整劑、抗氧化劑、螯合劑、防腐防黴劑、著色料、香料等，本發明之外用劑之基劑原料並不限定於該等。又，亦可視需要調配具有分化誘導作用之成分、血流促進劑、殺菌劑、消炎劑、細胞活化劑、維生素類、胺基酸、保濕劑、角質溶解劑等成分。再者，上述基劑原料之添加量為達到通常製造外用劑時所設定之濃度之量。

於投與本發明之化合物或其鹽之情形時，其形態並無特別限定，可藉由通常使用之方法而經口投與或非經口投與。例如可製成錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、糖漿劑、口含劑、吸入劑、栓劑、注射劑、軟膏劑、眼用軟膏劑、貼劑、滴眼劑、滴鼻劑、滴耳劑、泥罨劑、洗劑等製劑而投與。

本發明之藥劑之投與量可根據症狀之程度、年齡、性別、體重、投與形態、鹽之種類、疾病之具體種類等而適當選擇。

投與量根據患者之疾病之種類、症狀之程度、患者之年齡、性別差異、對藥劑之感受性差異等而顯著不同，於經口劑之情形時，通常成人為每日1~10000 mg，較好的是將

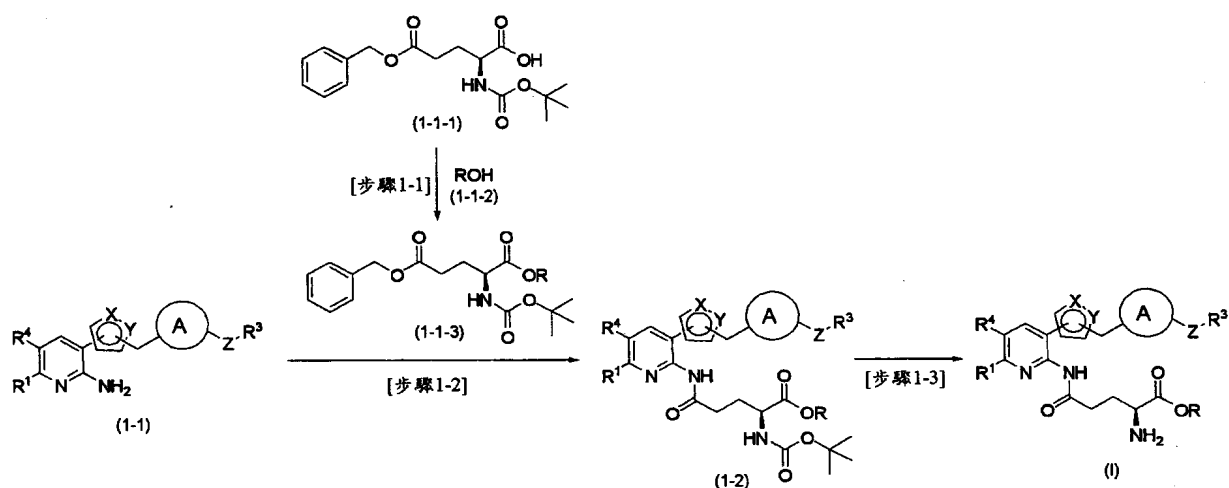
10~2000 mg分成每日1~數次而投與。於注射劑之情形時，通常成人為每日0.1 mg~10000 mg，較好的是1 mg~2000 mg。

[一般之製造方法]

對以式(I)所表示之化合物(以下稱作化合物(I))之製造方法進行說明。

[製造方法1]化合物(I)之製造方法

[化20]



[式中，環A、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、X、Y、Z、及R與上述定義表示相同含義]。

化合物(1-1)可使用下述參考例等中所記載之方法來製造。又，化合物(1-1)亦可藉由美國專利公報US 2007/0105904A1公報中所記載之方法等來製造。化合物(1-1-2)可直接使用市售品，亦可利用公知之方法而由市售品製造。

[步驟1-1]

本步驟係於縮合劑之存在下，使化合物(1-1-1)與化合物



(1-1-2)反應而獲得化合物(1-1-3)之步驟。

作為本反應中所使用之溶劑，若為於某種程度上溶解起始原料且不抑制反應者，則並無特別限制，例如可使用：二氯甲烷、氯仿等鹵化烴系溶劑；四氫呋喃、1,4-二噁烷等醚系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮等醯胺系溶劑；二甲基亞碲等之亞碲系溶劑；乙酸乙酯等酯系溶劑；乙腈；或該等之混合溶劑等。作為縮合劑，可使用：Bop(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧基(三(二甲基胺基))磷六氟磷酸鹽)、HATU(O-(7-疊氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯)、WSC(1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二醯亞胺鹽酸鹽)、DCC(N,N-二環己基碳化二醯亞胺)等。為了促進反應，亦可添加觸媒量之4-二甲基胺基吡啶。又，本步驟亦可添加1當量至3當量之三乙基胺或N-甲基嗎啉等鹼而進行。化合物(1-1-2)可相對於化合物(1-1-1)而使用1當量至溶劑量，較好的是使用溶劑量。縮合劑可相對於化合物(1-1-1)而使用1當量至3當量，較好的是使用1當量至1.5當量。反應溫度為0°C至回流溫度，反應時間為10分鐘至48小時。

#### [步驟1-2]

本步驟係對於化合物(1-1-3)，於氫氣環境下使用鈀觸媒將苄基去保護，使所得之羧酸與化合物(1-1)於縮合劑之存在下反應而獲得化合物(1-2)之步驟。作為苄基之去保護反應中所使用之溶劑，若為於某種程度上溶解起始原料且不抑制反應者，則並無特別限制，例如可使用：四氫呋喃、

1,4-二噁烷等醚系溶劑；甲醇、乙醇等醇系溶劑；乙酸乙酯等酯系溶劑；或該等之混合溶劑等。作為鈀觸媒，可使用鈀-碳、氫氧化鈀等。作為縮合反應中所使用之溶劑，若為於某種程度上溶解起始原料且不抑制反應者，則並無特別限制，例如可使用：二氯甲烷、氯仿等鹵化烴系溶劑；四氫呋喃、1,4-二噁烷等醚系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮等醯胺系溶劑；二甲基亞砷等亞砷系溶劑；乙酸乙酯等酯系溶劑；乙腈；或該等之混合溶劑等。作為縮合劑，可使用：Bop(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧基(三(二甲基胺基))磷六氟磷酸鹽)、HATU(O-(7-疊氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯)、WSC(1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二醯亞胺鹽酸鹽)、DCC(N,N-二環己基碳化二醯亞胺)等。為了促進反應，亦可添加觸媒量之4-二甲基胺基吡啶。又，本步驟亦可添加1當量至3當量之三乙基胺或N-甲基嗎啉等鹼而進行。化合物(1-1-3)可相對於化合物(1-1)而使用1當量至3當量。鈀觸媒可相對於化合物(1-1)而使用0.01當量至1當量。縮合劑可相對於化合物(1-1)而使用1當量至3當量。反應溫度為0°C至回流溫度，反應時間為10分鐘至48小時。

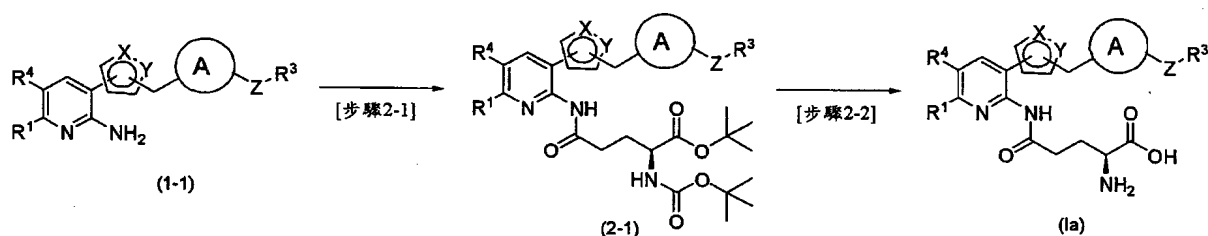
### [步驟1-3]

本步驟係於酸性條件下，將化合物(1-2)之第三丁氧基羰基去保護而獲得化合物(I)之步驟。作為本反應中所使用之溶劑，若為於某種程度上溶解起始原料且不抑制反應者，則並無特別限制，例如可使用：1,4-二噁烷、四氫呋喃等

醚系溶劑；苯、甲苯等芳香族烴系溶劑；甲醇、乙醇等醇系溶劑；二氯甲烷；水；或該等之混合溶劑等。作為酸，可使用：鹽酸、硫酸、氫溴酸、三氟乙酸、甲酸等。酸係相對於化合物(1-2)而使用2當量至溶劑量。反應溫度為0°C至回流溫度，反應時間為10分鐘至24小時。

[製造方法2]化合物(Ia)之製造方法

[化21]



[式中，環A、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、及Z與上述定義表示相同含義]。

[步驟2-1]

本步驟係於縮合劑之存在下，使化合物(1-1)與N-第三丁氧基羰基-L-麩胺酸1-第三丁酯反應而獲得化合物(2-1)之步驟。可以與[步驟1-1]相同之方法製造化合物(2-1)。

[步驟2-2]

本步驟係於酸性條件下，將化合物(2-1)之2個第三丁氧基羰基去保護而獲得化合物(Ia)之步驟。可以與[步驟1-3]相同之方法製造化合物(Ia)。

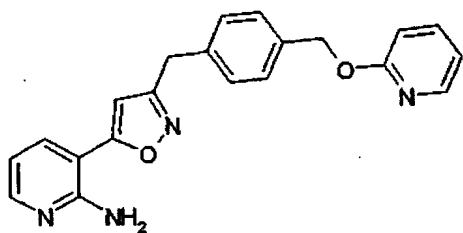
[實施例]

本發明之化合物例如可藉由以下實施例、參考例及製造例等中所記載之方法而製造。其中，該等為例示者，本發

明之化合物於任何情形時均不限定於以下之具體例。

[參考例1] 3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

[化 22]



於製造例 1-1-5 中所記載之 (4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-乙脞鹽基氯化物 (510 mg, 1.84 mmol) 與國際公開第 07/052615 號公報之製造例 1-2-3 中所記載之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (150 mg, 1.27 mmol) 之四氫呋喃 (5 mL) 溶液中，於室溫下添加三乙基胺 (708  $\mu$ L, 5.08 mmol)，於室溫下攪拌 95 分鐘。於室溫下向反應溶液中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行清洗，再以無水硫酸鎂將其乾燥，於減壓下蒸餾除去其溶劑。利用 NH 矽膠管柱層析法 (庚烷：乙酸乙酯=2:1) 將殘渣純化，從而獲得標記化合物 (120 mg, 26%)。

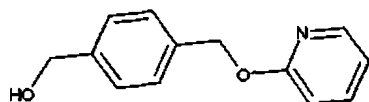
$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.08 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.45 (2H, brs), 6.79-6.82 (2H, m), 6.88-6.91 (1H, m), 7.30 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.57-7.61 (1H, m), 7.85 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=5.5$  Hz), 8.17 (1H, m)。

起始物質 (4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-乙脞鹽基氯化

物係利用以下方法而合成。

[製造例 1-1-1] (4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)甲醇

[化 23]

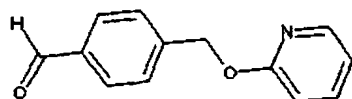


於 1,4-苯二甲醇 (5.5 g, 40 mmol)、2-氟吡啶 (1.3 g, 13 mmol)、及 N,N-二甲基甲醯胺 (15 mL) 之混合物中，於 0°C 下添加氫化鈉 (1.4 g, 40 mmol, 66% 在油中)，於室溫下攪拌 20 分鐘，並於 70°C 下攪拌 1 小時。於反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行清洗，於減壓下蒸餾除去其溶劑。利用 NH 矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯：庚烷 = 1:1) 將殘渣純化，從而獲得標記化合物 (1.9 g, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.71 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.81 (1H, td,  $J=0.9, 8.4$  Hz), 6.89 (1H, ddd,  $J=0.9, 5.1, 7.1$  Hz), 7.37-7.47 (4H, m), 7.59 (1H, ddd,  $J=2.0, 7.1, 8.3$  Hz), 8.17 (1H, ddd,  $J=0.7, 2.0, 5.1$  Hz)。

[製造例 1-1-2] 4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛

[化 24]



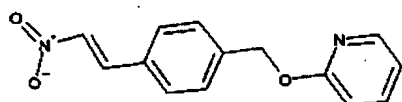
於製造例 1-1-1 中所記載之 (4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基) 甲醇 (1.9 g, 8.6 mmol) 與二氯甲烷 (30 mL) 之混合物中，於

室溫下添加二氧化錳(15 g, 17 mmol), 於該溫度下攪拌一夜。使用矽藻土將反應混合物進行過濾, 於減壓下蒸餾除去其溶劑。利用矽膠管柱層析法(乙酸乙酯: 庚烷=1:4)將殘渣純化, 從而獲得標記化合物(770 mg, 42%)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.48 (2H, s), 6.85 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.90-6.93 (1H, m), 7.60-7.64 (3H, m), 7.89 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.16 (1H, dd,  $J=1.3, 4.9$  Hz), 10.0 (1H, s)。

[製造例 1-1-3] 2-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苄氧基)-吡啶

[化 25]

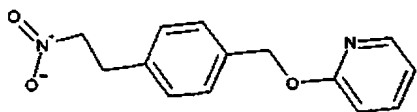


將製造例 1-1-2 中所記載之 4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛(23.4 g, 110 mmol)、硝基甲烷(33.6 g, 550 mmol)、乙酸銨(17.0 g, 220 mmol)、以及乙酸(200 mL)之混合物, 於  $100^\circ\text{C}$  下攪拌 1 小時 45 分鐘。一面對反應溶液進行冰浴冷卻攪拌, 一面添加少量之水, 濾取所析出之固體, 從而獲得標記化合物(21.0 g, 74.5%)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.41 (2H, s), 6.91 (1H, dd,  $J=0.8, 8.4$  Hz), 6.99-7.10 (1H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.72-7.79 (1H, m), 7.86 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=10$  Hz), 8.15-8.20 (1H, m), 8.23 (1H, d,  $J=10$  Hz)。

[製造例 1-1-4] 2-(4-(2-硝基-乙基)-苄氧基)-吡啶

[化 26]

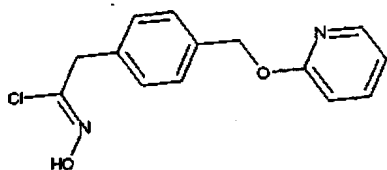


於製造例 1-1-3 中所記載之 2-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苄氧基)-吡啶(21.0 g, 81.9 mmol)、乙酸(21 mL)、二甲基亞砷(200 mL)之溶液中，一面適當冷卻一面於室溫下添加硼氫化鈉(4.96 g, 131 mmol)。添加硼氫化鈉後，除去冷浴，於室溫下攪拌 15 分鐘。將反應溶液分配於水與乙酸乙酯中。將乙酸乙酯層利用水清洗 2 次，利用食鹽水清洗 1 次，再以無水硫酸鎂將其乾燥，於減壓下蒸餾除去其溶劑。利用 NH 矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：庚烷=1:3)將殘渣純化，從而獲得標記化合物(16.3 g, 77.1%)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.23 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.85 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 5.32 (2H, s) 6.82-6.88 (1H, m), 6.96-7.01 (1H, m), 7.28 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.69-7.74 (1H, m), 8.15-8.19 (1H, m)。

[製造例 1-1-5] 4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基-乙脞醯基氯化物

[化 27]



於甲醇(75 mL)中添加鋰線(323 mg, 46.6 mmol)並加以

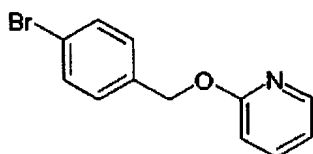
溶解。於該混合溶液中添加製造例 1-1-4 中所記載之 2-(4-(2-硝基-乙基)-苄氧基)-吡啶 (6.0 g, 23.3 mmol)，將反應溶液於減壓下濃縮。於殘渣中添加甲苯，將其溶劑於減壓下濃縮。將所得殘渣之二氯甲烷 (90 mL) 與四氫呋喃 (45 mL) 之溶液冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ ，於攪拌下添加氯化鈦 (IV) (8.15 mL, 74.4 mmol)。結束添加氯化鈦 (IV) 後，則立即將反應溶液攪拌 10 分鐘，繼而於室溫下攪拌 30 分鐘。將反應溶液展開至冰水中，利用乙酸乙酯進行萃取。利用無水硫酸鎂乾燥有機層，藉由過濾而除去硫酸鎂。將濾液通入塗敷有中性矽膠之玻璃過濾器 (利用乙酸乙酯進行溶析) 中。將所得之溶析液於減壓下濃縮。於殘渣中添加少量之乙酸乙酯，濾取所析出之固體，從而獲得標記化合物 (1.86 g, 28.8%)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.82 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.84-6.89 (1H, m), 6.97-7.01 (1H, m), 7.25 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.70-7.76 (1H, m), 8.15-8.18 (1H, m), 11.7 (1H, s)。

又，製造例 1-1-5 之標記化合物亦可利用下述之其他方法而合成。

[製造例 1-2-1] 2-(4-溴-苄氧基)-吡啶

[化 28]



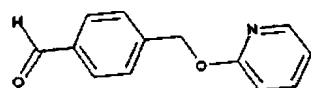


於4-溴苄醇(25 g, 130 mmol)之N,N-二甲基甲醯胺(125 mL)溶液中，於室溫下添加第三丁醇鉀(15.8 g, 141 mmol)，於54°C下攪拌10分鐘。於40°C至58°C下向該反應溶液中添加2-氟吡啶(15 mL, 154 mmol)，進而於65°C下攪拌30分鐘。使反應溶液為室溫，添加水與乙酸乙酯進行分液。進而利用乙酸乙酯(2次)對水層進行萃取。將乙酸乙酯層合併，利用水(3次)與食鹽水(1次)進行清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥後，進行過濾。將該濾液於減壓下濃縮。於殘渣中添加二乙醚，於減壓下進行濃縮，藉此獲得作為粗產物之標記化合物(34 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.33 (2H, s), 6.87-6.70 (1H, m), 6.98-7.02 (1H, m) 7.38-7.44 (2H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 8.15-8.18 (1H, m)。

[製造例1-2-2] 4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛

[化29]

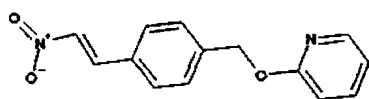


於製造例1-2-1中所記載之2-(4-溴-苄氧基)-吡啶(34 g, 128 mmol)之四氫呋喃溶液(120 mL)中，於-78°C下滴加正丁基鋰(50 mL, 2.6 M己烷溶液、134 mmol)。攪拌30分鐘後，於-78°C下向該反應溶液中滴加N,N-二甲基甲醯胺(10 mL, 134 mmol)，於室溫下進行攪拌。於反應溶液中添加水與乙酸乙酯進行分液。利用水(2次)與食鹽水(1次)清洗乙酸乙酯層。將水層合併，利用乙酸乙酯進行萃取。將所

得之乙酸乙酯層利用水(2次)與食鹽水(1次)進行清洗。將之前所得之乙酸乙酯層與此次所得之乙酸乙酯層合併，以無水硫酸鎂加以乾燥後，進行過濾。將該濾液於減壓下濃縮，藉此獲得作為粗產物之標記化合物(26.8 g)。

[製造例 1-2-3] 2-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苄氧基)-吡啶

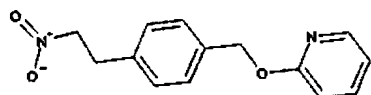
[化 30]



將製造例 1-2-2 中所記載之 4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛(26.8 g, 126 mmol)、硝基甲烷(34 mL, 630 mmol)、乙酸銨(19 g, 252 mmol)及乙酸(90 mL)之混合物，於 100°C 下攪拌 1 小時 30 分鐘。於反應溶液中添加乙酸乙酯與水進行分液。將其有機層分離，利用水(5次)與飽和碳酸氫鈉水溶液(1次)進行清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥後，進行過濾。將該濾液於減壓下濃縮，藉此獲得作為粗產物之標記化合物(31 g)。

[製造例 1-2-4] 2-(4-(2-硝基-乙基)-苄氧基)-吡啶

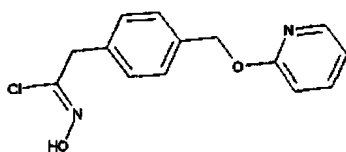
[化 31]



於製造例 1-2-3 中所記載之 2-(4-((E)-2-硝基-乙烯基)-苄氧基)-吡啶(30.8 g, 120 mmol)與乙酸(7.4 mL)之二甲基亞碲(150 mL)之溶液中，於 30°C 以下添加硼氫化鈉(2.45 g，

64.8 mmol)。將反應溶液於室溫下攪拌40分鐘。於30°C以下向反應溶液中添加水、乙酸乙酯及二乙醚，分配為水與有機層中。利用乙酸乙酯對水層進行萃取。將之前所得之有機層與乙酸乙酯層合併，利用水(3次)與食鹽水(1次)進行清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥後，進行過濾。將該濾液於減壓下濃縮。利用NH矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：庚烷=1:4)將殘渣純化，從而獲得標記化合物(15.2 g)。

[製造例1-2-5] 4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基-乙肟基氯化物  
[化32]



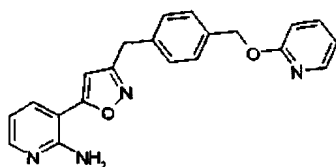
於製造例1-2-4中所記載之2-(4-(2-硝基-乙基)-苄氧基)-吡啶(15.2 g, 59 mmol)之甲醇(80 mL)溶液中添加甲醇鋰(4.49 g, 118 mmol)，攪拌3分鐘。將反應溶液於減壓下濃縮。於殘渣中添加甲苯，將其溶劑於減壓下濃縮。將所得殘渣之二氯甲烷(100 mL)與四氫呋喃(50 mL)之溶液冷卻至-66°C，於攪拌下添加氯化鈦(IV)(20.8 mL, 189 mmol)。將反應溶液於0°C下攪拌10分鐘，繼而於室溫下攪拌30分鐘。將反應溶液注入至冰水中，於室溫下攪拌30分鐘。於反應溶液中添加乙酸乙酯與二乙醚進行分液。利用水(3次)與食鹽水(1次)清洗有機層。將水層合併，利用乙酸乙酯(2次)進行萃取。將乙酸乙酯層合併，利用水(3次)與食鹽水(1次)進行清洗。將之前之有機層與乙酸乙酯層合

併，以無水硫酸鎂與硫酸鈉加以乾燥，進行過濾。將該濾液於減壓下濃縮，藉此獲得作為粗產物之標記化合物(11.5 g)。

又，參考例1之標記化合物亦可利用下述之其他方法1至3而合成。

[參考例1之其他方法1] 3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

[化33]



於氯化鋅(8.82 g)與四氫呋喃(130 mL)之混合物中，於0°C下添加國際公開第07/052615號公報之製造例1-2-3中所記載之3-乙炔基-吡啶-2-基胺(3.00 g，純度98%)、及製造例1-2-5中所記載之4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基-乙脞鹽基氯化物(17.4 g，純度94%)。使反應混合物為室溫，一面使用水浴將內溫保持於28°C以下，一面滴加三乙基胺(9.02 mL)。將反應混合物於室溫下攪拌20分鐘，繼而於35°C下攪拌1小時。使反應混合物為室溫，於反應混合物中添加氯化銨水溶液與乙酸乙酯，繼而添加氨水溶液直至pH值約為8為止，進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行清洗，再以無水硫酸鎂將其乾燥，於減壓下蒸餾除去其溶劑。利用NH矽膠管柱層析法(庚烷：乙酸乙酯=3:2)將殘渣純化，繼而使用第三丁基甲醚與庚烷之混合溶劑使其結晶

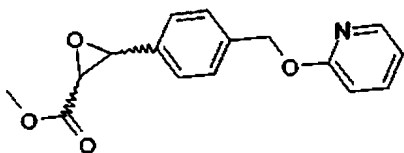
化，從而獲得標記化合物(5.32 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.07 (2H, s), 5.37 (4H, brs), 6.25 (1H, s), 6.71 (1H, dd,  $J=4.8, 7.7$  Hz), 6.79-6.81 (1H, m), 6.89 (1H, ddd,  $J=0.8, 5.0, 7.0$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.58 (1H, ddd,  $J=2.0, 7.1, 8.4$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J=1.8, 7.7$  Hz), 8.14 (1H, dd,  $J=1.8, 4.9$  Hz), 8.17-8.18 (1H, m)。

於參考例1之其他方法1中，起始物質4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基-乙肟鹽基氯化物係利用以下方法而合成。

[製造例1-3-1] 3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-環氧乙烷-2-甲酸甲酯

[化34]

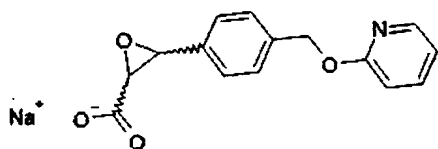


於製造例1-1-2中所記載之4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯甲醛(24.8 g)與四氫呋喃(160 mL)之混合物中，於 $-15^\circ\text{C}$ 下添加氯乙酸甲酯(10.2 mL)，繼而於相同溫度下添加甲醇鈉(23.7 mL，28%甲醇溶液)。將反應混合物於 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌1小時，繼而於室溫下攪拌2小時。於含有乙酸(6 mL)之冰水(800 mL)中添加反應混合物，使反應混合物為室溫。於反應混合物中添加乙酸乙酯進行萃取，繼而將有機層分離，利用飽和食鹽水進行清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下蒸餾除去其溶劑，從而獲得標記化合物(30.2 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.51 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 3.83 (3H, s), 4.11 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 5.38 (2H, s), 6.81 (1H, td,  $J=0.9, 8.4$  Hz), 6.89 (1H, ddd,  $J=0.9, 5.1, 7.1$  Hz), 7.29-7.31 (2H, m), 7.47 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.59 (1H, ddd,  $J=2.0, 7.1, 8.4$  Hz), 8.17 (1H, ddd,  $J=0.8, 2.0, 5.1$  Hz)。

[製造例 1-3-2] 3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-環氧乙烷-2-甲酸鈉

[化 35]

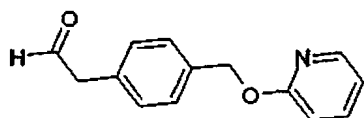


於製造例 1-3-1 中所記載之 3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-環氧乙烷-2-甲酸甲酯 (19.9 g) 與乙醇 (300 mL) 之混合物中，於  $0^\circ\text{C}$  下依序添加甲醇鈉 (14.2 mL, 28% 甲醇溶液)、水 (1.3 mL)、四氫呋喃 (100 mL)，於室溫下攪拌 1 小時。於反應混合物中添加二乙醚 (200 mL)，濾取所析出之固體，從而獲得標記化合物 (14.3 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 3.31 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 3.88 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 5.33 (2H, s), 6.84 (1H, td,  $J=0.9, 8.2$  Hz), 6.94 (1H, ddd,  $J=0.9, 5.1, 7.1$  Hz), 7.29-7.31 (2H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.68 (1H, ddd,  $J=2.0, 7.1, 8.4$  Hz), 8.12 (1H, ddd,  $J=0.7, 2.0, 5.1$  Hz)。

[製造例 1-3-3] 4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基-乙醛

[化 36]

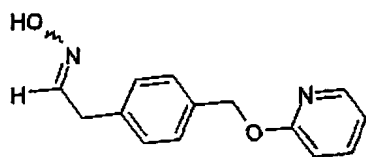


將製造例 1-3-2 中所記載之 3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-環氧乙烷-2-甲酸鈉 (9.95 g)、甲苯 (200 mL)、水 (120 mL)、乙酸 (16 mL) 之混合物，於 73°C 下攪拌 90 分鐘。使反應混合物為室溫，於反應混合物中添加乙酸乙酯進行萃取，繼而將有機層分離，利用飽和食鹽水進行清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下蒸餾除去其溶劑，從而獲得標記化合物 (6.82 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.70 (2H, d,  $J=2.2$  Hz), 5.38 (2H, s), 6.81 (1H, td,  $J=0.8, 8.2$  Hz), 6.89 (1H, ddd,  $J=0.9, 5.1, 7.1$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=8.1$ ), 7.48 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.59 (1H, ddd,  $J=2.0, 7.1, 8.4$  Hz), 8.18 (1H, ddd,  $J=0.6, 2.0, 5.0$  Hz), 9.75 (1H, t,  $J=2.4$ )。

[製造例 1-3-4] 4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基-乙醛肟 (E/Z 混合物)

[化 37]

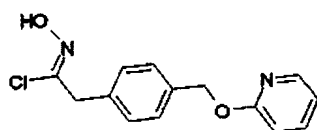


於硫酸脛胺 (19.7 g) 與水 (250 mL) 之混合物中，於 0°C 下添加 1 N 氫氧化鈉水溶液 (240 mL)，於相同溫度下攪拌 15 分鐘。繼而，於相同溫度下向反應混合物中滴加製造例

1-3-3中所記載之(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基)-乙醛(27.3 g)與甲醇(250 mL)之混合物，於室溫下攪拌一夜。濾取所析出之固體，從而獲得作為E體與Z體之混合物的標記化合物(20.3 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.54 (2H, d,  $J=6.2$  Hz), 3.74 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 5.36 (2H+2H, s), 6.79-6.81 (1H+1H, m), 6.87-6.90 (1H+2H, m), 7.22-7.24 (2H+2H, m), 7.42-7.44 (2H+2H, m), 7.53 (1H, t,  $J=6.3$  Hz), 7.56-7.61 (1H+1H, m), 8.17-8.18 (1H+1H, m) (underbar=E or Z)。

[製造例1-3-5] 4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基-乙肟鹽基氯化物  
[化38]



於製造例1-3-4中所記載之4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苯基-乙醛肟(E/Z混合物)(132 mg)與N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)之混合物中，於室溫下添加N-氯丁二醯亞胺(72.8 mg)。繼而，於相同溫度下向反應混合物中吹入鹽酸氣體，於相同溫度下攪拌90分鐘。於反應混合物中添加乙酸乙酯與水進行萃取，繼而將有機層分離，利用飽和食鹽水進行清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下蒸餾除去其溶劑，將所得之殘渣利用二乙醚與庚烷之混合溶劑進行清洗，從而獲得標記化合物(123 mg)。

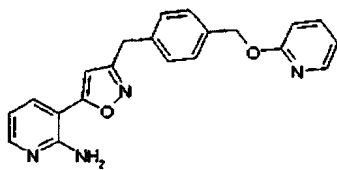
$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.81 (2H, s), 5.36 (2H,



s), 6.81 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.88-6.91 (1H, m), 7.28 (2H, d, J=8.1), 7.43 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.57-7.62 (1H, m), 8.17-8.19 (1H, m)。

[參考例 1 之其他方法 2] 3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺

[化 39]



於製造例 1-4-2 中所記載之(3-(3-(4-((吡啶-2-基氧基)甲基)苄基)異喹啉-5-基)吡啶-2-基)醯亞胺二碳酸二-第三丁酯(11.8 g, 純度約為 70%)、二氯甲烷(120 mL)之溶液中, 於 0°C 下添加三氟乙酸(40 mL)。於室溫下攪拌 14 小時。於 20°C 以下向反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液, 利用乙酸乙酯進行萃取, 繼而利用 NH-矽膠管柱層析法(庚烷: 乙酸乙酯=1:1)進行純化。將溶劑減壓濃縮, 於所得之殘渣中添加第三丁基甲醚而濾取固體, 從而獲得標記化合物(7.29 g)。

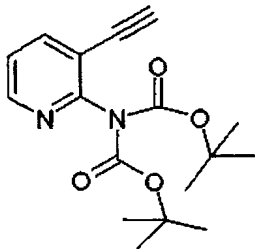
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.04 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.26 (2H, brs), 6.69 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 6.81 (1H, s), 6.83-6.87 (1H, m), 6.97-7.00 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.69-7.74 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=2.0, 7.6 Hz), 8.08 (1H, dd, J=2.0, 7.6 Hz), 8.15-

8.17 (1H, m)。

起始物質(3-(3-(4-((吡啶-2-基氧基)甲基)苄基)異噁唑-5-基)吡啶-2-基)醯亞胺二碳酸二-第三丁酯係利用以下方法而合成。

[製造例 1-4-1] (3-乙炔基吡啶-2-基)醯亞胺二碳酸二-第三丁酯

[化 40]

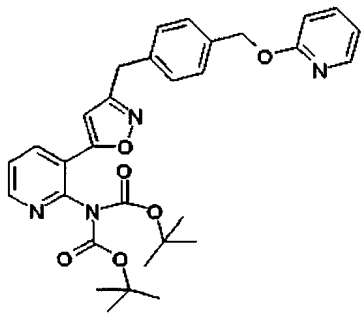


將國際公開第 07/052615 號公報之製造例 1-2-3 中所記載之 3-乙炔基-吡啶-2-基胺 (6.34 g)、二碳酸二-第三丁酯 (58.5 g)、三乙基胺 (27.1 g)、4-二甲基胺基吡啶 (655 mg)、四氫呋喃 (254 mL)，於室溫下攪拌 18 小時。於反應溶液中添加矽膠，將溶劑減壓濃縮。利用矽膠層析法(庚烷：乙酸乙酯=3:1)將所得之矽膠純化，從而獲得作為白色固體之標記化合物 (15 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (18H, s), 4.59 (1H, s), 7.39-7.44 (1H, m), 7.99-8.03 (1H, m), 8.46-8.48 (1H, m)。

[製造例 1-4-2] (3-(3-(4-((吡啶-2-基氧基)甲基)苄基)異噁唑-5-基)吡啶-2-基)醯亞胺二碳酸二-第三丁酯

[化 41]

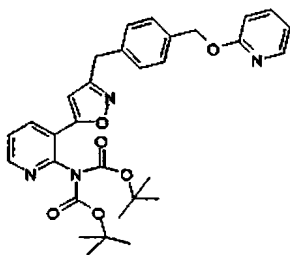


於製造例 1-4-1 中所記載之(3-乙炔基吡啶-2-基)醯亞胺二碳酸二-第三丁酯(1.2 g)、製造例 1-1-4 中所記載之 2-(4-(2-硝基-乙基)-苄氧基)吡啶(19.4 g)、4-二甲基胺基吡啶(230 mg)、四氫呋喃(200 mL)之溶液中，於室溫攪拌下，分成 4 次以 8 小時添加二碳酸二-第三丁酯(28.8 g)。添加結束後於室溫下進而攪拌 22 小時。於反應溶液中添加矽膠，將溶劑減壓濃縮。利用矽膠層析法(庚烷：乙酸乙酯=3:1 繼而 2:1)將所得之矽膠純化，從而獲得含有標記化合物之油狀物(11.8 g，約含 70% 之目標物)。

製造例 1-4-2 之(3-(3-(4-((吡啶-2-基氧基)甲基)苄基)異噁唑-5-基)吡啶-2-基)醯亞胺二碳酸二-第三丁酯亦可利用下述之其他方法 1 或 2 而合成。

[製造例 1-5-1] (3-(3-(4-((吡啶-2-基氧基)甲基)苄基)異噁唑-5-基)吡啶-2-基)醯亞胺二碳酸二-第三丁酯(製造例 1-4-2 之其他方法 1)

[化 42]

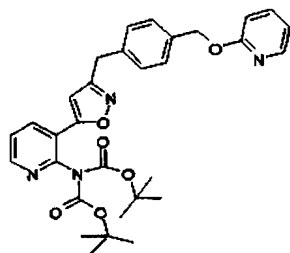


於製造例 1-4-1 中所記載之(3-乙炔基吡啶-2-基)醯亞胺二碳酸二-第三丁酯(2.0 g)、製造例 1-1-4 中所記載之 2-(4-(2-硝基-乙基)-苄氧基)吡啶(2.44 g)、三乙基胺(0.086  $\mu$ L)、四氫呋喃(20 mL)之溶液中，於 50 $^{\circ}$ C 攪拌下，分成 4 次以 5.5 小時添加異氰酸苯酯(2.8 mL)。添加結束後，於 50 $^{\circ}$ C 下進而攪拌 2 小時。於反應溶液中添加 NH-矽膠，將溶劑減壓濃縮。利用 NH-矽膠層析法(庚烷：乙酸乙酯=3:1)將 NH-矽膠上所吸附之粗產物純化。將所得之溶液減壓濃縮，利用矽膠層析法(庚烷：乙酸乙酯=3:1 繼而 2:1)進行純化，從而獲得作為油狀物的標記化合物(2.2 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (18H, s), 4.07 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.83-6.86 (1H, m), 6.96-7.01 (1H, m), 7.29 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6$  Hz), 7.69-7.74 (1H, m), 8.15-8.18 (1H, m), 8.34 (1H, dd,  $J=2.0, 7.6$  Hz), 8.59 (1H, dd,  $J=2.0, 5.2$  Hz)。

[製造例 1-6-1] (3-(3-(4-((吡啶-2-基氧基)甲基)苄基)異噁唑-5-基)吡啶-2-基)醯亞胺二碳酸二-第三丁酯(製造例 1-4-2 之其他方法 2)

[化 43]



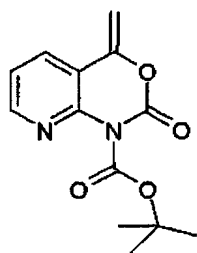
將製造例 1-6-2 中所記載之 4-亞甲基-2-側氧基-4H-吡啶并 [2,3-d][1,3]嘔啉-1-甲酸第三丁酯 (1.48 g)、製造例 1-1-4 中所記載之 2-(4-(2-硝基-乙基)-苄氧基)吡啶 (2.9 g)、二碳酸二-第三丁酯 (6.14 g)、4-二甲基氨基吡啶 (68.6 mg)、四氫呋喃 (50 mL)，於室溫下攪拌 2 小時。於反應溶液中添加矽膠，將溶劑減壓濃縮。利用矽膠層析法 (庚烷：乙酸乙酯 = 3:1 繼而 1:1 繼而 1:2) 將矽膠上所吸附之粗體粗產物純化，從而獲得作為油狀物的標記化合物 (2.1 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (18H, s), 4.07 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.83-6.86 (1H, m), 6.96-7.01 (1H, m), 7.29 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.58 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6$  Hz), 7.69-7.74 (1H, m), 8.15-8.18 (1H, m), 8.34 (1H, dd,  $J=2.0, 7.6$  Hz), 8.59 (1H, dd,  $J=2.0, 5.2$  Hz)。

起始物質 4-亞甲基-2-側氧基-4H-吡啶并 [2,3-d][1,3]嘔啉-1-甲酸第三丁酯係利用以下方法而合成。

[製造例 1-6-2] 4-亞甲基-2-側氧基-4H-吡啶并 [2,3-d][1,3]嘔啉-1-甲酸第三丁酯

[化 44]



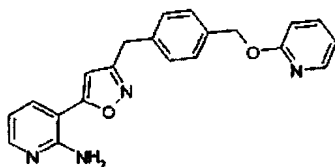
於室溫下，將 1-(2-氨基-吡啶-3-基)-乙酮 (990 mg)、二碳

酸二-第三丁酯(7.92 g)、4-二甲基胺基吡啶(88.8 mg)、三乙基胺(4.95 mL)、四氫呋喃(16.5 ml)攪拌24小時。於反應溶液中添加矽膠，將溶劑減壓濃縮。利用矽膠層析法(庚烷：乙酸乙酯=2:1)將矽膠上所吸附之粗體粗產物純化，從而獲得作為油狀物的標記化合物(1.48 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.56 (9H, s), 5.01 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 5.45 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 8.25 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0$  Hz), 8.36 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8$  Hz)。

[參考例1之其他方法3] 3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

[化45]



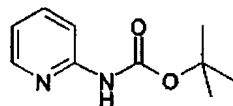
於氮氣環境下，將製造例1-8-2中所記載之2-(4-(5-碘-異噁唑-3-基甲基)-苄氧基)-吡啶(200 mg)、製造例1-7-2中所記載之2-第三丁氧基羰基胺基-3-吡啶硼酸(134 mg)、碳酸鈉(82 mg)、四(三苯基膦)鈀(59 mg)、1,2-二甲氧基乙烷(6 mL)及水(1 mL)之混合物，於80°C下攪拌2小時。將該混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯與水。將其有機層分離，利用水與飽和食鹽水進行清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥後，進行過濾。使該濾液吸附於矽膠上後，利用矽膠管柱層析法(庚烷：乙酸乙酯=4:1~1:1~乙酸乙酯)進行純化，從

而獲得標記化合物(116 mg)。

起始物質2-第三丁氧基羰基胺基-3-吡啶硼酸係利用以下方法而合成。

[製造例1-7-1]吡啶-2-基-胺甲酸第三丁酯

[化46]

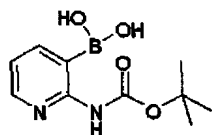


於第三丁醇(650 mL)與二碳酸二-第三丁酯(24 g)之溶液中緩緩添加2-胺基吡啶(9.4 g)。將該混合物於室溫下攪拌24小時。將該反應溶液減壓濃縮，利用矽膠管柱層析法(庚烷：乙酸乙酯=1:1)將其殘渣純化，從而獲得標記化合物(18 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.47 (9H, s), 6.99-7.03 (1H, m), 7.70-7.74 (1H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 8.23-8.24 (1H, m), 9.72 (1H, brs)。

[製造例1-7-2] 2-第三丁氧基羰基胺基-3-吡啶硼酸

[化47]



將製造例1-7-1中所記載之吡啶-2-基-胺甲酸第三丁酯(16 g)與N,N,N',N'-四甲基乙二胺(25 g)之四氫呋喃溶液(400 mL)冷卻至 $-70^\circ\text{C}$ ，以1小時滴加正丁基鋰(78 mL, 2.64 M 庚烷溶液)，攪拌10分鐘。將該混合物升溫至 $-10^\circ\text{C}$ 至 $-6^\circ\text{C}$

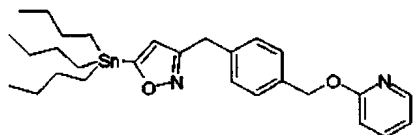
之間，於該溫度下攪拌2小時。再次將該溶液冷卻至 $-70^{\circ}\text{C}$ ，以1小時滴加硼酸三異丁酯(58 g)。將該混合物升溫至 $0^{\circ}\text{C}$ 後，添加飽和氯化銨水溶液。向所生成之黃色固體添加醚，攪拌後濾取固體，利用醚與水進行清洗。於減壓下乾燥該固體，從而獲得標記化合物(14 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.32-1.41 (9H, m), 6.80-6.84 (1H, m), 7.95-7.8.13 (2H, m)。

參考例1之其他方法3中之起始物質2-(4-(5-碘-異噁唑-3-基甲基)-苄氧基)-吡啶係利用以下方法而合成。

[製造例1-8-1] 2-(4-(5-三丁基錫烷基-異噁唑-3-基甲基)-苄氧基)-吡啶

[化48]



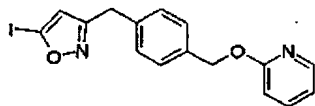
於三-正丁基乙炔基錫(3 g)、製造例1-1-4中所記載之2-(4-(2-硝基-乙基)-苄氧基)-吡啶(4.9 g)、及4-二甲基胺基吡啶(116 mg)之四氫呋喃溶液(90 mL)中添加二碳酸二-第三丁酯(7.3 g)之四氫呋喃溶液(30 mL)，於室溫下攪拌15小時。於該混合物中添加乙酸乙酯與水。將其有機層分離，利用水與飽和食鹽水進行清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥後，進行過濾。使該濾液吸附於矽膠上後，利用矽膠管柱層析法(庚烷：乙酸乙酯=4:1)進行純化，從而獲得標記化合物(5.3 g)。



$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.81-0.85 (9H, m), 1.08-1.12 (6H, m), 1.23-1.30 (6H, m), 1.46-1.54 (6H, m), 4.00 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.83-6.86 (1H, m), 6.97-7.00 (1H, m), 7.25-7.26 (2H, m), 7.36-7.38 (2H, m), 7.69-7.74 (1H, m), 8.15-8.17 (1H, m)。

[製造例 1-8-2] 2-(4-(5-碘-異喹啉-3-基甲基)-苄氧基)-吡啶

[化 49]



於製造例 1-8-1 中所記載之 2-(4-(5-三丁基錫烷基-異喹啉-3-基甲基)-苄氧基)-吡啶(5.1 g)之四氫呋喃溶液(15 mL)中，於  $0^\circ\text{C}$  下添加碘(2.5 g)。將該混合物於該溫度下攪拌 20 分鐘。於該混合物中添加 10% 硫代硫酸鈉水溶液與乙酸乙酯。將其有機層分離，利用飽和食鹽水進行清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥後，進行過濾。將該濾液濃縮，利用矽膠管柱層析法(庚烷：乙酸乙酯=10:1~4:1)將其殘渣純化，從而獲得標記化合物(2.4 g)。

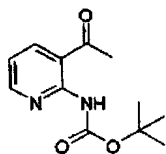
$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.99 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.84-6.87 (1H, m), 6.97-7.00 (1H, m), 7.26 (2H, d,  $J=8$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8$  Hz), 7.70-7.74 (1H, m), 8.16-8.17 (1H, m)。

以下，對參考例 1 中所記載之 3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺之製造例之其他方法

進行說明。

[參考例2] (3-乙醯基吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯之合成

[化50]

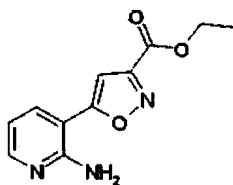


於氮氣環境下，將1-(2-胺基吡啶-3-基)乙酮(50 g, 368 mmol)、二碳酸二-第三丁酯(120 g, 552 mmol)及第三丁醇(200 mL)之混合物於90°C下攪拌3小時。冷卻後，於減壓下蒸餾除去溶劑，於殘渣中添加正庚烷(500 mL)，濾取所析出之固體，從而獲得作為黃色固體之標記化合物(77 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.54 (9H, s), 2.64 (3H, s), 7.03 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 8.16 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0$  Hz), 8.63 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8$  Hz), 10.82 (1H, brs)。

[參考例3] 5-(2-胺基吡啶-3-基)異噁唑-3-甲酸乙酯之合成

[化51]



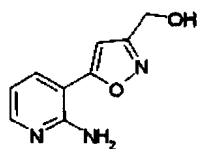
於氮氣環境下，向(3-乙醯基吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁酯(600 mg, 2.29 mmol)、草酸二乙酯(669 mg, 4.58 mmol)之甲苯(5.0 mL)溶液中，於室溫下添加第三丁醇鉀(514 mg, 4.58 mmol)，攪拌2小時。添加甲苯(5.0 mL)，攪拌1

小時後，添加第三丁醇鉀(257 mg, 2.29 mmol)，攪拌2小時。向反應混合液中添加鹽酸羥胺(477 mg, 6.87 mmol)與乙醇(10 mL)，攪拌1小時後，添加水(1.0 mL)，於室溫下攪拌一夜。添加水(30 mL)，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥後，進行濃縮。將濃縮殘渣溶解於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，添加三乙基胺(192 mg)，於80°C下攪拌6小時。冷卻後，添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥後，於減壓下蒸餾除去溶劑，從而獲得作為白色固體之標記化合物(443 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.45 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.49 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 5.40 (2H, brs), 6.79 (1H, dd,  $J=5.2, 7.6$  Hz), 6.91 (1H, s), 7.81 (1H, dd,  $J=2.0, 7.6$  Hz), 8.21 (1H, dd,  $J=2.0, 5.2$  Hz)。

[參考例4] [5-(2-氨基吡啶-3-基)異噁唑-3-基]甲醇之合成

[化52]



於氮氣環境下，向5-(2-氨基吡啶-3-基)異噁唑-3-甲酸乙酯(381 mg, 1.63 mmol)之四氫呋喃(3.8 mL)與乙醇(3.8 mL)之懸浮液中，於0°C下添加硼氫化鈉(201 mg, 4.89 mmol)，於0°C下攪拌1小時，於20°C下攪拌21小時。於冰

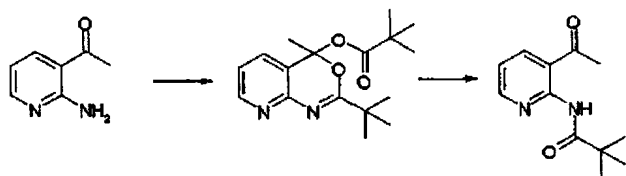
水浴冷卻下，向反應混合液中滴加2 N鹽酸(2.46 mL，4.89 mmol)，於0°C下攪拌10分鐘，於室溫下攪拌30分鐘。於冰水浴冷卻下，滴加5%碳酸氫鈉水溶液而使其呈鹼性後，利用乙酸乙酯進行萃取。以無水硫酸鎂乾燥有機層後，於減壓下蒸餾除去溶劑。使殘渣懸浮於四氫呋喃(1.4 mL)中，於0°C下添加硼氫化鈉(67 mg，1.63 mmol)，利用甲醇(1.4 mL)進行充分清洗。於室溫下攪拌1小時後，於60°C下攪拌5小時。於冰水浴冷卻下，向反應混合液中滴加1 N鹽酸(1.63 mL，1.63 mmol)，於0°C下攪拌10分鐘，於室溫下攪拌30分鐘。於冰水浴冷卻下，滴加1 N氫氧化鈉水溶液而使其呈鹼性後，利用乙酸乙酯進行萃取。以無水硫酸鎂乾燥有機層後，於減壓下蒸餾除去溶劑，從而獲得作為淡黃色固體之標記化合物(258 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.56 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.54 (1H, t, J=5.6 Hz), 6.27 (2H, brs), 6.72 (1H, dd, J=4.8, 7.6 Hz), 6.90 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J=2.0, 7.6 Hz), 8.10 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz)。

參考例5~10係參考例3及4之其他合成法。

[參考例5] N-(3-乙醯基吡啶-2-基)-2,2-二甲基丙醯胺之合成

[化53]



於1-(2-胺基吡啶-3-基)乙酮(272 mg，2 mmol)、4-二甲

基胺基吡啶 (24 mg, 0.2 mmol)、三乙基胺 (0.64 mL, 4.6 mmol)、及甲苯 (2 mL) 之混合物中，於室溫下滴加三甲基乙醯氯 (0.52 mL, 4.2 mmol)，於室溫下攪拌 1 小時，於 60°C 下攪拌 5 小時。確認生成三甲基乙酸 2-第三丁基-4-甲基-4H-吡啶并 [2,3-d][1,3] 嘓咩-4-基酯\* 之後，於反應混合物中添加水 (2 mL) 及 5 N 鹽酸 (0.8 mL)，於室溫下攪拌 30 分鐘。將反應混合物進行分液，於水層中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (1 mL)，利用甲苯進行萃取。於減壓下蒸餾除去溶劑，過濾中途所析出之固形物，從而獲得標記化合物 (415 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (9H, s), 2.64 (3H, s), 7.10 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 8.17 (1H, dd,  $J=2.0, 7.6$  Hz), 8.64 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8$  Hz)。

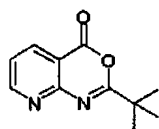
\* 三甲基乙酸 2-第三丁基-4-甲基-4H-吡啶并 [2,3-d][1,3] 嘓咩-4-基酯

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.09 (9H, s), 1.32 (9H, s), 2.05 (3H, s), 7.14 (1H, dd,  $J=4.8, 7.6$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J=2.0, 7.6$  Hz), 8.51 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8$  Hz)。

參考例 6~7 係參考例 5 之其他合成法。

[參考例 6] 2-第三丁基-4H-吡啶并 [2,3-d][1,3] 嘓咩-4-酮之合成

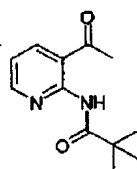
[化 54]



於2-氨基菸鹼酸(13.8 g, 100 mmol)、4-二甲基氨基吡啶(1.2 g, 10 mmol)、三乙基胺(55.8 mL, 400 mmol)、及N-甲基吡咯啉酮(140 mL, 42 mmol)之混合物，於0°C下中滴加三甲基乙醯氯(24.1 g, 200 mmol)，滴加結束後，於室溫下攪拌一夜。於反應混合物中添加水，以甲苯進行萃取，將有機層利用水與飽和食鹽水進行清洗。以無水硫酸鎂加以乾燥，過濾後，於減壓下蒸餾除去溶劑。於殘渣中添加正庚烷，於0°C下進行懸浮攪拌後，進行過濾，從而獲得標記化合物(16.6 g)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45 (9H, s), 7.48 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 8.52 (1H, dd, J=2.0, 7.6 Hz), 8.97 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz)。

[參考例7] N-(3-乙醯基吡啶-2-基)-2,2-二甲基丙醯胺之合成  
[化55]



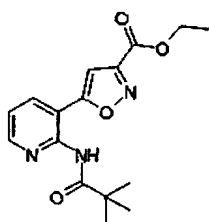
於2-第三丁基-4H-吡啶并[2,3-d][1,3]嘮啉-4-酮(10.2 g, 50 mmol)及四氫呋喃(50 mL)之混合物中，於-78°C下滴加甲基溴化鎂(0.97 M四氫呋喃溶液、100 mL, 97 mmol)，滴加結束後，於-78°C下攪拌30分鐘。於反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液與水，以乙酸乙酯進行萃取，利用氯化銨水溶液清洗有機層。於減壓下蒸餾除去溶劑，過濾中

途所析出之固形物，從而獲得標記化合物(9.1 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (9H, s), 2.64 (3H, s), 7.10 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 8.17 (1H, dd,  $J=2.0, 7.6$  Hz), 8.64 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8$  Hz)。

[參考例8] 5-{2-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]吡啶-3-基}異噁唑-3-甲酸乙酯之合成

[化56]



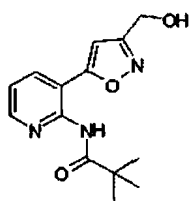
於N-(3-乙醯基吡啶-2-基)-2,2-二甲基丙醯胺(8.08 g, 36.7 mmol)、草酸二乙酯(10.0 mL, 73.4 mmol)、及乙醇(36 mL)之混合物中，於 $-25^\circ\text{C}$ 下添加第三丁醇鉀(8.23 g, 73.4 mmol)，於 $-25^\circ\text{C}$ 下攪拌1小時。於反應混合物中添加水(72 mL)，於室溫下進行攪拌後，添加甲苯(36 mL)進行分層，進而利用甲苯(36 mL)清洗所得之水層。添加5 N鹽酸(14 mL)及鹽酸羥胺(5.10 g, 73.4 mmol)，於室溫下攪拌30分鐘。於反應混合物中添加5 N氫氧化鈉水溶液(14 mL)，利用甲苯進行萃取後，於減壓下蒸餾除去溶劑。於所得之殘渣中添加乙醇(35 mL)及三乙基胺(5 mL)，於 $80^\circ\text{C}$ 至 $85^\circ\text{C}$ 下攪拌6小時。於反應混合物中添加正庚烷(105 mL)，過濾所析出之固體，從而獲得標記化合物(6.90 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (9H, s), 1.32

(3H, t), 4.37 (4H, q), 7.12 (1H, s), 7.46 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 8.25 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0$  Hz), 8.58 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8$  Hz), 10.03 (1H, s)。

[參考例9] N-{3-[3-(羥基甲基)異呔唑-5-基]吡啶-2-基}-2,2-二甲基丙醯胺之合成

[化57]



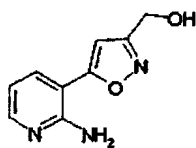
於5-{2-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]吡啶-3-基}異呔唑-3-甲酸乙酯(111 g, 350 mmol)、乙醇(110 mL)、及四氫呔喃(350 mL)之混合物中，於室溫下添加硼氫化鈉(13.2 g, 350 mmol)，於室溫下攪拌6小時。於反應混合物中添加水(350 mL)及5 N鹽酸(90 mL)，於室溫下攪拌30分鐘後，添加5 N氫氧化鈉水溶液(110 mL)，利用乙酸乙酯與四氫呔喃之混合液進行萃取，將有機層利用水與飽和食鹽水進行清洗。於減壓下蒸餾除去溶劑，從而獲得作為黃色固體的混入有一部分[5-(2-胺基吡啶-3-基)異呔唑-3-基]甲醇之標記化合物(83.8 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.20 (9H, s), 4.52 (2H, d,  $J=6.0$  Hz), 5.53 (1H, t  $J=6.0$  Hz), 6.70 (1H, s), 7.44 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 8.19 (1H, dd,  $J=5.6, 7.6$  Hz), 8.53 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8$  Hz), 9.89 (1H, brs)。



[參考例 10] [5-(2-氨基吡啶-3-基)異噁唑-3-基]甲醇之合成

[化 58]



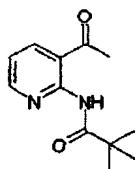
於參考例 9 中所得之 N-{3-[3-(羥基甲基)異噁唑-5-基]吡啶-2-基}-2,2-二甲基丙醯胺 (82.8 g) 及 甲醇 (350 mL) 之混合物中添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (350 mL)，於 57~60°C 下攪拌 14 小時。於反應混合物中添加 乙酸 (100 mL)，過濾所析出之固體，從而獲得作為灰白色固體之標記化合物 (42.2 g)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.54 (2H, s), 5.57 (1H, brs), 6.25 (2H, brs), 6.71 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 6.90 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J=1.6, 7.6 Hz), 8.09 (1H, dd, J=1.6, 4.8 Hz)。

參考例 11~13 係參考例 5~10 之其他合成法。

[參考例 11] N-(3-乙醯基吡啶-2-基)-2,2-二甲基丙醯胺之合成

[化 59]



於 1500 L 反應罐中添加 1-(2-氨基吡啶-3-基)乙酮 (40.0 kg, 294 mol) 後，利用 甲苯 (約 15 kg) 進行充分清洗。繼而以 甲苯 合計量達到 347 kg 之方式添加 甲苯，然後添加 三甲

基乙醯氯(53.1 kg, 1.5 M/M)。於內溫30°C以下滴加三乙基胺(23.8 kg, 0.8 M/M)，於內溫20~30°C下攪拌1小時以上。再次於內溫30°C以下滴加三乙基胺(23.8 kg, 0.8 M/M)後，於內溫20~30°C下攪拌2小時以上，藉由HPLC(high performance liquid chromatography, 高效液相層析法)確認反應結束。

於鹽水冷卻下，於內溫30°C以下滴加水(100 L)，繼而於內溫30°C以下滴加35%鹽酸(49.0 kg, 1.6 M/M)。將反應溶液攪拌5分鐘後，靜置15分鐘以上，將下層(a)分取至塑膠容器中。添加水(100 L)，攪拌5分鐘後，靜置15分鐘以上。將下層(c)分取至塑膠容器中，取出上層(d)後，使下層(a)及下層(c)返回至1500 L反應罐中。於鹽水冷卻下，添加乙酸乙酯(289 kg)，繼而於內溫30°C以下滴加48.7%氫氧化鈉水溶液(43.4 kg, 1.8 M/M)，攪拌5分鐘後，利用UNIV試驗紙確認下層之pH值為8~9。靜置15分鐘以上後，分別分取出下層(e)、上層(f)，使下層(e)返回至1500 L反應罐中。添加乙酸乙酯(144 kg)，攪拌5分鐘後，靜置15分鐘以上，分別分取出下層(g)、上層(h)。使下層(g)返回至1500 L反應罐中，添加乙酸乙酯(144 kg)，攪拌5分鐘後，靜置15分鐘以上。取出下層(i)後，使上層(f)與上層(h)返回至1500 L反應罐中，利用乙酸乙酯(約15 kg)進行充分清洗。

將返回至1500 L反應罐中之有機層減壓濃縮(溫水50°C)，於濃縮液成為約200 L之時間點暫時結束濃縮。將

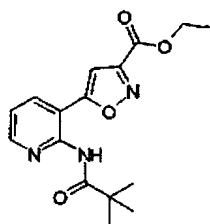
濃縮液取出至SUS容器中，利用甲苯(17 kg)清洗罐內。將取出之濃縮液之約半量添加至300 L反應罐中，利用甲苯(9 kg)進行充分清洗。將濃縮液進一步減壓濃縮(溫水50°C)，於來自冷凝器之餾出量減少時，將剩餘之濃縮液添加至300 L反應罐中，利用甲苯(9 kg)進行充分清洗。再次進行(溫水50°C~70°C)減壓濃縮。於幾乎不再餾出之時間點開始水冷卻，於內溫50°C以下添加甲苯(52 kg)。再次進行(溫水50~80°C)減壓濃縮。於在外溫為80°C、減壓度為-0.090 MPa以上之條件下不再確認有餾出之時間點結束濃縮，於內溫20~30°C下添加乙醇(61 kg)。

於氮氣環境下，將罐內之乙醇溶液取出至SUS容器中，利用乙醇(13 kg)進行清洗。將取出之溶液添加至1500 L反應罐中後，利用乙醇(13 kg)進行充分清洗，從而獲得標記化合物之乙醇溶液(含有目標物69.4 kg，產率：107.3%)。

HPLC條件管柱：YMC-Pack Pro C18(5 μm，150×4.6 mm I.D.，YMC)，流動相：乙腈/水/乙酸銨=300/700/1~900/100/1(v/v/w)。

[參考例12] 5-{2-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]吡啶-3-基}異噁唑-3-甲酸乙酯之合成

[化60]



於氮氣流下，於1500 L反應罐中之N-(3-乙醯基吡啶-2-基)-2,2-二甲基丙醯胺之乙醇溶液(將前步驟之產率假定為100%，294 mol)中添加草酸二乙酯(64.4 kg，1.5 M/M)。開始鹽水循環，於內溫10°C以下滴加預先冷卻之22%第三丁醇鉀乙醇溶液(212.5 kg，1.45 M/M)。於內溫-5~10°C下攪拌30分鐘以上後，藉由HPLC確認反應結束。

繼而，於內溫10°C以下添加鹽酸羥胺(40.8 kg，2.0 M/M)，於內溫10°C以下攪拌1小時以上。繼而，一面注意發熱，一面於內溫20°C以下滴加預先製備且冷卻之含水乙醇(乙醇(15.3 kg)/水(5.2 kg))，於內溫30°C以下滴加水(582 L)。切換成溫水(28°C)循環，於內溫20~30°C下添加4-{2-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]吡啶-3-基}-2-(羥基亞胺基)-4-氧代丁酸乙酯(約10 g)。以目視確認固體之析出後，於內溫15~25°C下攪拌一夜。藉由HPLC確認反應結束後，於內溫10~25°C下滴加(使用18.1 kg)48.7%氫氧化鈉水溶液，直至溶液之pH值達到6.50~7.00為止。於內溫10~20°C下攪拌3小時以上後，利用離心分離機，分6次進行固液分離。每次離心時，利用預先製備之含水乙醇(乙醇(2.4 kg)/水(12 kg))清洗濾餅，然後利用水(約200 L)進行清洗，直至洗液之顏色成為無色透明為止。進而進行30分鐘以上之離心分離後，將濕固體取出至塑膠袋中。繼而，利用櫃式乾燥機，於45~50°C之溫水循環下進行減壓乾燥，從而獲得固體(71.52 kg)。

繼而，於1500 L反應罐中添加上述所得之固體(71.45

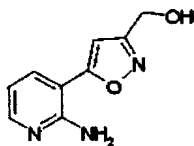
kg)，利用乙醇(約7 kg)進行充分清洗。繼而，以合計量達到226 kg之方式添加乙醇，並添加三乙基胺(21.6 kg，1 M/M)。開始溫水(75°C)循環，於內溫70~75°C下攪拌14~16小時，藉由HPLC確認反應結束。繼而，於內溫55~75°C下滴加正庚烷(488.7 kg)。其後，於內溫50~53°C下添加5-{2-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]吡啶-3-基}異喹啉-3-甲酸乙酯(約5 g)，以目視確認於內溫45~50°C下固體析出。繼而，緩緩降低溫水之溫度進行冷卻，直至內溫為15°C以下後，進而藉由鹽水或冷水冷卻而於內溫0~10°C下攪拌一夜。使用過濾機過濾懸浮液，利用正庚烷/乙醇混合溶液(正庚烷(70 kg)/乙醇(10 kg))進行清洗，繼而利用正庚烷(80 kg)進行清洗。於氮氣下乾燥15分鐘以上後，將濕固體取出至SUS容器中。利用櫃式乾燥機，於45~50°C之溫水循環下將濕固體減壓乾燥，從而獲得標記化合物(54.55 kg，產率：58.6%)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.19 (9H, s), 1.32 (3H, t), 4.37 (4H, q), 7.12 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 8.25 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 8.58 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz), 10.03 (1H, s)。

HPLC條件管柱：YMC-Pack Pro C18(5 μm，150×4.6 mm I.D.，YMC)，流動相：乙腈/水/乙酸銨=300/700/1~900/100/1(v/v/w)。

[參考例13] [5-(2-胺基吡啶-3-基)異喹啉-3-基]甲醇之合成

[化61]



於氮氣流下，於1500 L反應罐中添加5-{2-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]吡啶-3-基}異噁唑-3-甲酸乙酯(54.5 kg, 172 mol)，利用甲醇(4.9 kg)進行充分清洗。繼而，以甲醇之合計量達到108 kg之方式添加甲醇，連續添加三乙基胺(8.7 kg, 0.5 M/M)。開始溫水(60°C)循環後，於內溫50~60°C下攪拌2小時以上，藉由HPLC(條件1)確認反應結束。

繼而，開始水冷卻，於內溫30°C以下添加四氫呋喃(121 kg)。切換成鹽水冷卻，於氮氣流下，於內溫0~10°C下以5小時以上分割添加硼氫化鈉(7.15 kg, 1.1 M/M)。結束添加硼氫化鈉後，將夾套(jacket)切換成冷水(4.0°C)循環，於內溫0~10°C下攪拌一夜。次日，於內溫0~10°C下以1小時以上分割添加硼氫化鈉(1.30 kg, 0.2 M/M)。將夾套切換成冷水，以3小時以上使內溫升溫至20~30°C，進而直接於內溫20~30°C下攪拌一夜。次日，藉由HPLC確認反應之進行情況，結果幾乎未進行反應，故再次冷卻，於內溫0~10°C下分割添加硼氫化鈉(1.30 kg, 0.2 M/M)。於內溫0~10°C下攪拌1小時以上後，將夾套切換成冷水循環，以2小時以上使內溫升溫至15~25°C。攪拌1小時以上後，藉由HPLC(條件1)確認反應結束，攪拌一夜。

次日，於內溫50°C以下滴加48.7%氫氧化鈉水溶液(71 kg, 5 M/M)後，繼而於內溫50°C以下滴加水(133 L)。開始

溫水(50~80°C)循環，於內溫50~60°C下攪拌20小時以上後，藉由HPLC(條件2)確認反應結束。

繼而，於水冷卻下滴加水(73 L)。切換成冷水(15°C)冷卻，於內溫15~30°C下添加[5-(2-胺基吡啶-3-基)異噁唑-3-基]甲醇，確認固體析出後，滴加水(218 L)，繼而於鹽水冷卻下，於內溫15~30°C下滴加35%鹽酸(115 kg)，利用水(3 L)進行充分清洗。於內溫15~30°C下攪拌5分鐘以上後，利用pH值計(pH meter)確認反應溶液之pH值為4.00~5.00，於內溫15~30°C下攪拌1小時以上。繼而，滴加(使用17.1 kg)48.7%氫氧化鈉水溶液，直至溶液之pH值達到7.00~8.00為止，靜置一夜。次日，開始攪拌及減壓，確認來自冷凝器之餾出後，開始溫水(40°C)循環。於溫水(35~45°C)、減壓度為68 cmHg以上、內溫為30°C以上之條件下進行1小時以上之濃縮。利用氮氣解除減壓，利用水(約20 L)充分清洗罐壁上所附著之固體。於內溫15~30°C下攪拌3小時以上，靜置一夜。次日，確認處於內溫15~25°C之範圍內，利用離心分離機，分成2次對漿液進行固液分離。每次離心時，利用水(約200 L)進行清洗，去液後進行1小時之離心分離，然後將濕固體取出至塑膠袋中。繼而，利用櫃式乾燥機，於45~50°C之溫水循環下進行減壓乾燥，從而獲得標記化合物(26.57 kg，產率：80.9%)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.54 (2H, s), 5.57 (1H, brs), 6.25 (2H, brs), 6.71 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 6.90 (1H, s), 7.90 (1H, dd,  $J=1.6, 7.6$  Hz), 8.09 (1H, dd,  $J=1.6,$

4.8 Hz)。

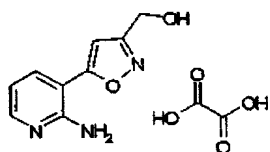
HPLC條件1管柱：YMC-Pack Pro C18(5  $\mu\text{m}$ ，150 $\times$ 4.6 mm I.D.，YMC)，流動相：乙腈/水/乙酸銨=300/700/1~900/100/1 (v/v/w)

HPLC條件2管柱：YMC-Pack ODS-AQ(5  $\mu\text{m}$ ，150 $\times$ 4.6 mm I.D.，YMC)，流動相：乙腈/水/85%磷酸/1-辛磺酸鈉=161.3/838.7/1/1.1~900/100/1/1.1(v/v/v/w)。

參考例14~15係參考例10之其他合成法。

[參考例14] [5-(2-胺基吡啶-3-基)異噁唑-3-基]甲醇草酸鹽之合成

[化62]



於5-{2-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]吡啶-3-基}異噁唑-3-甲酸乙酯(3.17 g，10 mmol)、乙醇(3 mL)、及四氫呋喃(10 mL)之混合物中，於室溫下添加硼氫化鈉(0.38 g，10 mmol)，於冰浴冷卻下至室溫下攪拌一夜。於將反應混合物分成5等份中之1份中添加5 N氫氧化鈉水溶液(2 mL)，於55 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌一夜。於反應混合物中添加水，利用甲基-第三丁醚與四氫呋喃之混合液進行萃取，於有機層中添加草酸(0.18 g，2 mmol)。過濾所析出之固體，從而獲得作為白色固體之標記化合物(0.39 g)。

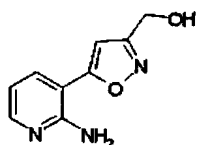
$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.54 (2H, s), 6.31



(2H, brs), 6.72 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 6.89 (1H, s), 7.90 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0$  Hz), 8.09 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8$  Hz)。

[參考例 15] [5-(2-氨基吡啶-3-基)異噁唑-3-基]甲醇之合成

[化 63]

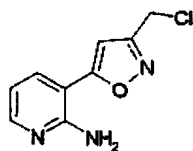


於 [5-(2-氨基吡啶-3-基)異噁唑-3-基]甲醇草酸鹽 (0.39 g) 及水 (2 mL) 之混合物中，於室溫下添加 5 N 氫氧化鈉水溶液 (0.5 mL)，過濾所析出之固體，從而獲得作為白色固體之標記化合物 (0.18 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.54 (2H, s), 5.57 (1H, brs), 6.25 (2H, brs), 6.71 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 6.90 (1H, s), 7.90 (1H, dd,  $J=1.6, 7.6$  Hz), 8.09 (1H, dd  $J=1.6, 0.8$  Hz)。

[參考例 16] 3-[3-(氯甲基)異噁唑-5-基]吡啶-2-胺之合成

[化 64]



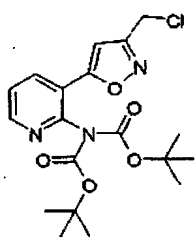
於 [5-(2-氨基吡啶-3-基)異噁唑-3-基]甲醇 (0.19 g, 1 mmol)、N,N-二甲基乙醯胺 (1 mL) 之混合物中，於冰浴冷卻下添加亞硫醯氯 (0.15 mL, 2 mmol)、苯并三唑 (0.26 g, 2.2 mmol) 及四氫呋喃 (1 mL) 之混合物，於室溫下攪拌 30 分

鐘。於反應混合物中添加水及5 N氫氧化鈉水溶液，使其呈鹼性後，利用乙酸乙酯進行萃取，將有機層利用飽和食鹽水進行清洗。於減壓下蒸餾除去溶劑，從而獲得作為淡黃色固體之標記化合物(0.21 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.84 (2H, S), 6.31 (2H, brs), 6.72 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 7.04 (1H, s), 7.91 (1H, dd,  $J=1.6, 7.6$  Hz), 8.11 (1H, dd,  $J=1.2, 4.8$  Hz)。

[參考例17] {3-[3-(氯甲基)異噁唑-5-基]吡啶-2-基}醯亞胺二碳酸二-第三丁酯之合成

[化65]



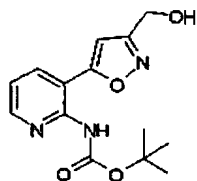
於3-[3-(氯甲基)異噁唑-5-基]吡啶-2-胺(420 mg, 2.01 mmol)、4-二甲基氨基吡啶(26.8 mg, 0.220 mmol)、四氫呋喃(2.1 mL)之混合物中，於室溫下添加二碳酸二-第三丁酯(924 mg, 4.24 mmol)，進行攪拌。25小時後，向反應液中添加水，利用甲苯進行萃取後，將有機層利用5%食鹽水進行清洗，於減壓下蒸餾除去溶劑，從而獲得作為淡黃色油狀物之標記化合物(880 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (18H, s), 4.63 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.45 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 8.30 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0$  Hz), 8.62 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8$  Hz)。

參考例 18~21 係參考例 9~10 及參考例 16~17 之其他合成法。

[參考例 18] {3-[3-(羥基甲基)異呔唑-5-基]吡啶-2-基}胺基甲酸第三丁酯之合成

[化 66]

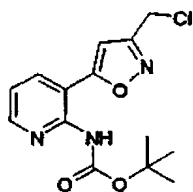


於 5-{2-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]吡啶-3-基}異呔唑-3-甲酸乙酯(1.59 g, 5 mmol)、二碳酸二-第三丁酯(1.31 g, 6 mmol)、及四氫呔喃(5 mL)之混合物中，於室溫下添加 4-二甲基胺基吡啶(61 mg, 0.5 mmol)，於室溫下攪拌 1 小時後，於 60°C 下攪拌 6 小時。於反應混合物中添加乙醇(2.5 mL)及硼氫化鈉(0.57 g, 15 mmol)，於 0°C 下攪拌 30 分鐘後，於室溫下攪拌一夜。於反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取，將有機層利用水與飽和食鹽水進行清洗。以無水硫酸鎂加以乾燥，過濾後，於減壓下蒸餾除去溶劑，從而獲得標記化合物(1.60 g)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.47 (9H, s), 4.83 (2H, s), 6.63 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 7.58 (1H, s), 7.97 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 8.51 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz)。

[參考例 19] {3-[3-(氯甲基)異呔唑-5-基]吡啶-2-基}胺基甲酸第三丁酯之合成

[化 67]



於氮氣環境下，將苯并三唑(3.55 g, 29.5 mmol)溶解於N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)中，於冰水冷卻下，滴加亞硫酸醯氯(2.06 mL, 26.8 mmol)，從而製備亞硫酸醯氯-苯并三唑(1:1.1)之N,N-二甲基乙醯胺溶液。

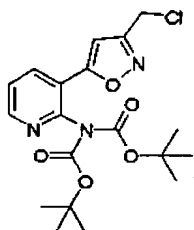
於氮氣環境下，將{3-[3-(羥基甲基)異噁唑-5-基]吡啶-2-基}胺基甲酸第三丁酯(781 mg, 2.68 mmol)溶解於N,N-二甲基乙醯胺(2.7 mL)中，於冰水冷卻下，滴加上述亞硫酸醯氯-苯并三唑(1:1.1)之N,N-二甲基乙醯胺溶液(6 mL, 14.4 mmol)，於相同溫度下攪拌1小時後，於室溫下進行攪拌。1小時20分鐘後，於冰水冷卻下滴加亞硫酸醯氯-苯并三唑(1:1.1)之N,N-二甲基乙醯胺溶液(2.2 mL, 5.12 mmol)，於室溫下攪拌1小時。於冰水冷卻下，向反應液中添加1 N氫氧化鈉水溶液與第三丁基甲醚，使其呈鹼性後，進行萃取。將有機層利用0.5 N氫氧化鈉水溶液、5%食鹽水依序清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥後，於減壓下蒸餾除去溶劑，從而獲得作為淡黃色油狀物的標記化合物之粗產物(953 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.47 (9H, s), 4.65 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.20 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 7.44 (1H,

brs), 8.01 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 8.52 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz)。

[參考例20] {3-[3-(氯甲基)異噁唑-5-基]吡啶-2-基}醯亞胺二碳酸二-第三丁酯之合成

[化68]

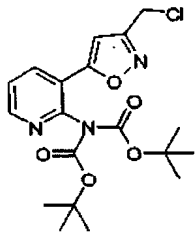


將{3-[3-(氯甲基)異噁唑-5-基]吡啶-2-基}胺基甲酸第三丁酯之粗產物(1.13 g, 3.17 mmol)溶解於四氫呋喃(7.0 mL)中，於冰水冷卻下添加二碳酸二-第三丁酯(761 mg, 3.49 mmol)，利用THF(3.0 mL)進行充分清洗。繼而，添加4-二甲基胺基吡啶(39.1 mg, 0.317 mmol)後，於室溫下進行攪拌。5小時後，於冰水冷卻下向反應液中添加乙酸乙酯與5%食鹽水，進行萃取。將有機層利用5%食鹽水進行清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥後，於減壓下蒸餾除去溶劑。利用矽膠管柱層析法將殘渣純化，從而獲得作為淡黃色固體之標記化合物(1.14 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (18H, s), 4.63 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 8.30 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 8.62 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz)。

[參考例21] {3-[3-(氯甲基)異噁唑-5-基]吡啶-2-基}醯亞胺二碳酸二-第三丁酯之合成

[化 69]



於氮氣流下，於500 L反應罐1中添加[5-(2-胺基吡啶-3-基)異噁唑-3-基]甲醇(26.00 kg, 136.0 mol)與1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(143 kg, 5.5 w/w, 為了充分清洗而分取出一部分)，開始攪拌。於內溫35~45°C下攪拌1小時以上，於[5-(2-胺基吡啶-3-基)異噁唑-3-基]甲醇之溶解後，進行冷卻。於內溫5~25°C下滴加亞硫酸氫(19.40 kg, 163.1 mol, 1.2 M/M)。滴加結束後，利用分取出之1,3-二甲基-2-咪唑啉酮充分清洗亞硫酸氫，於內溫5~25°C下攪拌12小時以上。藉由HPLC分析而確認反應結束後，於內溫0~25°C下滴加約36%氫氧化鈉水溶液(48%氫氧化鈉水溶液(15.9 kg, 氫氧化鈉為190.8 mol, 1.4 M/M)與水(5.3 kg, 0.2 w/w)之混合液)，繼而於內溫15~35°C下滴加乙酸乙酯(164 kg, 6.31 w/w)及水(74.2 kg, 2.85 w/w)。進而，於內溫0~25°C下滴加約8%氫氧化鈉水溶液(48%氫氧化鈉溶液(13.6 kg, 氫氧化鈉為163.2 mol, 1.20 M/M)與水(68.0 kg, 2.6 w/w)之混合液)，將內溫調整為15~30°C後，於相同溫度範圍內攪拌30分鐘以上，靜置30分鐘以上。將下層與上層分別取出，分別以1/2重量添加至500 L反應罐1及500 L反應罐2中。

500 L反應罐1之後處理係以如下方式實施。開始攪拌，添加水(52 kg, 2 w/w)後，於內溫0~25°C下一點一點地滴加約8%氫氧化鈉水溶液(48%氫氧化鈉水溶液(11.3 kg, 氫氧化鈉為135.6 mol, 1.0 M/M)與水(56.5 kg, 2.17 w/w)之混合液)，將下層之pH值調整為7.00~8.50(實測值：pH值7.84)。此時，約8%氫氧化鈉水溶液係使用35.55 kg。繼而，將內溫調整為15~30°C，攪拌30分鐘以上後，靜置一夜。次日，再次確認pH值為7.59後，將上層與下層分別分取，僅使下層返回至500 L反應罐1中後，添加乙酸乙酯(82 kg, 3.15 w/w)。於內溫15~30°C下攪拌5分鐘後，靜置30分鐘以上，除去下層(pH值7.55)。於殘留於罐內之上層添加預先分取之上層及5%食鹽水(食鹽(3.3 kg, 0.13 w/w)與水(618 kg, 2.38 w/w)之混合液)，於內溫15~30°C下攪拌5分鐘後，靜置30分鐘以上，除去下層(pH值8.23)。進而，添加水(65 kg, 2.5 w/w)，於內溫15~30°C下攪拌5分鐘後，靜置一夜，除去下層(pH值7.04)。

500 L反應罐2之後處理係與500 L反應罐1之操作同時實施相同之作業。

繼而，將500 L反應罐2之上層轉移至500 L反應罐1內，於溫水45~55°C、減壓度-0.070~-0.085 Mpa下進行減壓濃縮，直至內容液達到約200 L為止。向其中添加乙酸乙酯(141 kg, 5.42 w/w)，再次於相同條件下進行減壓濃縮。將該操作進而重複2次後，藉由添加第4次之乙酸乙酯(141 kg, 5.42 w/w)前後之HPLC分析，而確認內容液之3-[3-(氯

甲基)異嘔唑-5-基]吡啶-2-胺之含量，算出內容液中之3-[3-(氯甲基)異嘔唑-5-基]吡啶-2-胺之含量(23.35 kg，111.4 mol)與其產率(81.9%)。繼而，再次於相同條件下進行減壓濃縮，直至3-[3-(氯甲基)異嘔唑-5-基]吡啶-2-胺之含量達到10.0~13.0%，從而獲得3-[3-(氯甲基)異嘔唑-5-基]吡啶-2-胺之乙酸乙酯溶液。

於氮氣流下，將500 L反應罐1內之3-[3-(氯甲基)異嘔唑-5-基]吡啶-2-胺之乙酸乙酯溶液(前步驟所得之總量，含有23.35 kg(111.4 mol))進行攪拌，於內溫15~25°C下添加二碳酸二-第三丁酯(53.47 kg，245.0 mol，2.2 M/M)，利用乙酸乙酯(2 kg)進行充分清洗。向其中添加預先製備之4-二甲基胺基吡啶之乙酸乙酯溶液(4-二甲基胺基吡啶(0.409 kg，3.35 mol，0.03 M/M)與乙酸乙酯(8 kg)之混合液)，利用乙酸乙酯(1 kg)進行充分清洗後，於內溫10~30°C下攪拌22小時以上。藉由HPLC分析而確認反應之結束後，添加1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(50 kg，2.12 w/w)。於45~55°C之溫水循環下進行減壓濃縮，直至減壓度為-0.092 Mpa以上且液體餾出變弱為止，藉由GC(Gas Chromatography，氣相層析法)分析而確認乙酸乙酯之含量為7.0%後，冷卻至內溫30°C以下，靜置一夜。次日，於濃縮殘渣中添加甲醇(111 kg，4.74 w/w)，攪拌10分鐘以上，確認無固體析出後，將溶液分成2份。繼而，將分成2份之溶液分別添加至500 L反應罐1及2中，分別利用甲醇(各9 kg，各0.4 w/w)進行充分清洗。此時，對分成2份之前之溶



液(225.65 kg)進行HPLC分析的結果為，目標之{3-[3-(氯甲基)異噁唑-5-基]吡啶-2-基}醯亞胺二碳酸二-第三丁酯之含量為19.37%，所含之{3-[3-(氯甲基)異噁唑-5-基]吡啶-2-基}醯亞胺二碳酸二-第三丁酯之重量為43.71 kg(106.6 mol，產率：95.7%)。

對500 L反應罐1進行如下處理。開始攪拌後，於內溫35~45°C下以30分鐘以上滴加水(35 kg，1.5 w/w)，於內溫35~40°C下添加{3-[3-(氯甲基)異噁唑-5-基]吡啶-2-基}醯亞胺二碳酸二-第三丁酯(0.010 kg)。於內溫35~40°C下攪拌30分鐘以上後，確認固體之析出，進而於相同溫度範圍內攪拌1小時以上。繼而，於內溫35~45°C下分別以30分鐘以上滴加水(將35 kg分3次滴加，各1.5 w/w)後，以3小時以上冷卻至內溫5~15°C，於相同溫度範圍內攪拌12小時以上。利用離心分離機，分2次進行固液分離，利用含水甲醇(甲醇(每次為7 kg，0.3 w/w)與水(每次為27 kg，1.14 w/w)之混合液)進行清洗。清洗結束後，進行30分鐘以上之離心分離，獲得標記化合物之濕固體(25.80 kg)。將該濕固體投入至混合型真空乾燥機中，於外溫45~55°C下真空乾燥24小時以上，從而獲得作為淡黃色固體之標記化合物(21.09 kg)。

對於500 L反應罐2，與上述同時進行相同之操作，從而獲得作為淡黃色固體之標記化合物(21.22 kg)。

根據以上，獲得標記化合物(42.31 kg，產率：92.7%)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (18H, s), 4.63

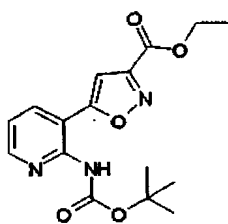
(2H, s), 6.66 (1H, s), 7.45 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 8.30 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0$  Hz), 8.62 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8$  Hz)。

HPLC條件管柱：YMC-Pack Pro C18(5  $\mu\text{m}$ ，150 $\times$ 4.6 mm I.D.，YMC)，流動相：乙腈/水/乙酸銨=300/700/1~900/100/1(v/v/w)。

GC條件管柱：DB-624(30 m，0.53 mm I.D.，Film 3  $\mu\text{m}$ ，Agilent)。

[參考例22] 5-{2-[(2,2-二甲基丙氧羰基)胺基]吡啶-3-基}異喹啉-3-甲酸乙酯

[化70]



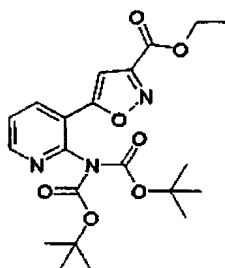
於利用國際公開第08/136279號小冊子之說明書製造例3-3-1中所記載之方法而合成之4-亞甲基-2-側氧基-4H-吡啶并[2,3-d][1,3]喹啉-1-甲酸第三丁酯(2.71 g，10.37 mmol)、三乙基胺(4.2 mL，30 mmol)、及四氫呋喃(30 mL)之混合物中，於0 $^{\circ}\text{C}$ 下以2小時添加2-氯-2-(羥基亞胺基)乙酸乙酯(4.5 g，30 mmol)後，於室溫下攪拌14小時。於反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取，將有機層利用水與飽和食鹽水進行清洗。以硫酸鎂加以乾燥，過濾後，於減壓下蒸餾除去溶劑。利用正己烷與乙酸乙酯為1:1之混合液將殘渣懸浮清洗，從而獲得標記化合物(1.56

g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.44 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.46 (9H, s), 4.47 (4H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.95 (1H, s), 7.22 (1H, dd,  $J=4.8, 8.0$  Hz), 7.42 (1H, bs), 8.05 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0$  Hz), 8.52 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8$  Hz)。

[參考例23] 5-{2-[雙(2,2-二甲基丙氧羰基)胺基]吡啶-3-基}異喹啉-3-甲酸乙酯

[化71]



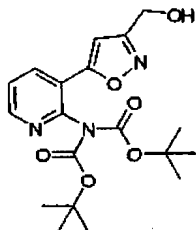
於 5-{2-[(2,2-二甲基丙氧羰基)胺基]吡啶-3-基}異喹啉-3-甲酸乙酯 (1.46 g, 4.38 mmol)、二碳酸二-第三丁酯 (1.46 g, 6.69 mmol)、及四氫呋喃 (25 mL) 之混合物中，於室溫下添加 4-二甲基胺基吡啶 (30 mg, 0.25 mmol)，於室溫下攪拌 14 小時。於反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取，將有機層利用水與飽和食鹽水進行清洗。以硫酸鎂加以乾燥，過濾後，於減壓下蒸餾除去溶劑，利用矽膠管柱層析法 (己烷：乙酸乙酯 = 3:1 以及 1:1) 將殘渣純化，從而獲得標記化合物 (1.96 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.36 (18H, s), 1.46 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.47 (4H, q,  $J=6.8$  Hz), 6.93 (1H, s), 7.46

(1H, dd, J=4.8, 7.6 Hz), 8.29 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.64 (1H, d, J=4.8 Hz)。

[參考例 24] {3-[3-(羥基甲基)異噁唑-5-基]吡啶-2-基}醯亞胺二碳酸二-第三丁酯

[化 72]

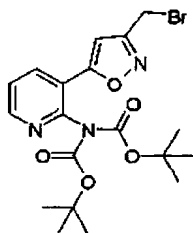


於 5-{2-[雙(2,2-二甲基丙氧羰基)胺基]吡啶-3-基}異噁唑-3-甲酸乙酯(1.73 g, 4 mmol)、乙醇(5 mL)、及四氫呋喃(5 mL)之混合物中，於 0°C 下添加硼氫化鈉(0.15 g, 4 mmol)，於室溫下攪拌 1 小時。進而，添加硼氫化鈉(0.15 g, 4 mmol)，於室溫下攪拌 3 小時。於反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取，將有機層利用水與飽和食鹽水進行清洗。以無水硫酸鎂加以乾燥，過濾後，於減壓下蒸餾除去溶劑。於殘渣中添加正己烷-乙酸乙酯(1:1)之混合液，懸浮攪拌後進行過濾，從而獲得標記化合物(1.02 g)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.33 (18H, s), 4.81 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 8.27 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 8.60 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz)。

[參考例 25] {3-[3-(溴甲基)異噁唑-5-基]吡啶-2-基}醯亞胺二碳酸二-第三丁酯

## [化 73]

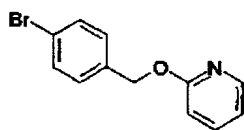


於 {3-[3-(羥基甲基)異噁唑-5-基]吡啶-2-基} 醯亞胺二碳酸二-第三丁酯 (0.78 g, 2 mmol)、三乙基胺 (1.95 mL, 14 mmol)、及 1,2-二甲氧基乙烷 (10 mL) 之混合物中，於 0°C 下滴加三溴化磷 (0.37 mL, 4 mmol)，於室溫下攪拌 2 小時後，於 50°C 下攪拌 30 分鐘。將反應混合物冷卻至 0°C 後，添加水，利用乙酸乙酯進行萃取，將有機層利用飽和食鹽水進行清洗。以無水硫酸鎂加以乾燥，過濾後，於減壓下蒸餾除去溶劑，利用矽膠管柱層析法將殘渣純化，從而獲得標記化合物 (0.14 g)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.33 (18H, s), 4.45 (2H, s), 6.63 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz), 8.28 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 8.61 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz)。

[參考例 26] 2-[(4-溴苄基)氧基]吡啶之合成

## [化 74]



於氮氣環境下，於 4-溴苄醇 (18 g, 94.3 mmol) 之二甲基

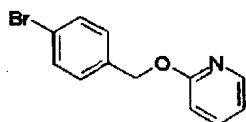
亞碸(85 mL)溶液中，於室溫下一點一點地添加第三丁醇鉀(11.5 g, 99 mmol)，攪拌10分鐘。於水浴冷卻下，於該溶液中以30分鐘滴加2-氟吡啶(12.3 g, 123 mmol)。於室溫下攪拌2小時後，添加乙酸乙酯與5%食鹽水進行萃取。將有機層利用水、5%食鹽水依序清洗後，於減壓下蒸餾除去溶劑，從而獲得作為黃色油狀物之標記化合物(24.3 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.33 (2H, s), 6.87-6.70 (1H, m), 6.98-7.02 (1H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 8.15-8.18 (1H, m)。

參考例27係參考例26之其他合成法。

[參考例27] 2-[(4-溴苄基)氧基]吡啶之合成

[化75]



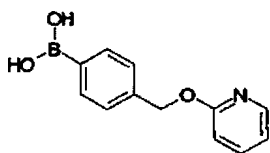
於氮氣環境下，於4-溴苄醇(600 g, 3.21 mol)與2-氟吡啶(343 g, 3.53 mol)之四氫呋喃(1069 mL)溶液中，於7°C冷卻下滴加第三丁醇鉀(396 g, 3.53 mol)之四氫呋喃(3208 mL)溶液(63分鐘, 9.2~20.5°C)。於22°C下攪拌3小時後，滴加5%碳酸氫鈉水溶液(由碳酸氫鈉: 160 g與水: 3208 mL來製備)(20分鐘, 21.0~23.9°C)。繼而，添加庚烷(3220 mL)進行萃取，將有機層利用水(800 mL)進行清洗。進行減壓濃縮(直至約3200 mL為止)，添加乙醇(1604 mL)，進

行減壓濃縮(直至約3200 mL為止)。繼而，添加庚烷(3200 mL)進行減壓濃縮，進一步添加庚烷(3200 mL)進行減壓濃縮，從而獲得作為褐色油狀物的標記化合物之庚烷溶液(含有目標物789 g, 2603 g)(產率：93.2%)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.33 (2H, s), 6.87-6.70 (1H, m), 6.98-7.02 (1H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 8.15-8.18 (1H, m)。

[參考例28] {4-[(吡啶-2-基氧基)甲基]苯基}硼酸之合成

[化76]

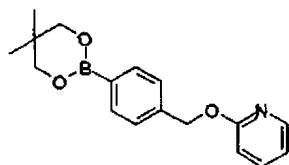


於氮氣環境下，將2-[(4-溴苄基)氧基]吡啶(50 g, 190 mmol)之四氫呋喃(200 mL)溶液冷卻至 $-78^\circ\text{C}$ ，滴加2.6 M之正丁基鋰己烷溶液(88 mL, 228 mmol)。攪拌45分鐘後，於相同溫度下滴加三甲氧基硼烷(29.6 g, 285 mmol)。30分鐘後，添加飽和氯化銨水溶液與水，進行淬冷，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和氯化銨水溶液與飽和食鹽水之混合液進行清洗，再以無水硫酸鈉加以乾燥後，於減壓下蒸餾除去溶劑。向殘渣中添加乙腈(200 mL)，於 $70^\circ\text{C}$ 下懸浮攪拌30分鐘後，進行冷卻，於 $4^\circ\text{C}$ 下攪拌一夜。過濾所析出之固體，從而獲得作為白色固體之標記化合物(11.2 g)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.62 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.83 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.87-6.92 (1H, m), 7.50 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.57-7.62 (1H, m), 7.75 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.16-8.19 (1H, m)。

[參考例 29] 2-{\[4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼雜環-2-基)苄基]氧基}吡啶之合成

[化 77]



於 2-[(4-溴苄基)氧基]吡啶 (789 g, 2.99 mol) 之庚烷溶液 (2603 g) 中添加庚烷 (939 mL)、四氫呋喃 (1199 mL)，於氮氣環境下，一面攪拌，一面利用乾冰/乙醇浴緩緩冷卻。45 分鐘後，中斷冷卻，於內溫  $-12^\circ\text{C}$  下添加 2-[(4-溴苄基)氧基]吡啶 (0.9 g)。再次開始冷卻，以  $-20^\circ\text{C}/\text{h}$  進行冷卻。約 3 小時後，滴加 (80 min,  $-67.0\sim-61.4^\circ\text{C}$ ) 1.66 M 正丁基鋰己烷溶液 (1980 mL, 3.29 mol)。攪拌 0.5 小時後，於相同溫度下滴加 (134 min,  $-68.2\sim-60.3^\circ\text{C}$ ) 三異丙氧基硼烷 (674 g, 3.56 mol)。於相同溫度下攪拌 0.5 小時後，換成冰水浴冷卻，攪拌一夜 (外溫： $0^\circ\text{C}$ )。次日，滴加水 (5600 mL)，將其移至分液裝置中，萃取至水層中 (pH 值：11.2)。添加乙酸乙酯 (4800 mL)，一面攪拌，一面滴加濃鹽酸 (約 280 mL) (內溫  $20^\circ\text{C}$  以下)，將 pH 值調整為 7.1。對有機層進行分

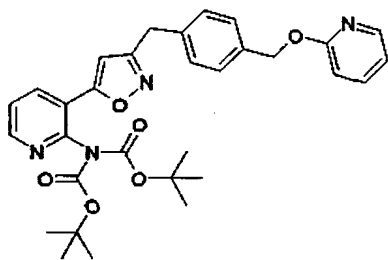


液，利用5%食鹽水(約900 g)進行清洗後，於減壓下進行濃縮。於殘渣中添加異丙醇(3300 mL)，進行減壓濃縮，進一步添加異丙醇(3300 mL)，進行減壓濃縮，從而獲得{4-[(吡啶-2-基氧基)甲基]苄基}硼酸(646 g)之異丙醇溶液(2671 g)(產率：94.4%)。將所得之溶液加熱至60°C，一面進行抽氣過濾而除去不溶物，一面添加至裝有2,2-二甲基-1,3-丙二醇(354 g，3.41 mol)之容器中，繼而利用異丙醇(685 mL)進行充分清洗。確認溶解後，於浴溫度20°C下進行攪拌，於內溫28.8°C下確認結晶析出。1.5小時後，使浴溫度為-20°C，攪拌一夜。過濾所析出之結晶，利用冷卻至0°C之少量異丙醇來清洗結晶。進行減壓乾燥，從而獲得作為白色結晶之標記化合物(779 g)(產率：92.2%)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.94 (6H, s), 3.74 (4H, s), 5.35 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.96-7.00 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.67-7.74 (3H, m), 8.14-8.17 (1H, m)。

[參考例30] [3-(3-{4[(吡啶-2-基氧基)甲基]苄基}異喹啉-5-基)吡啶-2-基]醯亞胺二碳酸二-第三丁酯之合成

[化78]

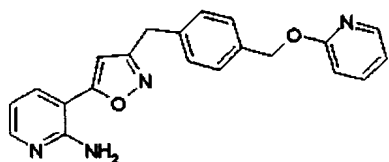


於氮氣環境下，於{3-[3-(氯甲基)異喹啉-5-基]吡啶-2-基}醯亞胺二碳酸二-第三丁酯(164 mg, 0.40 mmol)、{4-[(吡啶-2-基氧基)甲基]苄基}硼酸(138 mg, 0.60 mmol)、碳酸鈉(391 mg, 1.20 mmol)、碘化銅(I)(3.9 mg, 5 mol%)、及1,2-二甲氧基乙烷(2.0 mL)之混合物中，添加[1,1'-雙(二苄基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)-二氯甲烷錯合物(16.4 mg, 5 mol%)，於80°C下攪拌1.5小時。追加{4-[(吡啶-2-基氧基)甲基]苄基}硼酸(46 mg, 0.20 mmol)，進而攪拌4.5小時。冷卻後，添加乙酸乙酯與5%食鹽水，過濾不溶物後，將濾液移至分液漏斗進行分層。將有機層利用5%食鹽水進行清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥後，於減壓下蒸餾除去溶劑。利用矽膠管柱層析法將殘渣純化，從而獲得作為淡黃色油狀物之標記化合物(173 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.23 (9H, s), 4.05 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.76-6.79 (1H, m), 6.86-6.90 (1H, m), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.38-7.43 (3H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 8.15-8.18 (1H, m), 8.27 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz), 8.57 (1H, dd, J=2.0, 7.6 Hz)。

[參考例31] 3-(3-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺

[化79]



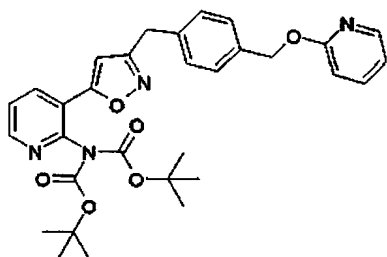
將 [3-(3-{4[(吡啶-2-基氧基)甲基]苄基}異喹啉-5-基)吡啶-2-基]醯亞胺二碳酸二-第三丁酯 (28.8 mg, 51.6  $\mu\text{mol}$ ) 溶解於乙腈 (0.6 mL) 中，於冰水冷卻下滴加濃鹽酸 (60  $\mu\text{L}$ , 690  $\mu\text{mol}$ )，於相同溫度下攪拌 1 小時。進而滴加濃鹽酸 (140  $\mu\text{L}$ , 1.61 mmol)，於相同溫度下攪拌 1 小時，於 20°C 下攪拌 3.5 小時。於冰水冷卻下，於反應液中添加 0.5 N 氫氧化鈉水溶液與乙酸乙酯，進行萃取。將有機層利用 5% 食鹽水進行清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥後，於減壓下蒸餾除去溶劑，從而獲得作為淡黃色油狀物之標記化合物 (18.3 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.07 (2H, s), 5.37 (2H, s), 5.42 (2H, brs), 6.25 (1H, s), 6.71 (1H, dd,  $J=5.2, 7.6$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.87-6.91 (1H, m), 7.30 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.56-7.61 (1H, m), 7.70 (1H, dd,  $J=2.0, 7.6$  Hz), 8.14 (1H, dd,  $J=2.0, 4.8$  Hz), 8.16-8.19 (1H, m)。

參考例 32~33 係參考例 30~31 之其他合成法。

[參考例 32] [3-(3-{4[(吡啶-2-基氧基)甲基]苄基}異喹啉-5-基)吡啶-2-基]醯亞胺二碳酸二-第三丁酯之合成

[化 80]



第1批係以如下方式實施。於預先經氮氣置換之500 L反應罐2中，於氮氣流下添加{3-[3-(氮甲基)異噁唑-5-基]吡啶-2-基}醯亞胺二碳酸二-第三丁酯(20.80 kg, 50.75 mol)、2-{[4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼雜環-2-基)苄基]氧基}吡啶(19.61 kg, 66.00 mol, 1.30 M/M)、雙[(2-二苯磷基)苄基]醚(1.367 kg, 2.54 mol, 0.05 M/M)、碳酸鉀(9.11 kg, 65.91 mol, 1.30 M/M)後，對罐內再次進行氮氣置換，添加N,N-二甲基甲醯胺(147 kg, 7.08 w/w)，開始攪拌。繼而，於內溫15~25°C下，於-0.090 MPa以上之減壓度下維持3~5分鐘後，再利用氮氣解除減壓。將該操作重複合計5次，進行溶液之脫氣。脫氣結束後，添加乙酸鈣之N,N-二甲基甲醯胺溶液(乙酸鈣(0.570 kg, 2.54 mol, 0.05 M/M)與脫氣完畢之N,N-二甲基甲醯胺(9.8 kg, 0.5 w/w, 為了充分清洗而分取出一部分)之混合液)，利用分取出之脫氣完畢之N,N-二甲基甲醯胺進行充分清洗。繼而，攪拌10分鐘後，立即於內溫20~30°C下滴加脫氣完畢之水(10.4 kg, 0.5 w/w)，進行減壓直至減壓度為-0.087 Mpa為止，利用氮氣解除減壓，將該操作重複3次。其後，迅速使約60°C之溫水循環，將內溫調節為55~65°C，自加熱開始起攪拌3小時。藉由HPLC分析而確認反應之結束後，於內溫0~25°C下添加甲苯(90 kg, 4.34 w/w)，於相同溫度範圍內滴加水(156 kg, 7.5 w/w)。繼而，於內溫15~30°C下攪拌30分鐘後，靜置30分鐘以上，除去下層。於罐內之上層添加水(104 kg, 5.0 w/w)，於內溫15~30°C

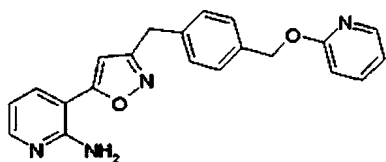
下攪拌5分鐘後，靜置一夜，僅除去不含不溶物之下層。利用鋪有矽藻土503 RV(2.8 kg, 0.135 w/w)之過濾器對上層與含有不溶物之下層進行加壓過濾，利用甲苯(18.0 kg, 0.867 w/w, 為了送出、充分清洗而分取出一部分)清洗罐及過濾器。使所得之濾液及洗液返回至500 L反應罐2中，利用先前分取出之甲苯進行充分清洗。其後，將內溫調整為15~30°C後，靜置30分鐘以上，除去下層。將攪拌速度調節為大致最大，於內溫15~30°C下以1小時以上滴加正庚烷(152 kg, 7.32 w/w)後，於相同溫度範圍內攪拌2小時以上。繼而，於內溫15~30°C下以30分鐘以上分割投入三聚硫氰酸(0.90 kg, 5.08 mol, 0.1 M/M)後，於相同溫度範圍內攪拌1小時以上。再次於內溫15~30°C下以30分鐘以上分割投入三聚硫氰酸(0.90 kg, 5.08 mol, 0.1 M/M)，於相同溫度範圍內攪拌一夜。攪拌一夜後，利用預先準備之過濾器對罐之內容液進行活性碳過濾，利用正庚烷-甲苯混合液(正庚烷(130 kg)與甲苯(83 kg)之混合液，為了活性碳(精製白鷺)之濕潤而分取出一部分)充分清洗罐及過濾器。再次投入三聚硫氰酸(1.80 kg, 10.16 mol, 0.2 M/M)後，使用相同量之矽藻土503 RV、活性碳(精製白鷺)及正庚烷-甲苯混合液進行活性碳過濾處理。然後，將所得之濾液及洗液添加至500 L反應罐1中，於40~70°C之溫水循環下進行減壓濃縮，直至目視時內容液達到約100 L為止。再者，濃縮殘渣係於氮氣環境下於內溫30°C以下靜置，直至第2批之活性碳過濾結束為止。

第2批係實施與上述相同之操作。將第2批之濾液及洗液添加至500 L反應罐1中，與第1批之濃縮殘渣合併，開始減壓濃縮。於60~70°C之溫水循環下，於餾出變弱時，添加甲苯(144 kg)，然後再次於60~70°C之溫水循環下，進行減壓濃縮直至餾出變弱為止。此處，分析濃縮殘渣，由濃縮殘渣中之[3-(3-{4[(吡啶-2-基氧基)甲基]苄基}異噁唑-5-基)吡啶-2-基]醯亞胺二碳酸二-第三丁酯之含量及甲苯含量而算出甲苯/目標物之比率(0.167 w/w)。添加甲苯(29.66 kg，甲苯/目標物之比率相當於0.700 w/w)，於內溫15~30°C下攪拌30分鐘以上，從而獲得標記化合物之甲苯溶液(含有目標物42.37 kg，產率：74.7%)。

HPLC條件管柱：CAPCELL PAK C18 MGII(5 μm，150×4.6 mm I.D.，SHISEIDO)，流動相：乙腈/水/三氟乙酸=180/820/1~900/100/1(v/v/v)。

[參考例33] 3-(3-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺

[化81]



於[3-(3-{4[(吡啶-2-基氧基)甲基]苄基}異噁唑-5-基)吡啶-2-基]醯亞胺二碳酸二-第三丁酯之甲苯溶液(含有42.37 kg(75.85 mol))中，於內溫-5~20°C下滴加甲酸(181 kg，

4.27 w/w)，使內溫升至22~32℃，攪拌19~20小時。藉由HPLC分析而確認反應結束後，使內溫冷卻至-5~10℃，將內容液分成2份，分別添加至500 L反應罐1及2中。

對500 L反應罐1實施如下之後處理。於攪拌下，於內溫-5~20℃下滴加水(74 kg, 1.75 w/w)，進而於內溫0~25℃下添加第三丁基甲醚(31.4 kg, 0.74 w/w)與正庚烷(29.0 kg, 0.684 w/w)。於內溫15~25℃下攪拌5分鐘，靜置30分鐘以上，分取下層。使下層返回至罐內，再次於內溫0~25℃下添加第三丁基甲醚(31.4 kg, 0.74 w/w)與正庚烷(29.0 kg, 0.684 w/w)，於內溫15~25℃下攪拌5分鐘後，靜置30分鐘以上，再次分取下層。使下層返回至罐內，首先，於內溫0~25℃下滴加48%氫氧化鈉水溶液(116 kg, 氫氧化鈉為1392.0 mol, 18.35 M/M)。繼而，於相同溫度範圍內添加乙酸乙酯(96 kg, 2.26 w/w)，滴加48%氫氧化鈉水溶液(20.5 kg, 氫氧化鈉為246.0 mol, 3.24 M/M)。進而，於相同溫度範圍內向其中滴加(使用0.75 kg)約8%氫氧化鈉水溶液(48%氫氧化鈉水溶液(12.7 kg, 氫氧化鈉為152.4 mol, 2.00 M/M)與水(64 kg, 1.5 w/w)之混合液)，直至下層之pH值達到8.00~9.00(實測值：pH值8.58)為止。其後，於內溫20~30℃下攪拌1小時以上後靜置一夜，然後再次確認下層之pH值(實測值為pH值8.29)，除去下層。於殘留於罐內之上層添加約5%碳酸氫鈉水溶液(碳酸氫鈉(5.3 kg, 63.09 mol)與水(101 kg, 2.375 w/w)之混合液)，於內溫20~30℃下攪拌1小時以上後，靜置30分鐘以上。除去下

層 (pH值 8.60) 後，於上層添加水 (106 kg, 2.5 w/w)，於內溫 20~30°C 下攪拌 1 小時以上後，靜置 30 分鐘以上，再次除去下層 (pH值 7.17)。

對 500 L 反應罐 2 同時實施與 500 L 反應罐 1 相同之後處理。

將 500 L 反應罐 1 之內容液轉移至 500 L 反應罐 2 內，於 55~65°C 之溫水循環下進行減壓濃縮，直至內容液達到約 100 L。繼而，於濃縮殘渣中添加乙醇 (42 kg, 1.0 w/w) 與乙酸乙酯 (96 kg, 2.26 w/w)，攪拌 5 分鐘後，於 55~65°C 之溫水循環下，於 -0.092 MPa 以上之減壓度下進行減壓濃縮，直至大致不再確認到餾出為止。此處，由於確認到結晶之析出，故一點一點地添加 (使用 13.85 kg) 乙酸乙酯直至結晶完全溶解。進一步添加乙醇 (18.3 kg) 及乙酸乙酯 (6.7 kg) 後，將內溫調整為 50~55°C，以目視確認結晶溶解後，於內溫 45~55°C 下以 30 分鐘以上滴加正庚烷 (33.5 kg, 0.79 w/w)。繼而，於內溫 45~50°C 下，添加可利用國際公開第 08/136279 號小冊子之說明書實施例 18 中所記載之方法而合成之 3-(3-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺 (0.011 kg)，確認結晶之析出後，於相同溫度範圍內攪拌 1 小時以上。於內溫 45~55°C 下以 1 小時以上滴加正庚烷 (66.9 kg, 1.58 w/w) 後，以 4 小時以上冷卻至內溫 0~10°C，於相同溫度範圍內攪拌 5 小時以上。對內容液進行取樣，確認目標物之結晶率為 94% 後，對懸浮液進行加壓過濾，將結晶以乙醇-乙酸乙酯-正庚烷混合液 (乙醇



(3.60 kg, 0.085 w/w)、乙酸乙酯(4.15 kg, 0.098 w/w)與正庚烷(18.81 kg, 0.444 w/w)之混合液)、乙醇-正庚烷混合液(乙醇(7.25 kg, 0.171 w/w)與正庚烷(18.81 kg, 0.444 w/w)之混合液)之順序進行清洗，從而獲得作為微黃色結晶的標記化合物之濕粗結晶(36.52 kg)。

於預先經氮氣置換之500 L溶解罐中，依序添加所得之3-(3-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺之濕粗結晶(36.52 kg)及乙醇(57.9 kg, 2.37 w/w)，加熱至內溫70~75°C，使結晶溶解。將該溶解液於保溫之狀態下，通過SUS過濾器而轉移至500 L晶析罐內，利用於外溫約65°C下加溫之乙醇(19.3 kg, 0.8 w/w)充分清洗500 L溶解罐及SUS過濾器。繼而，將濾液調整為內溫55~60°C，確認罐內之溶液均勻。其後，將內溫緩緩冷卻至48~51°C，結果結晶析出。再次加熱至內溫55~60°C，溶解結晶後，迅速冷卻至內溫48~51°C，立即添加可利用國際公開第08/136279號小冊子之說明書實施例18中所記載之方法而合成之3-(3-(4-吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺(0.011 kg)。繼而，於內溫45~50°C下以目視確認結晶之析出後，於內溫43~47°C下攪拌1小時~1小時30分鐘，以4小時以上冷卻至內溫0~10°C。此處，對析出之結晶進行取樣，確認其晶形與標準品相同之後，於相同溫度範圍內攪拌一夜。次日，確認晶形與標準品相同之後，利用離心分離機分2次對結晶進行固液分離，分別利用乙醇19.3 kg之約1/2量進行清洗，從而獲得目標物之

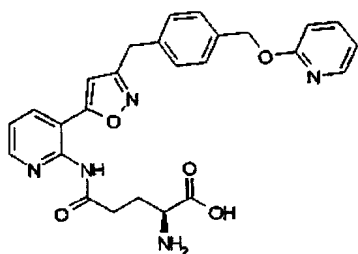
濕結晶(24.23 kg)。將該濕結晶投入至混合型真空乾燥機中，於外溫 20~30°C 下減壓乾燥 6 小時以上，於外溫 35~45°C 下減壓乾燥 12 小時以上，從而獲得作為淡黃色結晶之標記化合物(23.52 kg, 65.63 mol, 產率：86.8%)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.07 (2H, s), 5.37 (2H, s), 5.42 (2H, brs), 6.25 (1H, s), 6.71 (1H, dd, J=5.2, 7.6 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.87-6.91 (1H, m), 7.30 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.44 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.56-7.61 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.0, 7.6 Hz), 8.14 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz), 8.16-8.19 (1H, m)。

HPLC條件管柱：CAPCELL PAK C18 MGII(5 μm, 150×4.6 mm I.D., SHISEIDO)，流動相：乙腈/水/三氟乙酸=180/820/1~900/100/1(v/v/v)。

[實施例 1] (S)-2-胺基-4-(3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺甲醯基)-丁酸

[化 82]



於製造例 1-1 中所記載之(S)-2-第三丁氧羰基胺基-4-(3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺甲醯基)-丁酸第三丁酯(980 mg, 1.5 mmol)與二氯甲烷

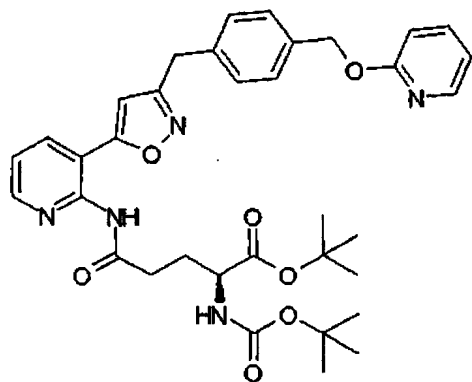
(10 mL)之混合物中，於0°C下添加三氟乙酸(10 mL)，於室溫下攪拌一夜。於減壓下蒸餾除去溶劑，利用二乙醚清洗殘渣，從而獲得作為三氟乙酸鹽之標記化合物(850 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.91-2.05 (2H, m), 2.44-2.57 (2H, m), 3.91 (1H, brs), 4.03 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.84-6.87 (1H, m), 6.98-7.01 (1H, m), 7.31 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.40-7.44 (3H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 8.16-8.18 (2H, m), 8.26 (3H, brs), 8.52 (1H, dd, J=1.8, 4.7 Hz), 10.49 (1H, s)。

起始物質(S)-2-第三丁氧羰基胺基-4-(3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺甲醯基)-丁酸第三丁酯係以下述方法而合成。

[製造例 1-1] (S)-2-第三丁氧羰基胺基-4-(3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺甲醯基)-丁酸第三丁酯

[化 83]



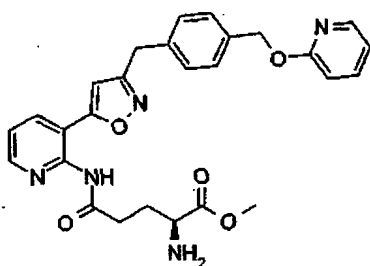
於參考例 1 中所記載之 3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄

基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺(900 mg, 2.5 mmol)之乙腈(15 mL)溶液中，於0°C下添加(S)-2-第三丁氧羰基胺基-戊二酸 1-第三丁酯(860 mg, 2.8 mmol)、三乙基胺(0.37 mL, 2.6 mmol)、及O-(7-疊氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(1.1 g, 2.8 mmol)，於60°C下攪拌一夜。於反應溶液中添加水與乙酸乙酯，將有機層利用飽和食鹽水進行清洗。利用NH-矽膠管柱層析法(庚烷：乙酸乙酯=4:1)將所得之殘渣純化，從而獲得標記化合物(980 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.42 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.95 (1H, brs), 2.23 (1H, brs), 2.64-2.66 (2H, m), 4.08 (2H, s), 4.23 (1H, brs), 5.27 (1H, d, J=7.1 Hz), 5.36 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.71-6.81 (1H, m), 6.87-6.90 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=4.7, 7.8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.56-7.61 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.16-8.18 (1H, m), 8.47-8.48 (1H, m), 8.52 (1H, brs)。

[實施例2] (S)-2-胺基-4-(3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺甲醯基)-丁酸甲酯

[化84]



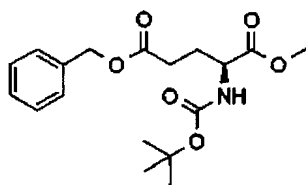
於製造例 2-2 中所記載之 (S)-2-第三丁氧羰基胺基-4-(3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺甲醯基)-丁酸甲酯 (31 mg, 0.052 mmol) 與二氯甲烷 (1 mL) 之混合物中，於室溫下添加三氟乙酸 (0.5 mL)，於相同溫度下攪拌一夜。將反應混合物於減壓下蒸餾除去溶劑，將所得之殘渣利用二乙醚進行清洗，從而獲得作為三氟乙酸鹽之標記化合物 (26 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.97-2.03 (2H, m), 2.43-2.53 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.04-4.05 (3H, m), 5.32 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.84-6.87 (1H, m), 6.98-7.01 (1H, m), 7.31 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.70-7.75 (1H, m), 8.16 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 8.18 (1H, t,  $J=1.8$  Hz), 8.38 (3H, brs), 8.52 (1H, dd,  $J=1.8, 4.8$  Hz), 10.47 (1H, s)。

起始物質 (S)-2-第三丁氧羰基胺基-4-(3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺甲醯基)-丁酸甲酯係以下述方法而合成。

[製造例 2-1] (S)-2-第三丁氧羰基胺基-戊二酸 5-苄酯 1-甲酯

[化 85]



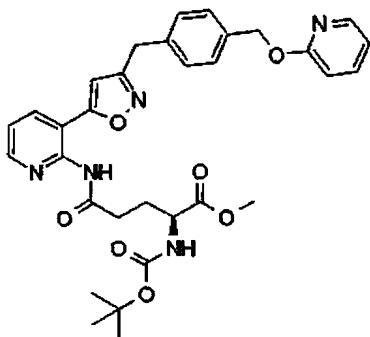
於 (S)-2-第三丁氧羰基胺基-戊二酸 5-苄酯 (300 mg, 0.89

mmol)與甲醇(4 mL)之混合物中，於0°C下添加苯并三唑-1-基氧基三-(二甲基胺基)-磷六氟磷酸鹽(390 mg, 0.89 mmol)、N-甲基嗎啉(98  $\mu$ L, 0.89 mmol)、及乙腈(1 mL)，於室溫下攪拌一夜。於反應混合物中添加1 N氫氧化鈉水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用水及飽和食鹽水依序清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑，從而獲得作為粗產物之標記化合物(380 mg, 純度66%)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (9H, s), 1.92-2.01 (1H, m), 2.18-2.23 (1H, m), 2.39-2.51 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.34-4.36 (1H, m), 5.10-5.12 (3H, m), 7.31-7.39 (5H, m)。

[製造例 2-2] (S)-2-第三丁氧羰基胺基-4-(3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異呋唑-5-基)-吡啶-2-基胺甲醯基)-丁酸甲酯

[化 86]



於製造例 2-1 中所記載之(S)-2-第三丁氧羰基胺基-戊二酸 5-苄酯 1-甲酯(純度 66%, 370 mg, 0.70 mmol)與甲醇(4

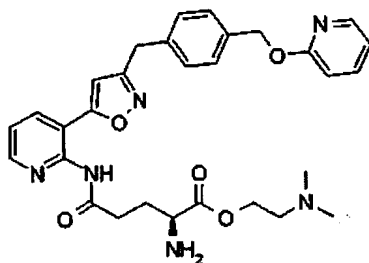
mL)之混合物中，於室溫下添加鈹-碳(含水50%，40 mg，0.19 mmol)，於氮氣環境下(1 atm)，於室溫下攪拌5小時。以氮氣對反應混合物進行置換，使用矽藻土進行過濾。將濾液於減壓下蒸餾除去濾液，從而獲得作為粗產物之(S)-2-第三丁氧羰基氨基-戊二酸1-甲酯(300 mg)。將所得之粗產物直接用於以下之反應。於參考例1中所記載之3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺(150 mg，0.42 mmol)與乙腈(3 mL)之混合物中，於0°C下依序添加(S)-2-第三丁氧羰基氨基-戊二酸1-甲酯(粗產物，220 mg)、N-甲基嗎啉(46  $\mu$ L，0.42 mmol)、O-(7-疊氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽(180 mg，0.46 mmol)，於室溫下攪拌一夜。於反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行清洗，於減壓下蒸餾除去溶劑。利用NH矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：庚烷=4:1)將殘渣純化，從而獲得標記化合物(37 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42 (9H, s), 1.97-2.04 (1H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 2.67-2.70 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.36-4.37 (1H, m), 5.34-5.36 (3H, m), 6.34 (1H, s), 6.79-6.81 (1H, m), 6.87-6.90 (1H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=4.8, 7.9$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.56-7.61 (1H, m), 7.94 (1H, dd,  $J=1.8, 7.8$  Hz), 8.16-8.18 (1H, m), 8.47-8.48 (2H, m)。

[實施例3] (S)-2-氨基-4-(3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄

基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺甲醯基)-丁酸 2-二甲基胺基-乙酯

[化 87]



於製造例 3-2 中所記載之 (S)-2-第三丁氧羰基胺基-4-(3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺甲醯基)-丁酸 2-二甲基胺基-乙酯 (純度 75%，53 mg，0.060 mmol) 與二氯甲烷 (1 mL) 之混合物中，於室溫下添加三氟乙酸 (0.5 mL)，於相同溫度下攪拌一夜。將反應混合物於減壓下蒸餾除去溶劑，將所得之殘渣利用二乙醚進行清洗，從而獲得作為三氟乙酸鹽之標記化合物 (46 mg)。

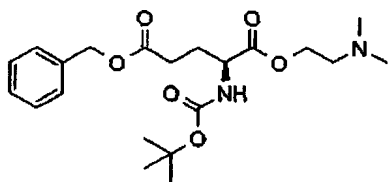
$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.06 (2H, brs), 2.49-2.54 (2H, m), 2.84 (6H, s), 3.44 (2H, brs), 4.04-4.08 (3H, m), 4.44-4.47 (2H, m), 5.32 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.85 (1H, dd,  $J=0.7, 8.4$  Hz), 6.98-7.01 (1H, m), 7.31 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.41-7.45 (3H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 8.16-8.19 (2H, m), 8.52-8.53 (4H, m), 10.48 (1H, s)。

起始物質 (S)-2-第三丁氧羰基胺基-4-(3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺甲醯基)-丁酸 2-二甲基胺基-乙酯係以下述方法而合成。



[製造例3-1] (S)-2-第三丁氧羰基氨基-戊二酸5-苄酯1-(2-二甲基氨基-乙基)酯

[化88]

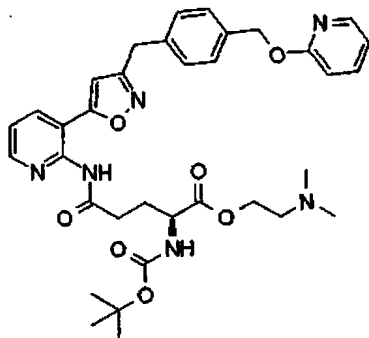


於(S)-2-第三丁氧羰基氨基-戊二酸5-苄酯(300 mg, 0.89 mmol)與乙腈(5 mL)之混合物中，於0°C下添加2-二甲基氨基乙醇(89  $\mu$ L, 0.89 mmol)及苯并三唑-1-基氧基三-(二甲基氨基)-磷六氟磷酸鹽(390 mg, 0.89 mmol)，於室溫下攪拌一夜。於反應混合物中添加1 N氫氧化鈉水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用水及飽和食鹽水依序清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑，從而獲得標記化合物(380 mg, 純度77%)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (9H, s), 1.94-2.03 (1H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.41-2.55 (2H, m), 2.59 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 4.23-4.26 (2H, m), 4.34-4.36 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.16-5.18 (1H, m), 7.32-7.38 (5H, m)。

[製造例3-2] (S)-2-第三丁氧羰基氨基-4-(3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺甲醯基)-丁酸2-二甲基氨基-乙酯

[化 89]



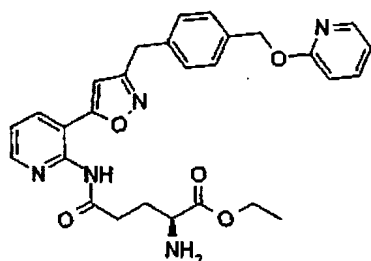
於製造例 3-1 中所記載之 (S)-2-第三丁氧羰基氨基-戊二酸 5-苄酯 1-(2-二甲基氨基-乙基)酯 (純度 77%, 370 mg, 0.70 mmol) 與乙醇 (4 mL) 之混合物中, 於室溫下添加鈹-碳 (含水 50%, 40 mg, 0.19 mmol), 於氫氣環境下 (1 atm), 於室溫下攪拌一夜。以氫氣對反應混合物進行置換, 使用矽藻土進行過濾。將濾液於減壓下蒸餾除去溶劑, 從而獲得作為粗產物之 (S)-2-第三丁氧羰基氨基-戊二酸 1-(2-二甲基氨基-乙基)酯 (300 mg)。將所得之粗產物直接用於以下反應。於參考例 1 中所記載之 3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺 (150 mg, 0.42 mmol) 與乙腈 (3 mL) 之混合物中, 於 0°C 下依序添加 (S)-2-第三丁氧羰基氨基-戊二酸 1-(2-二甲基氨基-乙基)酯 (粗產物, 190 mg)、O-(7-疊氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽 (160 mg, 0.42 mmol), 於室溫下攪拌一夜。於反應混合物中添加水, 利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行清洗, 於減壓下蒸餾除去溶劑。利用 NH 矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯: 甲醇=30:1) 將殘渣純化, 從而獲得

標記化合物 (56 mg, 純度 75%)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.41 (9H, s), 2.12-2.14 (2H, m), 2.20 (6H, s), 2.46-2.60 (4H, m), 4.08-4.13 (3H, m), 4.31-4.37 (2H, m), 5.31-5.36 (3H, m), 6.37 (1H, s), 6.78-6.81 (1H, m), 6.87-6.90 (1H, m), 7.21 (1H, dd,  $J=4.8, 7.9$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.43 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.56-7.61 (1H, m), 7.98 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 8.16-8.18 (1H, m), 8.48 (1H, dd,  $J=1.8, 4.8$  Hz), 9.29 (1H, brs)。

[實施例 4] (S)-2-胺基-4-(3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺甲醯基)-丁酸乙酯

[化 90]



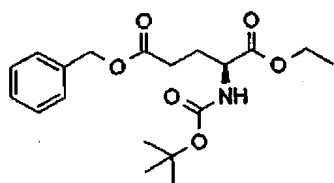
於製造例 4-2 中所記載之 (S)-2-第三丁氧羰基胺基-4-(3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺甲醯基)-丁酸乙酯 (40 mg, 0.065 mmol) 與二氯甲烷 (1 mL) 之混合物中，於室溫下添加三氟乙酸 (0.5 mL)，於相同溫度下攪拌一夜。將反應混合物於減壓下蒸餾除去溶劑，將所得之殘渣利用二乙醚進行清洗，從而獲得作為三氟乙酸鹽之標記化合物 (30 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (3H, t,  $J=7.1$

(Hz), 1.97-2.03 (2H, m), 2.41-2.56 (2H, m), 4.01-4.03 (3H, m), 4.21 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.32 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.84-6.86 (1H, m), 6.98-7.01 (1H, m), 7.30 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.41 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.43 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.70-7.75 (1H, m), 8.16-8.18 (2H, m), 8.38 (3H, brs), 8.52 (1H, dd, J=1.8, 4.8 Hz), 10.48 (1H, s)。

起始物質(S)-2-第三丁氧羰基胺基-4-(3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺甲醯基)-丁酸乙酯係以下述方法而合成。

[製造例4-1] (S)-2-第三丁氧羰基胺基-戊二酸5-苄酯1-乙酯  
[化91]

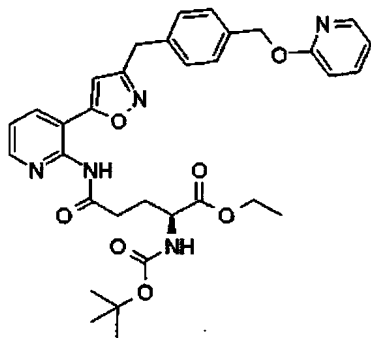


於(S)-2-第三丁氧羰基胺基-戊二酸5-苄酯(300 mg, 0.89 mmol)與甲醇(4 mL)之混合物中，於0°C下添加N-甲基嗎啉(98 µL, 0.89 mmol)、苯并三唑-1-基氧基三-(二甲基胺基)-磷六氟磷酸鹽(390 mg, 0.89 mmol)、及乙腈(2 mL)，於室溫下攪拌一夜。於反應混合物中添加1 N氫氧化鈉水溶液，利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用水及飽和食鹽水依序清洗，再以無水硫酸鎂加以乾燥。於減壓下蒸餾除去溶劑，從而獲得作為粗產物之標記化合物(410 mg, 純度63%)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.44 (9H, s), 1.91-2.01 (1H, m), 2.18-2.21 (1H, m), 2.39-2.52 (2H, m), 4.16-4.22 (2H, m), 4.32-4.33 (1H, m), 5.10-5.12 (3H, m), 7.31-7.39 (5H, m)。

[製造例 4-2] (S)-2-第三丁氧羰基氨基-4-(3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺甲醯基)-丁酸乙酯

[化 92]



於製造例 4-1 中所記載之 (S)-2-第三丁氧羰基氨基-戊二酸 5-苄酯 1-乙酯 (純度 63%, 390 mg, 0.67 mmol) 與乙醇 (4 mL) 之混合物中, 於室溫下添加鈹-碳 (含水 50%, 40 mg, 0.19 mmol), 於氫氣環境下 (1 atm), 於室溫下攪拌一夜。以氫氣對反應混合物進行置換, 使用矽藻土進行過濾。將濾液於減壓下蒸餾除去溶劑, 從而獲得作為粗產物之 (S)-2-第三丁氧羰基氨基-戊二酸 1-乙酯 (330 mg)。將所得之粗產物直接用於以下反應。於參考例 1 中所記載之 3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異喹啉-5-基)-吡啶-2-基胺 (150 mg, 0.42 mmol) 與乙腈 (3 mL) 之混合物中, 於  $0^\circ\text{C}$  下

依序添加(S)-2-第三丁氧羰基氨基-戊二酸1-乙酯(粗產物, 230 mg)、N-甲基嗎啉(46  $\mu$ L, 0.42 mmol)、O-(7-疊氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽(180 mg, 0.46 mmol), 於室溫下攪拌一夜。於反應混合物中添加水, 利用乙酸乙酯進行萃取。將有機層利用飽和食鹽水進行清洗, 於減壓下蒸餾除去溶劑。利用NH矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:庚烷=4:1)將殘渣純化, 從而獲得標記化合物(47 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.42 (9H, s), 1.94-2.05 (1H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.64-2.72 (2H, m), 4.08 (2H, s), 4.19 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.33-4.34 (1H, m), 5.33-5.36 (3H, m), 6.33 (1H, s), 6.79-6.81 (1H, m), 6.87-6.90 (1H, m), 7.18 (1H, dd,  $J=4.9, 7.8$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.44 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.56-7.61 (1H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 8.17 (1H, ddd,  $J=0.7, 2.0, 5.1$  Hz), 8.47 (1H, dd,  $J=1.8, 4.8$  Hz), 8.51 (1H, brs)。

關於式(I)所表示之本發明化合物, 根據小白鼠之念珠菌全身感染實驗, 顯著改善平均生存天數, 進而, 於物性尤其是對水之溶解性及在水溶液中之穩定性、與體內動態及安全性方面亦優異, 作為真菌感染之預防劑或治療劑而極其有用。

[對水之溶解性之比較試驗例]

對作為母體化合物之參考例1中所記載之3-(3-(4-(吡啶-2-基氧基甲基)-苄基)-異噁唑-5-基)-吡啶-2-基胺與實施例1

至3之化合物，於25°C下比較對伯瑞坦-羅賓森(Britton-Robinson)緩衝液(離子強度0.3)之溶解度及溶液中穩定性。表1表示其結果。

[表1]

表1

	溶解性 (mg/mL)		溶液中穩定性 (暗處24 h後之殘存率%)	
	pH值3	pH值7	pH值3	pH值7
母體化合物	0.29	0.001	90(pH值2) 99(pH值4)	95
實施例1之化合物	1.1	0.3	96	92
實施例2之化合物	45	0.2	88	44
實施例3之化合物	12	1.1	116	82

如由表1所示之結果所明示，判明實施例1之化合物、實施例2之化合物、及實施例3之化合物與其母體化合物相比較，對水之溶解性增大。

[小白鼠之藥物動態評價]

#### 1. 實施例1之化合物的小白鼠之藥物動態評價

##### (1) 投與液之製備

實施例1之化合物係於含有10 mM鹽酸溶液(和光純藥工業)之5%葡萄糖(大塚製藥)中溶解至0.3 mg/mL，作為母體化合物之活性物質係於含有3 mM鹽酸溶液(和光純藥工業)之5%葡萄糖(大塚製藥)中溶解至0.3 mg/mL。

##### (2) 投與、採血及血漿採集

使用5週大之雌性ICR系小白鼠(Japan Charles River)，實

施例1之化合物係以2隻為1群，活性物質係以3隻為1群，將實施例1之化合物及活性物質以3 mg/kg之投與量，投與至尾靜脈內。實施例1之化合物係於投與後30分鐘、1、3、5、8小時時穿刺尾靜脈而使其出血，活性物質係於投與後5分鐘、15分鐘、30分鐘、1、2、4、6、8小時時穿刺尾靜脈而使其出血，利用經肝素處理之吸管採集血液。將採集之血液放入取樣管中，於冰浴冷卻下保存後，以4°C、10,500 xg進行5分鐘之離心分離。準確採集10 µL所得之血漿，於分析之前保存於-20°C下。

### (3) 血漿中濃度測定法

實施例1之化合物及活性物質之血漿中濃度係使用液相層析質譜儀(LC-MS/MS: Waters, Quattro Ultima Pt)而測定，且利用內部標準法而定量。將鹽酸丙咪吡(SIGMA)以濃度成為0.1 µmol/L之方式溶解於乙腈及甲醇(1:1)之混合溶液中，而製備內部標準物質溶液(IS溶液)。使血漿融化後，於冰上進行冷卻之狀態下添加100 µL之IS溶液加以混合，以4°C、7800 xg進行10分鐘之離心分離(去蛋白)後，利用薄膜過濾器(Millipore: MultiScreen™)對上清液進行離心過濾，利用LC-MS/MS(Waters: Quattro Ultima Pt)分析濾液。於所得之層析圖中，利用分析軟體(Waters: MassLynx 4.0)對實施例1之化合物、活性物質化合物(實施例1化合物之母體化合物)及內部標準物質所對應之峰面積進行分析，且利用內部標準法算出血漿中所含之化合物之濃度。投與實施例1之化合物後之活性物質濃度係以分子



量比，即(實施例1之化合物分子量)/(活性物質分子量)之值加以修正。

利用1.中所記載之測定法，算出實施例1之化合物及活性物質之血漿中濃度。其結果如圖1所示，實施例1之化合物之血漿中濃度於投與後迅速降低，另一方面，活性物質之血漿中濃度於投與實施例1之化合物後迅速上升，顯示出與投與活性物質時類似之血漿中濃度推移。根據以上，暗示實施例1之化合物於小白鼠體內迅速轉變成活性物質。

## 2. 實施例2及3之化合物的小白鼠之藥物動態評價

### (1) 投與液之製備

實施例2及3之化合物係於含有10 mM鹽酸溶液(和光純藥工業)之5%葡萄糖(大塚製藥)中分別溶解至1 mg/mL、1.5 mg/mL，活性物質係於含有10 mM鹽酸溶液(和光純藥工業)之5%葡萄糖(大塚製藥)中溶解至0.5 mg/mL。

### (2) 投與、採血及血漿採集

使用7週大之雌性ICR系小白鼠(Japan Charles River)，以2隻為1群，將本發明化合物及活性物質分別以換算成活性物質當量為3 mg/kg之投與量投與至尾靜脈內。於投與後20分鐘、45分鐘、1.5、3、5、8小時時穿刺尾靜脈而使其出血，利用經肝素處理之吸管採集血液。將採集之血液放入取樣管中，於冰浴冷卻下保存後，以4°C、10,500 xg進行5分鐘之離心分離。準確採集5 µL所得之血漿，於分析之前保存於-20°C下。

### (3) 血漿中濃度測定法

實施例2、3之化合物及活性物質之血漿中濃度係使用液相層析質譜儀(LC-MS: Waters; ZQ mass detector)而測定，且利用內部標準法而定量。將鹽酸丙咪吡(SIGMA)以濃度成為1  $\mu\text{mol/L}$ 之方式溶解於乙腈與甲醇之混合溶液(9:1)中，而製備內部標準物質溶液(IS溶液)。使血漿融化後，於冰上進行冷卻之狀態下添加50  $\mu\text{L}$ 之IS溶液加以混合，以4 $^{\circ}\text{C}$ 、1607  $\times\text{g}$ 進行10分鐘之離心分離(去蛋白)，利用LC-MS(Waters: ZQ mass detector)分析上清液。於所得之層析圖中，利用分析軟體(Waters; MassLynx 4.0)對實施例2、3之化合物、活性物質化合物及內部標準物質所對應之峰面積進行分析，且利用內部標準法算出血漿中所含之化合物之濃度。

利用2.中所記載之測定法算出實施例2、3之化合物及活性物質之血漿中濃度。其結果如圖2所示，未檢測出實施例2及3之化合物。另一方面，活性物質之血漿中濃度於投與實施例2及3之化合物後迅速上升，顯示出與投與活性物質時類似之血漿中濃度推移。根據以上，暗示實施例2及3之化合物於小白鼠體內迅速轉變成活性物質。

#### [產業上之可利用性]

根據本發明，式(I)所表示之本發明化合物1)基於真菌之GPI生物合成抑制而抑制細胞壁表層蛋白質之表現，抑制細胞壁裝配，並且抑制真菌附著於細胞上，使病原體無法發揮病原性，藉此對感染之發病、進展、持續表現效果；

2)作為於物性尤其是對水之溶解性及在水溶液中之穩定性、與體內動態及安全性方面亦優異之真菌感染之預防或治療劑而極其有用。

**【圖式簡單說明】**

圖1係表示本發明之一實施態樣中，測定小白鼠之藥物動態評價法中所測定之實施例1之化合物及作為母體化合物之活性物質之血漿中濃度之結果的圖。

圖2係表示本發明之其他實施態樣中，測定小白鼠之藥物動態評價法中所測定之實施例2、3之化合物及作為母體化合物之活性物質之血漿中濃度之結果的圖。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98135851

C07D 413/64 (2006.01)

※申請日： 98.10.22

A61k 31/422 (2006.01)  
※IPC 分類： A61K 31/427 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

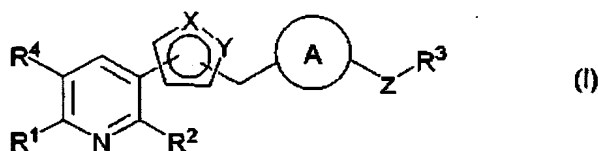
經雜環及 $\gamma$ -麩胺醯基胺基取代之吡啉衍生物與含有其之抗真菌劑

PYRIDINE DERIVATIVES SUBSTITUTED WITH HETEROCYCLIC  
RING AND  $\gamma$ -GLUTAMYLAMINO GROUP, AND ANTIFUNGAL  
AGENTS CONTAINING SAME

## 二、中文發明摘要：

本發明提供一種抗真菌劑，其具有優異之抗真菌作用，且於物性，尤其是對水之溶解性、及安全性方面亦優異。根據本發明，揭示下式(I)所表示之化合物或其鹽：

[化 1]

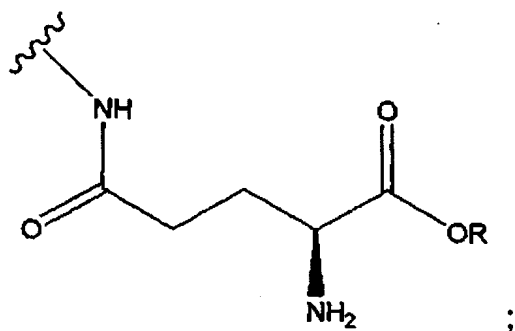


[式中，

$R^1$ 表示氫原子、鹵素原子、胺基、 $R^{11}$ -NH-( $R^{11}$ 表示 $C_{1-6}$ 烷基、羥基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、或 $C_{1-6}$ 烷氧羰基 $C_{1-6}$ 烷基)、 $R^{12}$ -(CO)-NH-( $R^{12}$ 表示 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基)、 $C_{1-6}$ 烷基、羥基 $C_{1-6}$ 烷基、氰基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基或 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^2$ 表示下式所表示之基團：

[化2]



X與Y中之一者表示氮原子，而另一者表示氮原子或氧原子；

環A表示可具有鹵素原子或1個或2個C<sub>1-6</sub>烷基之5員或6員雜芳環或苯環；

Z表示單鍵、亞甲基、伸乙基、氧原子、硫原子、-CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-NH-、-CH<sub>2</sub>NH-、-NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S-或-SCH<sub>2</sub>-；

R<sup>3</sup>表示氮原子、鹵素原子，或表示各可具有1個或2個選自取代基α之取代基的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、5員或6員雜芳基或5員或6員非芳香族雜環基；

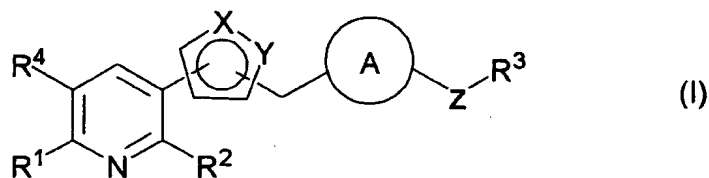
[取代基α]為鹵素原子、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷氧羰基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、及C<sub>2-6</sub>炔基；

R<sup>4</sup>表示氮原子或鹵素原子；且

R表示氮原子或可經二甲基胺基取代之C<sub>1-6</sub>烷基]。

## 三、英文發明摘要：

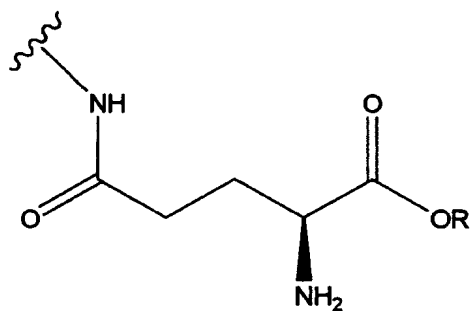
The present invention provides an antifungal agent which has excellent antifungal action, and which is also excellent in terms of its properties, and in particular its solubility in water and safety. The present invention discloses a compound represented by the following formula (I) or a salt thereof.



(wherein

$R^1$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, an amino group,  $R^{11}$ -NH- (wherein  $R^{11}$  represents a  $C_{1-6}$  alkyl group, a hydroxy  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{1-6}$  alkoxy  $C_{1-6}$  alkyl group, or a  $C_{1-6}$  alkoxy carbonyl  $C_{1-6}$  alkyl group),  $R^{12}$ -(CO)-NH- (wherein  $R^{12}$  represents a  $C_{1-6}$  alkyl group or a  $C_{1-6}$  alkoxy  $C_{1-6}$  alkyl group), a  $C_{1-6}$  alkyl group, a hydroxy  $C_{1-6}$  alkyl group, a cyano  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group, or a  $C_{1-6}$  alkoxy  $C_{1-6}$  alkyl group;

$R^2$  represents a group represented by the formula:



one of X and Y is a nitrogen atom, and the other is a nitrogen atom or an oxygen atom;

ring A represents a 5- or 6-member heteroaryl ring or benzene ring which may have 1 or 2 halogen atoms or  $C_1$  to  $C_6$  alkyl groups;

Z represents a single bond, a methylene group, an ethylene group, an oxygen atom, a sulfur atom,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{NHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ , or  $-\text{SCH}_2-$ ;

$\text{R}^3$  represents a hydrogen atom or a halogen atom, or represents a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group, a  $\text{C}_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $\text{C}_{6-10}$  aryl group, a 5- or 6-member heteroaryl group, or a 5- or 6-member non-aromatic heterocyclic group, each of which may have 1 or 2 substituents selected from substituent group  $\alpha$ ;

$\text{R}^4$  represents a hydrogen atom or a halogen atom; and

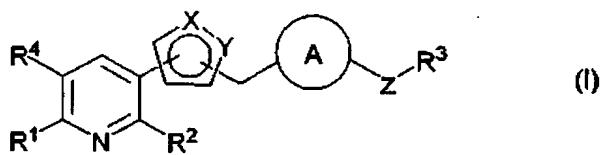
R represents a hydrogen atom, or represents a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group which may be substituted with a dimethylamino group,

[substituent group  $\alpha$ ]

a halogen atom, a cyano group, a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group, a  $\text{C}_{1-6}$  alkoxy group, a  $\text{C}_{1-6}$  alkoxy carbonyl group, a  $\text{C}_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $\text{C}_{2-6}$  alkenyl group and a  $\text{C}_{2-6}$  alkynyl group).

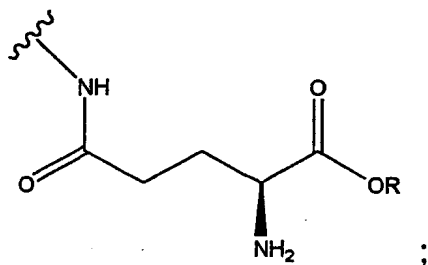
## 七、申請專利範圍：

1. 一種下式(I)所表示之化合物或其鹽：



其中 $R^1$ 表示氫原子、鹵素原子、胺基、 $R^{11}$ -NH-(其中 $R^{11}$ 表示 $C_1$ 至 $C_6$ 烷基、羥基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧羰基 $C_1$ - $C_6$ 烷基)、 $R^{12}$ -(CO)-NH-(其中 $R^{12}$ 表示 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基)、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、羥基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、氰基 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

$R^2$ 表示下式所表示之基團：



X與Y中之一者為氮原子，而另一者為氮原子或氧原子；

環A表示可具有鹵素原子或1或2個 $C_1$ - $C_6$ 烷基之5員或6員雜芳環或苯環；

Z表示單鍵、亞甲基、伸乙基、氧原子、硫原子、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 或 $-SCH_2-$ ；

$R^3$ 表示氫原子或鹵素原子，或表示各可具有1或2個選



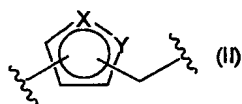
自取代基  $\alpha$  之取代基的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{6-10}$  芳基、5 員或 6 員雜芳基或 5 員或 6 員非芳香族雜環基；

[取代基  $\alpha$ ] 為鹵素原子、氟基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧羰基、 $C_{3-8}$  環烷基、 $C_{2-6}$  烯基及  $C_{2-6}$  炔基；

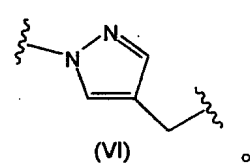
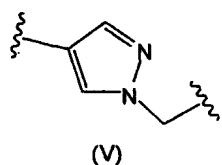
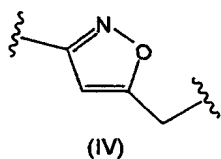
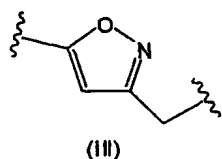
$R^4$  表示氫原子或鹵素原子；且

$R$  表示氫原子或可經二甲基胺基取代之  $C_{1-6}$  烷基。

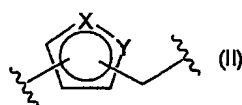
2. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中式 (II) 所表示之部分結構：



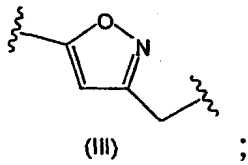
為選自以下之群的部分結構：



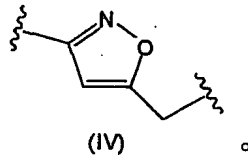
3. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中 X 與 Y 中之一者為氮原子，且另一者為氧原子。
4. 如請求項 3 之化合物或其鹽，其中該式 (II) 所表示之部分結構：



為選自下式 (III) 之部分結構：

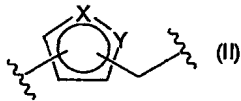


或為選自下式(IV)之部分結構：

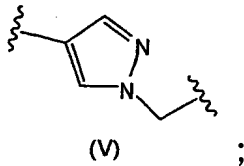


5. 如請求項1之化合物或其鹽，其中X與Y均為氮原子。

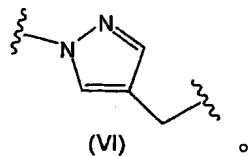
6. 如請求項5之化合物或其鹽，其中該式(II)所表示之部分結構：



為選自下式(V)之部分結構：



或為選自下式(VI)之部分結構：



7. 如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽，其中R表示氮原子、甲基、乙基或2-二甲基胺基乙基。

8. 如請求項7之化合物或其鹽，其中R<sup>1</sup>表示氮原子、胺基

或C<sub>1-6</sub>烷氧基C<sub>1-6</sub>烷基。

9. 如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽，其中R<sup>1</sup>表示胺基，且R表示氫原子、甲基、乙基或2-二甲基胺基乙基。
10. 如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽，其中R<sup>1</sup>表示胺基，且R表示甲基、乙基或2-二甲基胺基乙基。
11. 如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽，其中該環A表示吡啶環、苯環、咪喃環、噻吩環或吡咯環。
12. 如請求項11之化合物或其鹽，其中該環A表示吡啶環或苯環。
13. 如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽，其中Z表示氧原子、-CH<sub>2</sub>O-或-OCH<sub>2</sub>-。
14. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽。
15. 一種藥劑，其包含如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽。
16. 一種抗真菌劑，其包含如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽作為活性成分。
17. 一種預防及/或治療真菌感染之方法，其包含投與醫藥學上有效劑量之如請求項1至6中任一項之化合物或其鹽。

## 八、圖式：

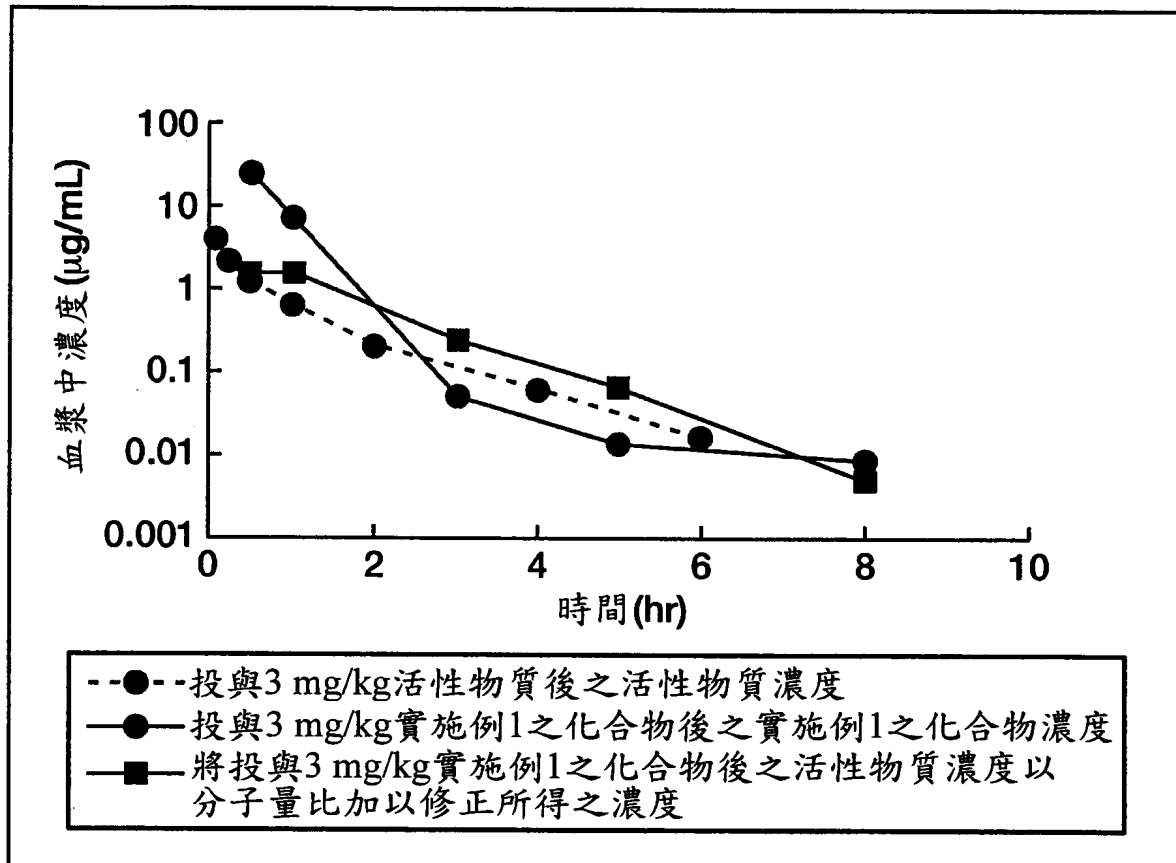


圖1

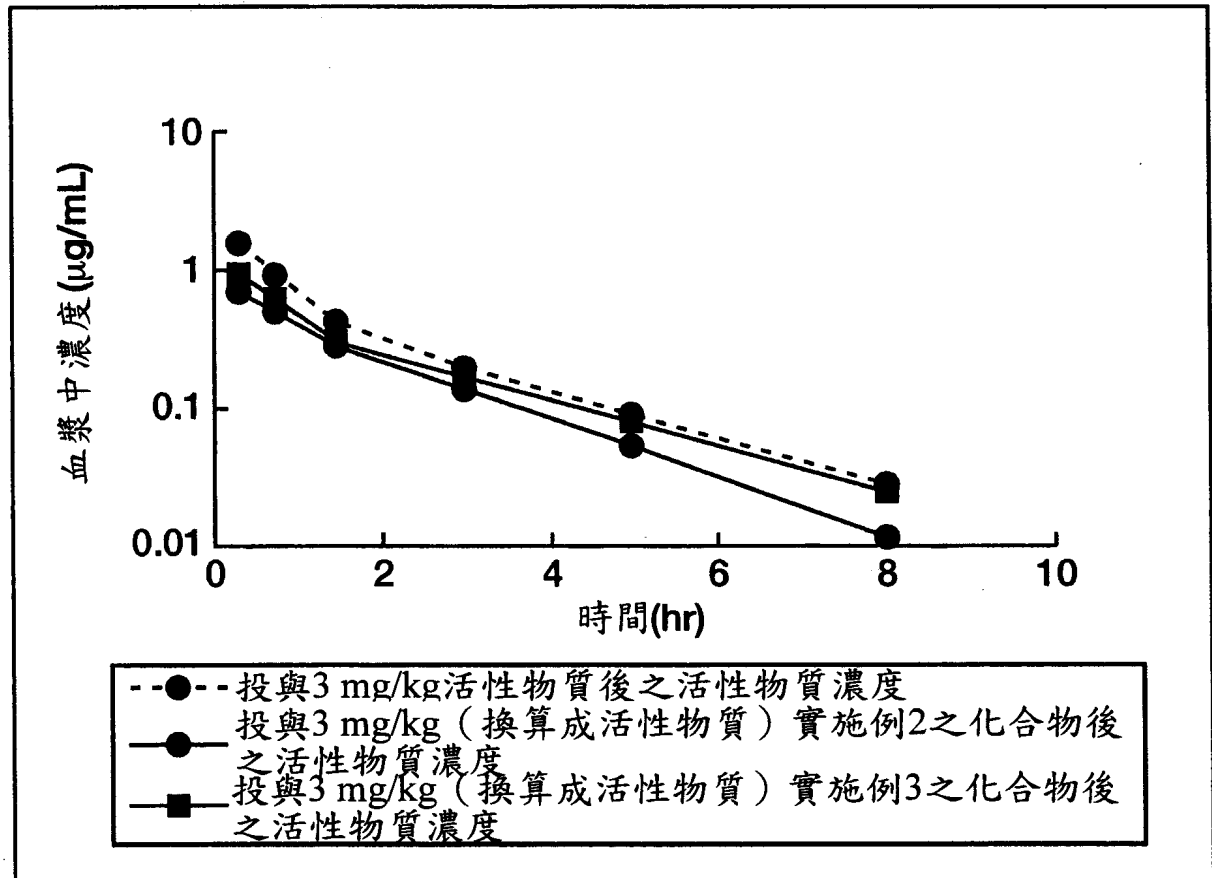


圖2

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( 1 ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

