



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105308023 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 03

(21) 申请号 201480018212. 0

代理人 杨宏军 牛蔚然

(22) 申请日 2014. 03. 28

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

2013-069363 2013. 03. 28 JP

2013-228489 2013. 11. 01 JP

*C07D 213/74*(2006. 01)

*A61K 31/4436*(2006. 01)

*A61K 31/444*(2006. 01)

*A61P 11/00*(2006. 01)

*A61P 43/00*(2006. 01)

*C07D 409/12*(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 09. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2014/059301 2014. 03. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/157672 JA 2014. 10. 02

(71) 申请人 宇部兴产株式会社

地址 日本山口县

(72) 发明人 柴川信彦 米田健治 胜部哲嗣

神田智子 伊藤幸治 山本喜代志

岩濑德明 牛山茂

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

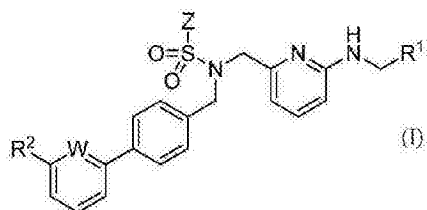
权利要求书2页 说明书53页

(54) 发明名称

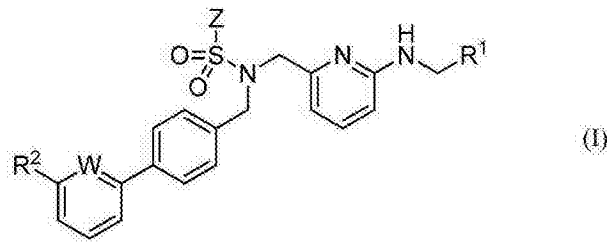
取代联芳基化合物

(57) 摘要

本发明提供下述通式 (I) 表示的取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐, 式 (I) 中, R<sup>1</sup>、W、R<sup>2</sup>及 Z 的定义如权利要求书及说明书中所述。本发明化合物具有优异的抑制肺成纤维细胞增殖的作用, 因此可用作针对间质性肺炎·肺纤维化的治疗药及/或预防药。



1. 通式 (I) 表示的取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐,



式 (I) 中,

R<sup>1</sup>表示可以被保护的羧基,

W 表示氮原子或 -CH=基,

R<sup>2</sup>表示乙氧基、1-丙烯基或 1-丙炔基,

Z 表示苯基、3-氟苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、噻吩-2-基或噻吩-3-基。

2. 如权利要求 1 所述的取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐,其中,R<sup>1</sup>表示羧基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基羰基。

3. 如权利要求 1 所述的取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐,其中,R<sup>1</sup>表示羧基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基或己氧基羰基。

4. 如权利要求 1 所述的取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐,其中,

R<sup>1</sup>表示羧基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基或己氧基羰基,

W 表示氮原子或 -CH=基,

R<sup>2</sup>表示 1-丙烯基或 1-丙炔基,

Z 表示苯基、3-氟苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、噻吩-2-基或噻吩-3-基。

5. 如权利要求 1 所述的取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐,所述取代联芳基化合物为:

(6-[[3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯、

(6-[[3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸、

(6-[[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯、

(6-[[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸、

(6-[[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯、

(6-[[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸、

{6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸、

{6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸己酯、

{6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸、

{6-[(苯磺酰基)(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸、

{6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(噻吩-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸、

(6-[[4-(6-乙氧基吡啶-2-基)苄基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸、

(6-[[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](噻吩-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯、

(6-[[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](噻吩-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸、

(6-[(苯磺酰基)[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基]氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯、

(6-[(苯磺酰基)[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基]氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸、

(6-[[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](噻吩-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯、

(6-[[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](噻吩-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸、

(6-[(3-氟苯磺酰基)[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基]氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸、或

(6-[[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸异丙酯。

6. 一种医药组合物,其含有权利要求1~5中任一项所述的取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐作为有效成分。

7. 如权利要求6所述的医药组合物,用于预防或治疗间质性肺炎及/或肺纤维化。

## 取代联芳基化合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及作为医药有用的新型取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐。更详细而言,本发明的取代联芳基化合物具有优异的抑制肺成纤维细胞增殖的作用,因此可用作针对间质性肺炎·肺纤维化的治疗药及/或预防药。

### 背景技术

[0002] 肺纤维化是以因胶原蛋白(其是由肺泡壁中增殖的成纤维细胞产生的)等胶原纤维束的形成而导致的间质肥厚为特征、以干咳、劳作时呼吸困难为主要症状的疾病。这种病态是从间质性肺炎进展而来的,大多数情况下,间质性肺炎可为其前阶段。间质性肺炎的预后不良,常常进展为肺纤维化。虽然可确定病因的间质性肺炎常因其病因的消除、甾体剂等抗炎剂的施予等而被治愈,但对于病因不明的特发性间质性肺炎,目前尚不存在根治疗法,对其的治疗仅限于在症状恶化时施予甾体剂、硫唑嘌呤(azathioprine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)等、在低氧血症发病时实施氧气疗法等的程度,若其进展为肺纤维化,则在从发病开始5年以内,约半数的肺纤维化患者会死亡。因此,在日本已被指定为特定疾病。

[0003] 另一方面,已知前列腺素 $E_2$ (以下,简记为 $PGE_2$ )作为花生四烯酸级联反应中的代谢产物而具有范围广泛的生理活性,对EP1、EP2、EP3及EP4这4个受体作为激动剂(agonist)发挥作用。近年来,有报道称,与 $PGE_2$ 所致的肺成纤维细胞增殖抑制、胶原蛋白产生抑制相关的受体为EP2受体(参见非专利文献1)。另外,还暗示与 $PGE_2$ 所致的肺泡上皮细胞的细胞凋亡抑制相关的受体也是EP2受体(参见非专利文献2)。因此,可以期待具有类 $PGE_2$ 的激动剂作用、尤其是具有EP2选择性激动剂作用的化合物成为间质性肺炎·肺纤维化的治疗药及/或预防药。

[0004] 在此之前,已公开了具有EP2激动剂作用的前列腺素类(prostanoid)化合物在对包括肺纤维化在内的呼吸器官疾病的预防及/或治疗方面有用(参见专利文献1~2)。另外,具有EP2激动剂作用的非前列腺素类化合物也是已知的(参见专利文献3~17),其中,在作为专利文献9、11~17中记载的化合物的医药用途而列举的各种疾病中,肺纤维化也包含在内。然而,上述专利文献9、11~17中,对显示该化合物在肺纤维化方面有用的具体的药理试验例完全没有记载。此外,在上述所有专利文献中,均完全没有记载关于本发明化合物涉及的、具有在特定部位被特定的取代基取代的联芳基作为部分结构的磺酰胺化合物的实施例。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:W02003/74483号公报

[0008] 专利文献2:W02006/043655号公报

[0009] 专利文献3:W098/28264号公报

[0010] 专利文献4:W099/19300号公报

- [0011] 专利文献 5 :W02004/078169 号公报  
 [0012] 专利文献 6 :W02008/015517 号公报  
 [0013] 专利文献 7 :W02005/080367 号公报  
 [0014] 专利文献 8 :W02007/017687 号公报  
 [0015] 专利文献 9 :W02009/113600 号公报  
 [0016] 专利文献 10 :W02010/113957 号公报  
 [0017] 专利文献 11 :W02011/030864 号公报  
 [0018] 专利文献 12 :W02011/030865 号公报  
 [0019] 专利文献 13 :W02011/030868 号公报  
 [0020] 专利文献 14 :W02011/030871 号公报  
 [0021] 专利文献 15 :W02011/030872 号公报  
 [0022] 专利文献 16 :W02011/030873 号公报  
 [0023] 专利文献 17 :W02011/078303 号公报  
 [0024] 非专利文献  
 [0025] 非专利文献 1 :American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 292, L405 (2007)  
 [0026] 非专利文献 2 :American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 45, 445 (2011)

### 发明内容

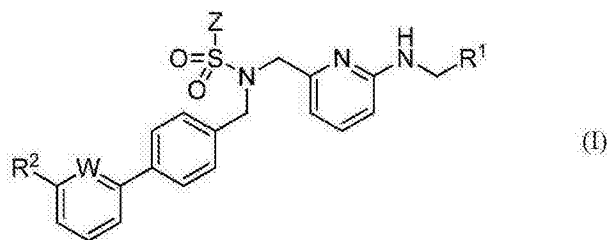
[0027] 本申请的发明人以开发出优异的间质性肺炎·肺纤维化的治疗药及/或预防药为目标,对具有 EP2 激动剂作用的各种磺酰胺化合物进行了锐意研究。结果发现,通过在具有联芳基的磺酰胺化合物的末端芳基的特定部位导入特定长度的特定取代基,抑制肺成纤维细胞增殖的作用被显著增强,因此作为尤其是间质性肺炎·肺纤维化的治疗药及/或预防药是有用的,从而完成了本发明。

[0028] 本发明提供具有优异的抑制肺成纤维细胞增殖的作用的、尤其是作为间质性肺炎·肺纤维化的治疗药及/或预防药有用的具有 EP2 激动剂作用的取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐。

[0029] 本发明提供以下方案。

[0030] (1) 通式 (I) 表示的取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐,

[0031]



[0032] (式 (I) 中,

[0033]  $R^1$  表示可以被保护的羧基,

[0034] W 表示氮原子或 -CH= 基,

- [0035] R<sup>2</sup>表示乙氧基、1-丙烯基或1-丙炔基，
- [0036] Z表示苯基、3-氟苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、噻吩-2-基或噻吩-3-基)。
- [0037] (2)如(1)所述的取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐，其中，通式(I)中，R<sup>1</sup>表示羧基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基羰基。
- [0038] (3)如(1)所述的取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐，其中，通式(I)中，R<sup>1</sup>表示羧基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基或己氧基羰基。
- [0039] (4)如(1)所述的取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐，其中，通式(I)中，
- [0040] R<sup>1</sup>表示羧基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基或己氧基羰基，
- [0041] W表示氮原子或-CH=基，
- [0042] R<sup>2</sup>表示1-丙烯基或1-丙炔基，
- [0043] Z表示苯基、3-氟苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、噻吩-2-基或噻吩-3-基。
- [0044] (5)如(1)所述的取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐，其中，通式(I)表示的取代联芳基化合物为：
- [0045] (6-{{3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲基}(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯、
- [0046] (6-{{3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲基}(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸、
- [0047] (6-{{3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基}(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯、
- [0048] (6-{{3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基}(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸、
- [0049] (6-{{3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基}(吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯、
- [0050] (6-{{3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基}(吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸、
- [0051] {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸、
- [0052] {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸己酯、
- [0053] {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸、
- [0054] {6-[(苯磺酰基)(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸、
- [0055] {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(噻吩-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸、
- [0056] (6-{{4-(6-乙氧基吡啶-2-基)苄基}(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸、
- [0057] (6-{{3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基}(噻吩-2-基磺酰基)氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯、

[0058] (6-{{3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基}(噻吩-2-基磺酰基)氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸、

[0059] (6-{{(苯磺酰基)[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基]氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯、

[0060] (6-{{(苯磺酰基)[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基]氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸、

[0061] (6-{{3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基}(噻吩-3-基磺酰基)氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯、

[0062] (6-{{3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基}(噻吩-3-基磺酰基)氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸、

[0063] (6-{{(3-氟苯磺酰基)[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基]氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸、或

[0064] (6-{{3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基}(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸异丙酯。

[0065] (6) 一种医药组合物,其含有(1)~(5)中任一项所述的取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐作为有效成分。

[0066] (7) 如(6)所述的医药组合物,用于预防或治疗间质性肺炎及/或肺纤维化。

[0067] 本发明的通式(I)表示的取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐具有EP2激动剂作用及优异的抑制肺成纤维细胞增殖的作用,因此可用作医药,尤其可用作间质性肺炎·肺纤维化的治疗药及/或预防药。

### 具体实施方式

[0068] 上述通式(I)表示的取代联芳基化合物中,以下给出各取代基的优选实施方式。

[0069] 通式(I)中的R<sup>1</sup>所表示的可以受保护的羧基,是指羧基或被保护基保护的羧基,作为这样的保护基,可举出酯型保护基。作为酯型保护基的部分结构的例子,可举出甲基、乙基、丙基、异丙基、1-乙基丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、3,3-二甲基丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基或十二烷基这样的C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基;苄基、苯乙基、苯基丙基、苯基丁基、苯基戊基、苯基己基、苯基庚基、苯基辛基、苯基壬基、苯基癸基、苯基十一烷基或苯基十二烷基这样的C<sub>7</sub>-C<sub>18</sub>芳烷基;乙酰氧基甲基、1-乙酰氧基乙基、1-乙酰氧基丙基、1-乙酰氧基丁基、丙酰氧基甲基、1-丙酰氧基乙基、丁酰氧基甲基、1-丁酰氧基乙基、特戊酰氧基甲基(pivaloyloxy methyl)、1-特戊酰氧基乙基、1-特戊酰氧基丙基或1-特戊酰氧基丁基这样的被C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烷酰氧基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;甲氧基羰基氧基甲基、1-甲氧基羰基氧基乙基、乙氧基羰基氧基甲基、1-乙氧基羰基氧基乙基、丙氧基羰基氧基甲基、1-丙氧基羰基氧基乙基、异丙氧基羰基氧基甲基、1-异丙氧基羰基氧基乙基、丁氧基羰基氧基甲基、1-丁氧基羰基氧基乙基、叔丁氧基羰基氧基甲基或1-叔丁氧基羰基氧基乙基这样的被(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)羰基氧基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;N,N-二甲基氨基羰基甲基或N,N-二乙基氨基羰基甲基这样的N,N-二烷基氨基羰基烷基;2-(N,N-二甲基氨基)乙基或2-(N,N-二乙基氨基)乙基这样的2-(N,N-二烷基氨基)乙基;2-(吗啉-4-基)乙基、

2- 哌啶基乙基或 2-(4- 甲基哌啶基) 乙基这样的被含有选自 N、O 及 S 中的 1 或 2 个杂原子的 5 元或 6 元的饱和杂单环取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;或 (5- 甲基 -2- 氧代 -1, 3- 二氧杂环戊烯 -4- 基) 甲基或 (5- 苯基 -2- 氧代 -1, 3- 二氧杂环戊烯 -4- 基) 甲基等可在生物体内容易地脱保护而转化为羧基的基团, 优选为 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、C<sub>7</sub>-C<sub>18</sub>芳烷基、被 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烷酰氧基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、被 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基) 羰基氧基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、N, N- 二甲基氨基羰基甲基、2-( 吗啉 -4- 基) 乙基、(5- 甲基 -2- 氧代 -1, 3- 二氧杂环戊烯 -4- 基) 甲基或 (5- 苯基 -2- 氧代 -1, 3- 二氧杂环戊烯 -4- 基) 甲基, 进一步优选为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 特别优选为乙基、异丙基或己基。

[0070] 因此, 本发明的通式 (I) 中, R<sup>1</sup> 优选为羧基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基羰基。在本发明的通式 (I) 的特定实施方式中, R<sup>1</sup> 为羧基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基或己氧基羰基。

[0071] 本发明的通式 (I) 中, W 为氮原子或 -CH=基。即, 本发明的通式 (I) 中, 包含 W 的芳香环为吡啶环或苯环。在本发明的通式 (I) 的特定实施方式中, W 为 -CH=基。在本发明的通式 (I) 的其他特定实施方式中, W 为氮原子。

[0072] 本发明的通式 (I) 中, R<sup>2</sup> 为乙氧基、1- 丙烯基或 1- 丙炔基。在本发明的通式 (I) 的特定实施方式中, R<sup>2</sup> 为乙氧基。在本发明的通式 (I) 的其他特定实施方式中, R<sup>2</sup> 为 1- 丙烯基或 1- 丙炔基。

[0073] 本发明的通式 (I) 中, Z 为苯基、3- 氟苯基、吡啶 -2- 基、吡啶 -3- 基、噻吩 -2- 基或噻吩 -3- 基。在本发明的通式 (I) 的特定实施方式中, Z 为苯基、3- 氟苯基、吡啶 -2- 基或吡啶 -3- 基, 优选为苯基或吡啶 -2- 基或吡啶 -3- 基。在本发明的通式 (I) 的其他特定实施方式中, Z 为噻吩 -2- 基或噻吩 -3- 基, 优选为噻吩 -2- 基。

[0074] 本发明的通式 (I) 表示的化合物存在几何异构体或内旋异构体 (rotational isomer) 时, 这些异构体也包含在本发明的范围内, 另外, 在存在质子互变异构性时, 这些互变异构体也包含在本发明的范围内。

[0075] 对于本发明的通式 (I) 表示的化合物, 根据需要, 可以依照常用方法转化为药理学上容许的盐, 也可以从反应混合物中直接分离得到盐。

[0076] 就本发明的通式 (I) 表示的化合物而言, 通过使用酸进行处理, 可转化为药理学上容许的酸加成盐。作为这样的盐, 例如可举出盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐或磷酸盐等无机酸盐; 或乙酸盐、三氟乙酸盐、苯甲酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、三氟甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、谷氨酸盐或天冬氨酸盐等有机酸盐等。

[0077] 就本发明的通式 (I) 表示的化合物而言, 在 R<sup>1</sup> 为羧基的情况下, 通过使用碱进行处理, 可转化为药理学上容许的碱性盐。作为这样的盐, 例如可举出钠盐、钾盐、钙盐或镁盐等金属盐; 铵盐等无机盐; 或三乙胺盐或胍盐等有机胺盐等。

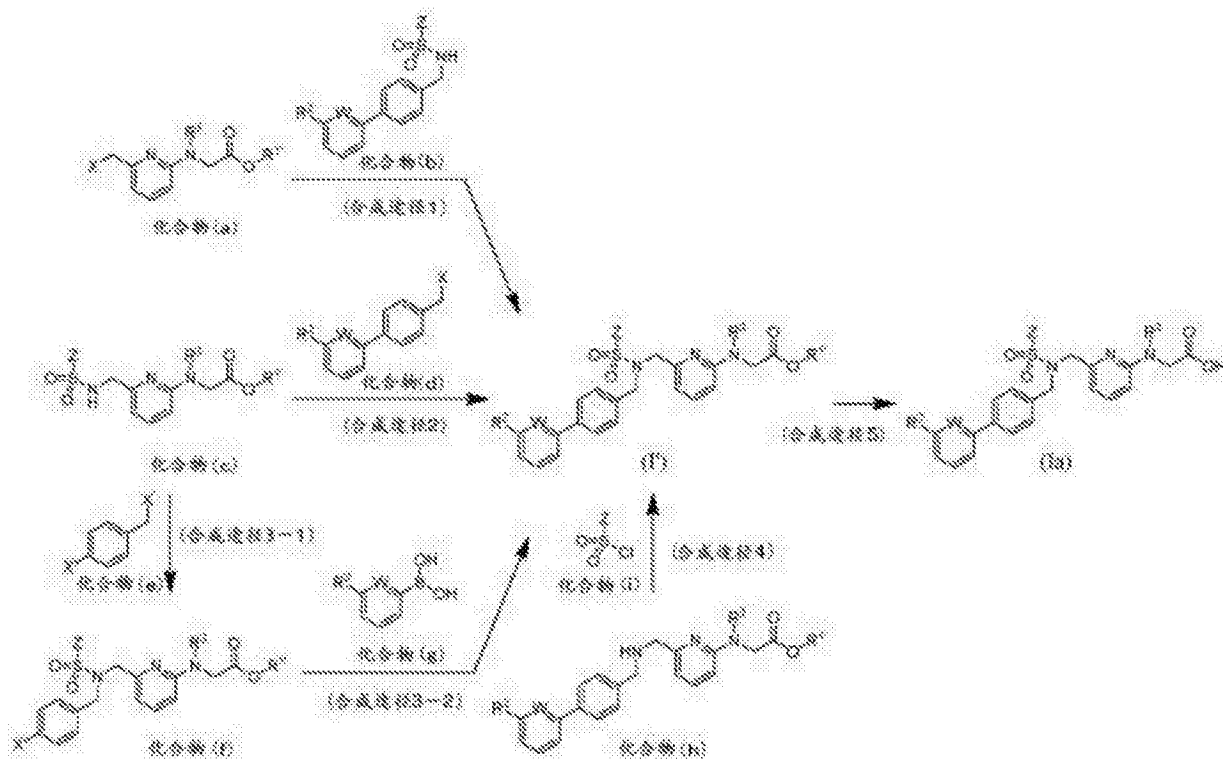
[0078] 就本发明的通式 (I) 表示的化合物而言, 在 R<sup>1</sup> 为被保护基保护的羧基的情况下, 在施予至生物体内时 (体内试验等中), 通过生物体内的生化反应 (例如酯酶等) 而被容易地水解, 可转化为 R<sup>1</sup> 为羧基的药理活性体。

[0079] 以下给出本发明化合物的代表性制造方法。需要说明的是, 关于本发明化合物各自的具体制造方法, 在下文所述的实施例中详细说明。

[0080] 化学式 2



[0081]



[0082] (式中,  $R^2$ 、 $W$  及  $Z$  表示与上文所述相同的含义,  $R^1$  表示羧基的保护基,  $R^3$  表示叔丁氧基羰基或氢原子,  $X$  表示羟基、氯、溴、碘、甲磺酰基氧基、苯磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基或三氟甲磺酰基氧基,  $X'$  表示氯、溴或碘。)

[0083] 就本发明的通式 (I) 表示的化合物而言, 通过合成途径 1~4 中任一种方法, 在  $R^1$  为羧基时, 可得到  $R^3$  为氢原子的化合物 (Ia), 另外, 在  $R^1$  为被保护基保护的羧基时, 可得到  $R^3$  为氢原子的化合物 (I')。

[0084] [合成途径 1]

[0085] 化合物 (a) 中的  $X$  为羟基时, 通过使化合物 (a) 和化合物 (b) 在惰性有机溶剂中、在偶氮化合物系缩合剂和磷试剂的存在下反应, 可得到化合物 (I')。

[0086] 作为所使用的惰性有机溶剂, 只要不阻碍反应且能一定程度地溶解原料物质, 则没有特别限定, 例如可举出苯、甲苯或二甲苯等芳香族烃类; 二乙醚、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷或 1,2-二甲氧基乙烷等醚类;  $N,N$ -二甲基甲酰胺、 $N,N$ -二甲基乙酰胺或  $N$ -甲基吡咯烷酮等酰胺类; 乙腈或丙腈等腈类; 乙酸甲酯、乙酸乙酯或乙酸异丙酯等酯类; 或它们的任意混合溶剂等, 优选为四氢呋喃、 $N,N$ -二甲基甲酰胺、乙腈或它们的混合溶剂。

[0087] 作为所使用的偶氮化合物系缩合剂, 例如可举出偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD)、偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD)、 $N,N,N',N'$ -四异丙基偶氮二甲酰胺 (TIPA)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (ADDP)、 $N,N,N',N'$ -四甲基偶氮二甲酰胺 (TMAD) 或 1,6-二甲基-1,5,7-六氢-1,4,6,7-四氮杂辛因-2,5-二酮 (DHTD, 1,6-dimethyl-1,5,7-hexahydro-1,4,6,7-tetrazocin-2,5-dione) 等, 优选为偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD) 或  $N,N,N',N'$ -四甲基偶氮二甲酰胺 (TMAD)。关于偶氮化合物系缩合剂的使用量, 相对于 1 摩尔化合物 (b) 而言, 通常为 0.9~10 倍摩尔量, 优选为 1~5 倍摩尔量。

[0088] 作为所使用的磷试剂, 例如可举出三甲基磷、三乙基磷、三正丁基磷或三苯基磷

等,优选为三正丁基膦或三苯基膦。关于膦化合物的使用量,相对于1摩尔化合物(b)而言,通常为0.9~10倍摩尔量,优选为1~5倍摩尔量。

[0089] 关于化合物(a)的使用量,相对于1摩尔化合物(b)而言,通常为0.8~2倍摩尔量,优选为0.9~1.5倍摩尔量。

[0090] 反应温度根据原料、溶剂等的种类、使用量等的不同而不同,但通常为-20℃~100℃,优选为-5℃~50℃。

[0091] 反应时间根据反应温度等的不同而不同,但通常为30分钟~48小时,优选为1小时~24小时。

[0092] 化合物(a)中的X为氯原子、溴原子、碘原子、甲磺酰基氧基、苯磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基或三氟甲磺酰基氧基时,通过使化合物(a)和化合物(b)在惰性有机溶剂中在碱的存在下反应,可得到化合物(I')。

[0093] 作为所使用的惰性溶剂,只要不阻碍反应且一定程度地融解原料物质,则没有特别限定,例如可举出四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷或1,2-二甲氧基乙烷等醚类;二氯甲烷、氯仿或1,2-二氯乙烷等卤化脂肪族烃类;乙腈或丙腈等腈类;甲酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸甲酯或乙酸乙酯等酯类;苯或甲苯等芳香族烃类;N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或N-甲基吡咯烷酮等酰胺类;二甲基亚砷等亚砷类;或它们的任意混合溶剂等,优选为四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷或1,2-二氯乙烷。

[0094] 作为所使用的碱,例如可举出氢化钠或氢化钾等碱金属氢化物;胺基锂、胺基钠、二异丙基胺基锂或双三甲基硅基胺基锂等碱金属胺化物;甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠或叔丁醇钾等碱金属醇盐;碳酸钠或碳酸钾等碱金属碳酸盐;或三乙胺、三丁胺、二异丙基乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶或4-二甲基氨基吡啶等胺类等,优选为氢化钠、碳酸钾、三乙胺或二异丙基乙胺。其中,使用的惰性溶剂为酯类、腈类或卤化脂肪族烃类时,碱优选为三乙胺或二异丙基乙胺。

[0095] 关于碱的使用量,相对于1摩尔化合物(b)而言,通常为1~5倍摩尔量,优选为1~2.5倍摩尔量。

[0096] 关于化合物(a)的使用量,相对于1摩尔化合物(b)而言,通常为0.5~3倍摩尔量,优选为0.5~1.5倍摩尔量。

[0097] 反应温度根据原料、溶剂等的种类、使用量等的不同而不同,但通常为-80℃~100℃,优选为0℃~80℃。

[0098] 反应时间根据反应温度等的不同而不同,但通常为10分钟~48小时,优选为1小时~24小时。

[0099] [合成途径2]

[0100] 化合物(d)中的X为羟基时,通过使化合物(c)和化合物(d)在惰性有机溶剂中、在偶氮化合物系缩合剂和膦试剂的存在下反应,可得到化合物(I')。本工序中,使用化合物(d)代替化合物(a),使用化合物(c)代替化合物(b),除此以外,依照上述[合成途径1]中化合物(a)中的X为羟基的情况进行。

[0101] 化合物(d)中的X为氯原子、溴原子、碘原子、甲磺酰基氧基、苯磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基或三氟甲磺酰基氧基时,通过使化合物(c)和化合物(d)在惰性有机溶剂中在碱的存在下反应,可得到化合物(I')。本工序中,使用化合物(d)代替化合物(a),使用

化合物 (c) 代替化合物 (b), 除此以外, 依照上述 [合成途径 1] 中化合物 (a) 中的 X 为氯原子、溴原子、碘原子、甲磺酰基氧基、苯磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基或三氟甲磺酰基氧基的情况进行。

[0102] [合成途径 3]

[0103] 合成途径 3-1 是使化合物 (c) 和化合物 (e) 在惰性有机溶剂中在碱的存在下反应从而得到化合物 (f) 的工序。本工序中, 使用化合物 (e) 代替化合物 (a), 使用化合物 (c) 代替化合物 (b), 除此以外, 依照上述 [合成途径 1] 中化合物 (a) 中的 X 为氯原子、溴原子、碘原子、甲磺酰基氧基、苯磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基或三氟甲磺酰基氧基的情况进行。

[0104] 合成途径 3-2 为, 使合成途径 3-1 中得到的化合物 (f) 和化合物 (g) 在惰性溶剂中在惰性气体气氛下、在碱或氟化物中的任一方和钯催化剂的存在下反应, 由此可得到化合物 (I')。

[0105] 作为所使用的惰性溶剂, 只要为不阻碍反应且一定程度地融解原料、催化剂及碱 (或氟化物) 的溶剂, 则没有特别限定, 例如可举出苯或甲苯等芳香族烃类; 四氢呋喃、1, 2-二甲氧基乙烷或 1, 4-二氧杂环己烷等醚类; 甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇等醇类; 乙酸甲酯或乙酸乙酯等酯类; N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺或 N-甲基吡咯烷酮等酰胺类; 二甲基亚砷等亚砷类; 乙腈等腈类; 水; 或它们的任意混合溶剂等, 优选为甲苯、甲苯-乙醇-水混合溶剂或甲苯-水混合溶剂。

[0106] 作为所使用的惰性气体, 例如可举出氮、氩或氙等。

[0107] 作为所使用的钯催化剂, 例如可举出钯-活性碳或钯黑等金属钯类; 四 (三苯基膦) 钯、双 (三苯基膦) 氯化钯、1, 1'-双 (二苯基膦基) 二茂铁氯化钯或三 (二亚苄基丙酮) 二钯等有机钯配合物; 或氯化钯或乙酸钯等钯盐类等, 优选为四 (三苯基膦) 钯或乙酸钯。关于作为催化剂的钯的使用量, 相对于 1 摩尔化合物 (f) 而言, 通常为 0.0001 ~ 1 倍摩尔量, 优选为 0.005 ~ 0.3 倍摩尔量。

[0108] 使用三 (二亚苄基丙酮) 二钯、氯化钯或乙酸钯作为催化剂时, 优选使有机膦化合物共存。作为所使用的有机膦化合物, 例如可举出三正丁基膦、三叔丁基膦、三环己基膦、丁基二-1-金刚烷基膦、三苯基膦、三 (邻甲苯基) 膦、2-二环己基膦基-2', 6'-二甲氧基联苯、1, 1'-双 (二苯基膦基) 二茂铁或 1, 2, 3, 4, 5-五苯基-1'-(二叔丁基膦基) 二茂铁等, 优选为三环己基膦、丁基二-1-金刚烷基膦、三苯基膦或 2-二环己基膦基-2', 6'-二甲氧基联苯。关于有机膦化合物的使用量, 相对于 1 摩尔钯而言, 通常为 1 ~ 5 倍摩尔量, 优选为 1.5 ~ 2.5 倍摩尔量。

[0109] 作为所使用的碱或氟化物, 例如可举出乙酸钠或乙酸钾等碱金属乙酸盐; 碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯等碱金属碳酸盐; 磷酸三钠或磷酸三钾等碱金属磷酸盐; 氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾等碱金属氢氧化物; 四甲基氢氧化铵、四乙基氢氧化铵或四丁基氢氧化铵等季铵氢氧化物; 或氟化铯、四甲基氟化铵、四乙基氟化铵或四丁基氟化铵等氟化物等, 优选为碳酸钠或磷酸三钾。关于碱或氟化物的使用量, 相对于 1 摩尔化合物 (f) 而言, 通常为 1 ~ 10 倍摩尔量, 优选为 1.5 ~ 5 倍摩尔量。

[0110] 关于化合物 (g) 的使用量, 相对于 1 摩尔化合物 (f) 而言, 通常为 1 ~ 3 倍摩尔量, 优选为 1 ~ 2 倍摩尔量。

[0111] 反应温度根据原料、溶剂等的种类、使用量等的不同而不同, 但通常为 0℃ ~

200℃, 优选为 50℃~150℃。

[0112] 反应时间根据反应温度等的不同而不同, 但通常为 10 分钟~120 小时, 优选为 1 小时~48 小时。

[0113] [合成途径 4]

[0114] 使化合物 (h) 和化合物 (i) 在惰性有机溶剂中、在碱的存在下或非存在下 (优选为存在下) 反应, 由此可得到化合物 (I')。

[0115] 作为所使用的惰性有机溶剂, 只要不阻碍反应且一定程度地融解原料物质, 则没有特别限定, 例如可举出苯、甲苯或二甲苯等芳香族烃类; 二氯甲烷、氯仿或 1, 2-二氯乙烷等卤化脂肪族烃类; 1, 4-二氧杂环己烷、四氢呋喃、二乙醚或 1, 2-二甲氧基乙烷等醚类; N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺或 N-甲基吡咯烷酮等酰胺类; 乙腈或丙腈等腈类; 或它们的任意混合溶剂等, 优选为二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、N, N-二甲基甲酰胺、乙腈或它们的混合溶剂。

[0116] 作为所使用的碱, 例如可举出三乙胺或二异丙基乙胺等有机碱; 或碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠或碳酸钾等无机碱等, 优选为三乙胺或二异丙基乙胺。关于碱的使用量, 相对于 1 摩尔化合物 (i) 而言, 通常为 0.9~20 倍摩尔量, 优选为 1~10 倍摩尔量。

[0117] 关于化合物 (h) 的使用量, 相对于 1 摩尔化合物 (i) 而言, 通常为 0.7~5 倍摩尔量, 优选为 0.8~1.5 倍摩尔量。

[0118] 反应温度根据原料、溶剂等的种类、使用量等的不同而不同, 但通常为 -20℃~100℃, 优选为 -5℃~50℃。

[0119] 反应时间根据反应温度等的不同而不同, 但通常为 1 分钟~36 小时, 优选为 1 小时~18 小时。

[0120] [合成途径 5]

[0121] 化合物 (I') 中的 R<sup>3</sup>为叔丁氧基羰基时, 通过对化合物 (I') 实施基于酸处理的脱保护, 可得到 R<sup>1</sup>为被酯型保护基保护的羧基的通式 (I) 表示的化合物。其中, 在化合物 (I') 中的 R<sup>1'</sup>为叔丁基、且 R<sup>3</sup>为叔丁氧基羰基时, 通过基于盐酸、三氟乙酸等的酸处理的脱保护, 可得到 R<sup>1</sup>为羧基的通式 (I) 表示的化合物。同样地, 在化合物 (I') 中的 R<sup>3</sup>为氢原子时, 通过对化合物 (I') 实施基于碱水解等的适当的脱保护, 可得到 R<sup>1</sup>为羧基的通式 (I) 表示的化合物。

[0122] 对于取代基 R<sup>2</sup>而言, 可以从开始时预先导入所期望的取代基, 另外, 也可以在通过上述方法制造基本骨架后, 采用氧化、还原、烷基化、酯化、酰胺化、脱水反应、脱保护反应、水解、偶合反应、环化反应及 / 或组合了上述反应的通用的合成方法, 导入所期望的取代基。

[0123] 本发明化合物的起始化合物已有市售, 或者可以通过本领域技术人员已知的制造方法来制造。对于本发明化合物的起始化合物及中间体化合物的制造方法, 将在下文所述的参考例中详细说明。

[0124] 各反应中生成的目标化合物, 可以依照常用方法从反应混合物中得到。例如, 将反应混合物适宜地中和, 另外, 在存在不溶物时, 通过过滤除去后, 添加不与水混和的乙酸乙酯等有机溶剂, 用水清洗后, 分离包含目标化合物的有机层, 使用无水硫酸镁或无水硫酸钠等干燥剂进行干燥后, 蒸馏除去溶剂从而得到。

[0125] 对于得到的目标化合物,必要的话,可以适宜组合常用方法、例如再结晶、再沉淀或通常惯用于有机化合物的分离纯化的方法(例如,使用硅胶、氧化铝等载体的吸附柱色谱法;离子交换色谱法;或基于硅胶或烷基化硅胶的正相·反相柱色谱法(优选高效液相色谱法)。)来进行分离、纯化。

[0126] 将本发明的通式(I)表示的化合物或其药理学上容许的盐用作医药时,可以以其本身(以原药粉末的形态)进行施用,或者可以以与适宜的药理学上容许的赋形剂、稀释剂等混合而制造的片剂、胶囊剂、散剂、糖浆剂、颗粒剂、细粒剂、丸剂、悬浮剂、乳剂、经皮吸收剂、栓剂、软膏剂、洗剂、气雾剂、粉末吸入剂或注射剂等制剂的形态、以经口或非经口(静脉内施予、肌肉内施予、腹腔内施予、经皮施予、经鼻施予、经呼吸道施予、经肺施予、皮内施予或皮下施予等)的方式进行施用。

[0127] 对于上述制剂,可使用赋形剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、乳化剂、稳定剂、矫味矫臭剂或稀释剂等添加剂通过公知的方法来制造。

[0128] 作为赋形剂,可举出例如有机系赋形剂或无机系赋形剂。作为有机系赋形剂,可举出例如乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇或山梨糖醇等糖衍生物;玉米淀粉、马铃薯淀粉、 $\alpha$ -淀粉或糊精等淀粉衍生物;结晶纤维素等纤维素衍生物;阿拉伯胶;葡聚糖;或普鲁兰多糖等。作为无机系赋形剂,可举出例如轻质硅酸酐;或硫酸钙等硫酸盐等。

[0129] 作为润滑剂,可举出例如硬脂酸;硬脂酸钙或硬脂酸镁等硬脂酸金属盐;滑石;胶体二氧化硅(colloidal silica);蜂蜡或鲸蜡等蜡类;硼酸;己二酸;硫酸钠等硫酸盐;二醇(glycol);富马酸;苯甲酸钠;D,L-亮氨酸;月桂基硫酸钠;硅酸酐或硅酸水合物等硅酸类;或上述赋形剂中的淀粉衍生物等。

[0130] 作为粘合剂,可举出例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇或上述赋形剂中所示的化合物等。

[0131] 作为崩解剂,可举出例如低取代度羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙或内部交联羧甲基纤维素钙等纤维素衍生物;交联聚乙烯吡咯烷酮;或羧甲基淀粉或羧甲基淀粉钠等经化学修饰的淀粉或纤维素衍生物等。

[0132] 作为乳化剂,可举出例如膨润土或硅酸镁铝(Veegum)等胶体性粘土;月桂基硫酸钠等阴离子表面活性剂;苯扎氯铵等阳离子表面活性剂;或聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯或蔗糖脂肪酸酯等非离子表面活性剂等。

[0133] 作为稳定剂,可举出例如对羟基苯甲酸甲酯(methylparaben)或对羟基苯甲酸丙酯等对羟基苯甲酸酯类;氯丁醇、苄醇或苯乙醇等醇类;苯扎氯铵;苯酚或甲酚等酚类;硫柳汞钠(thimerosal);乙酸酐;或山梨酸等。

[0134] 作为矫味矫臭剂,可举出例如糖精钠或阿斯巴甜等甜味剂;柠檬酸、苹果酸或酒石酸等酸味材料;或薄荷醇、柠檬提取物或橙子提取物等香料等。

[0135] 稀释剂是通常用作稀释剂的化合物,例如可举出乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、蔗糖、硫酸钙、羟丙基纤维素、微晶纤维素、水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甘油、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或它们的混合物等。

[0136] 此外,可以根据施予形态而使用适当的添加剂。例如,将本发明的通式(I)表示的化合物或其药理学上容许的盐制成气雾剂以用于经鼻施予或经呼吸道施予时,可以例如将二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷等含氯氟烃(CFC, chlorofluorocarbon)类、或

二氧化碳等制成喷射剂来使用。

[0137] 本发明的通式 (I) 表示的化合物或其药理学上容许的盐的施予量, 可根据患者的症状、年龄、体重等条件而改变, 在经口施予时, 可根据症状分别以每 1 次 0.001mg/Kg (优选为 0.01mg/Kg) 为下限、以每 1 次 20mg/Kg (优选为 10mg/Kg) 为上限每天对成人施予 1~6 次; 在非经口施予时, 可根据症状分别以每 1 次 0.0001mg/Kg (优选为 0.0005mg/Kg) 为下限、以每 1 次 10mg/Kg (优选为 5mg/Kg) 为上限每天对成人施予 1~6 次。

#### [0138] 实施例

[0139] 以下, 提供实施例、参考例及比较例、以及试验例来更详细地说明本发明, 但本发明的范围并不限于于此。

#### [0140] [ 实施例 1 ]

[0141] (6-[[3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯

[0142] 向 205mg (0.913mmol) 参考例 3-(b) 中得到的 3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲醇的 9.4mL 四氢呋喃溶液中加入 320mg (0.913mmol) 以与参考例 1-(g) 同样的方法得到的 {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸乙酯、570  $\mu$ L (2.31mmol) 三正丁基膦及 236mg (1.37mmol) 的 N, N, N', N'-四甲基偶氮二甲酰胺, 于室温下搅拌 5 小时。反应结束后, 向反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 2:3 (V/V)), 对包含目标物的组分进行减压浓缩, 由此得到 510mg 标题化合物的微黄色油状物。(定量性的)

[0143] 质谱 (FAB, m/z): 557 ( $M^+ + 1$ )。

[0144]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.62 (ddd,  $J = 4.7, 1.8, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (ddd,  $J = 7.8, 1.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (ddd,  $J = 7.8, 7.6, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.41-7.30 (m, 6H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.51 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.50-6.42 (m, 1H), 6.38-6.26 (m, 1H), 6.23 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 4.80 (s, 2H), 4.70 (t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 0.9H), 4.42 (s, 2H), 4.22 (q,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.96 (d,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 2H), 1.91 (dd,  $J = 6.3, 1.5\text{Hz}$ , 3H), 1.28 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H)。

#### [0145] [ 实施例 2 ]

[0146] (6-[[3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸

[0147] 向 220mg (0.395mmol) 实施例 1 中得到的 (6-[[3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯的 2.0mL 乙醇溶液中加入 1.98mL (1.98mmol) 1mol/L 的氢氧化钠水溶液, 于室温下搅拌 2.5 小时。反应结束后, 向反应溶液中添加水, 然后使用 1mol/L 的盐酸调节至 pH4.5。过滤取得析出的固体后, 进行减压干燥, 由此得到 146mg 标题化合物的白色固体。(收率为 70%)

[0148] 质谱 (FAB, m/z): 529 ( $M^+ + 1$ )。

[0149]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 8.64 (ddd,  $J = 4.8, 1.7, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (ddd,  $J = 7.7, 1.0, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.61-7.56 (m, 4H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.19 (dd,  $J = 8.3, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (brs, 0.8H), 6.52-6.47 (m, 1H), 6.44-6.37 (m, 1H), 6.33 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.28 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.74

(s, 2H), 4.24(s, 2H), 3.76(d, J = 4.0Hz, 2H), 1.87(dd, J = 6.2, 1.5Hz, 3H)。

[0150] [ 实施例 3]

[0151] (6-([3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基)吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯

[0152] 向 200mg(0.900mmol) 参考例 4-(b) 中得到的 3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醇的 4.0mL 四氢呋喃溶液中加入 315mg(0.900mmol) 以与参考例 1-(g) 同样的方法得到的 {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸乙酯、450  $\mu$ L(1.82mmol) 三正丁基膦及 310mg(1.80mmol) 的 N, N, N', N'-四甲基偶氮二甲酰胺, 于室温下搅拌 3 小时。反应结束后, 向反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 3:2  $\rightarrow$  2:3(V/V)), 对包含目标物的组分进行减压浓缩, 由此得到 483mg 标题化合物的白色泡状物。(收率为 97%)

[0153] 质谱 (FAB, m/z): 555(M<sup>+</sup>+1)。

[0154] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 8.62(ddd, J = 4.6, 1.7, 1.0Hz, 1H), 7.83(ddd, J = 7.7, 1.3, 1.0Hz, 1H), 7.75(ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.59-7.58(m, 1H), 7.47-7.43(m, 3H), 7.41-7.31(m, 5H), 7.23(dd, J = 8.2, 7.1Hz, 1H), 6.51(d, J = 7.1Hz, 1H), 6.23(d, J = 8.2Hz, 1H), 4.79(s, 2H), 4.70(t, J = 5.4Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 4.22(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.96(d, J = 5.4Hz, 2H), 2.08(s, 3H), 1.28(t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0155] [ 实施例 4]

[0156] (6-([3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基)吡啶-2-基氨基)乙酸

[0157] 向 476mg(0.858mmol) 实施例 3 中得到的 (6-([3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基)吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯的 3.0mL 乙醇溶液中加入 3.43mL(3.43mmol) 1mol/L 的氢氧化钠水溶液, 于室温下搅拌 5 小时。反应结束后, 向反应溶液中添加水, 使用 1mol/L 的盐酸调节至 pH4.5 后, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂: 二氯甲烷: 甲醇 = 15:1  $\rightarrow$  10:1(V/V)), 对包含目标物的组分进行减压浓缩, 由此得到 444mg 标题化合物的白色泡状物。(收率为 98%)

[0158] 质谱 (FAB, m/z): 527(M<sup>+</sup>+1)。

[0159] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 12.42(brs, 0.6H), 8.64(ddd, J = 4.7, 1.8, 1.0Hz, 1H), 7.95(ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8Hz, 1H), 7.80(ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0Hz, 1H), 7.63-7.56(m, 5H), 7.43(dd, J = 7.9, 7.9Hz, 1H), 7.38-7.36(m, 1H), 7.35-7.32(m, 2H), 7.19(dd, J = 8.4, 7.0Hz, 1H), 6.75(t, J = 5.9Hz, 1H), 6.34(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.28(d, J = 7.0Hz, 1H), 4.74(s, 2H), 4.24(s, 2H), 3.82(d, J = 5.9Hz, 2H), 2.07(s, 3H)。

[0160] [ 实施例 5]

[0161] (6-([3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基)吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯

[0162] 向 178mg(0.800mmol) 以与参考例 4-(b) 同样的方法得到的 3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醇的 4.0mL 四氢呋喃溶液中加入 280mg(0.800mmol) 以与参考例 2-(b) 同

样的方法得到的 {6-[(吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸乙酯、395  $\mu$ L (1.60mmol) 三正丁基膦及 276mg (1.60mmol) 的 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺,于室温下搅拌 3 小时。反应结束后,向反应溶液中加入水,用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=3:7 $\rightarrow$ 0:1(V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到 400mg 标题化合物的微黄色油状物。(收率为 90%)

[0163] 质谱 (ESI<sup>+</sup>, m/z): 555 (M<sup>+</sup>+1)。

[0164] <sup>1</sup>H-NMR 谱 值 (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 8.97 (dd, J = 2.3, 0.7Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.9, 1.7Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.7Hz, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.46 (d, J = 7.0Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.2Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.4Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.2Hz, 2H), 3.87 (d, J = 5.4Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0165] [ 实施例 6 ]

[0166] (6-[[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸

[0167] 向 395mg (0.712mmol) 实施例 5 中得到的 (6-[[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯的 3.0mL 乙醇溶液中加入 3.0mL (3.0mmol) 1mol/L 的氢氧化钠水溶液,于室温下搅拌 16 小时。反应结束后,向反应溶液中添加水,使用 1mol/L 的盐酸调节至 pH4.5 后,用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸钠干燥后,进行减压浓缩。向残余物中添加 10mL 甲基叔丁基醚及 0.5mL 甲醇,过滤取得经超声波处理而析出的固体后进行减压干燥,由此得到 340mg 标题化合物的白色固体。(收率为 91%)

[0168] 质谱 (ESI<sup>+</sup>, m/z): 527 (M<sup>+</sup>+1)。

[0169] <sup>1</sup>H-NMR 谱 值 (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 12.42 (brs, 0.6H), 8.83 (dd, J = 2.4, 0.6Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 4.8, 1.6Hz, 1H), 8.02 (ddd, J = 8.1, 2.4, 1.6Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 4H), 7.47 (ddd, J = 8.1, 4.8, 0.6Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.9, 7.9Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 8.3, 7.1Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.9Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.1Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.71 (d, J = 5.9Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

[0170] [ 实施例 7 ]

[0171] {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0172] 7-(a): (叔丁氧基羰基 {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯

[0173] 向 183mg (0.800mmol) 参考例 5 中得到的 3'-乙氧基联苯-4-基甲醇的 4.0mL 四氢呋喃溶液中加入 422mg (0.880mmol) 以与参考例 1-(f) 同样的方法得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯、395  $\mu$ L (1.60mmol) 三正丁基膦及 276mg (1.60mmol) 的 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺,于室温下搅拌 3 小时。反应结束后,向反应溶液中加入水,用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗



有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:甲苯:乙酸乙酯=8:1→6:1(V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到537mg标题化合物的白色泡状物。(收率为98%)

[0174] 质谱(FAB, m/z):689( $M^+$ +1)。

[0175]  $^1\text{H-NMR}$  谱值( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):8.60(ddd,  $J = 4.6, 1.8, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.82(ddd,  $J = 7.7, 1.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.77(ddd,  $J = 7.7, 7.6, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.65(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.48-7.26(m, 7H), 7.11(ddd,  $J = 7.9, 1.7, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.07(dd,  $J = 2.3, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 6.91(d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.88(ddd,  $J = 7.9, 2.3, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 4.74(s, 2H), 4.51(s, 2H), 4.46(s, 2H), 4.10(q,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 2H), 1.52(s, 9H), 1.45(t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.42(s, 9H)。

[0176] 7-(b): {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0177] 向525mg(0.762mmol)实施例7-(a)中得到的(叔丁氧基羰基{6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯的4.0mL 1,4-二氧杂环己烷溶液中加入3.2mL(19.2mmol)6mol/L的盐酸及0.8mL水,于70℃加热搅拌2小时。反应结束后,对反应溶液进行减压浓缩,然后加入水,使用1mol/L的氢氧化钠水溶液调节至pH4.4后,用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:二氯甲烷:甲醇=15:1→10:1(V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到369mg标题化合物的白色泡状物。(收率为91%)

[0178] 质谱(FAB, m/z):533( $M^+$ +1)。

[0179]  $^1\text{H-NMR}$  谱值( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm):12.41(brs, 0.4H), 8.64(ddd,  $J = 4.6, 1.8, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.95(ddd,  $J = 7.8, 7.8, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.80(ddd,  $J = 7.8, 1.0, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.59-7.56(m, 3H), 7.36(dd,  $J = 8.1, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.33-7.31(m, 2H), 7.20(dd,  $J = 8.2, 7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.18(ddd,  $J = 8.1, 1.8, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.14(dd,  $J = 2.3, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.92(ddd,  $J = 8.1, 2.3, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 6.75(t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 1H), 6.34(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.28(d,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H), 4.74(s, 2H), 4.24(s, 2H), 4.10(q,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.82(d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 1.35(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H)。

[0180] [实施例8]

[0181] {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸己酯

[0182] 向171mg(0.750mmol)参考例5中得到的3'-乙氧基联苯-4-基甲醇的4.0mL四氢呋喃溶液中加入305mg(0.750mmol)参考例6中得到的{6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸己酯、280 $\mu\text{L}$ (1.14mmol)三正丁基膦及196mg(1.14mmol)的N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺,于室温下搅拌16小时。反应结束后,向反应溶液中加入水,用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=3:2→2:3(V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到429mg标题化合物的无色油状物。(收率为93%)

[0183] 质谱(FAB, m/z):617( $M^+$ +1)。

[0184]  $^1\text{H-NMR}$  谱 值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.61 (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (ddd,  $J = 7.7, 1.1, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.38 (ddd,  $J = 7.7, 4.7, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.23 (dd,  $J = 8.4, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (ddd,  $J = 8.1, 1.8, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (dd,  $J = 2.4, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (ddd,  $J = 8.1, 2.4, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 6.51 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.23 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 4.79 (s, 2H), 4.70 (t,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 4.10 (q,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.96 (d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.45 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.34-1.25 (m, 6H), 0.87 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H)。

[0185] [ 实施例 9 ]

[0186] {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0187] 9-(a) : {叔丁氧基羰基 {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基}乙酸叔丁酯

[0188] 向 183mg (0.800mmol) 参考例 5 中得到的 3'-乙氧基联苯-4-基甲醇的 4.0mL 四氢呋喃溶液中加入 422mg (0.880mmol) 以与参考例 2-(a) 同样的方法得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯、395  $\mu\text{L}$  (1.60mmol) 三正丁基膦及 276mg (1.60mmol) 的 N, N', N' - 四甲基偶氮二甲酰胺, 于室温下搅拌 3 小时。反应结束后, 向反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 7:3  $\rightarrow$  1:1 (V/V)), 对包含目标物的组分进行减压浓缩, 由此得到 550mg 标题化合物的白色泡状物。(定量的)

[0189] 质谱 (FAB,  $m/z$ ): 689 ( $M^+ + 1$ )。

[0190]  $^1\text{H-NMR}$  谱 值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.96 (dd,  $J = 2.4, 0.7\text{Hz}$ , 1H), 8.71 (dd,  $J = 4.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (ddd,  $J = 7.9, 2.4, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.13 (ddd,  $J = 7.9, 1.9, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (dd,  $J = 2.3, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (ddd,  $J = 8.3, 2.3, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 4.62 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.10 (q,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 1.52 (s, 9H), 1.45 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.42 (s, 9H)。

[0191] 9-(b) : {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0192] 向 540mg (0.784mmol) 实施例 9-(a) 中得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯的 4.0mL 1,4-二氧杂环己烷溶液中加入 3.3mL (20mmol) 6mol/L 的盐酸及 1.0mL 水, 于 70 $^\circ\text{C}$  加热搅拌 2 小时。反应结束后, 对反应溶液进行减压浓缩, 然后加入水, 使用 1mol/L 的氢氧化钠水溶液调节至 pH4.4 后, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 二氯甲烷: 甲醇 = 15:1  $\rightarrow$  10:1 (V/V)), 对包含目标物的组分进行减压浓缩。向浓缩物中添加 2mL 乙酸乙酯及 8mL 正己烷, 过滤取得析出的固体后进行减压干燥, 由此得到 388mg 标题化合物的白色固体。(收率为 93%)

[0193] 质谱 (FAB,  $m/z$ ): 533 ( $M^+ + 1$ )。

[0194]  $^1\text{H-NMR}$  谱 值 (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.43 (brs, 0.4H), 8.83 (dd,  $J = 2.4, 0.7\text{Hz}$ , 1H), 8.72 (dd,  $J = 4.8, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (ddd,  $J = 8.0, 2.4, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.47 (ddd,  $J = 8.0, 4.8, 0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.24 (dd,  $J = 8.3, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (ddd,  $J = 7.8, 1.7, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (dd,  $J = 2.3, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (ddd,  $J = 8.2, 2.3, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 1H), 6.37 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.33 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.70 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.10 (q,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.71 (d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 1.36 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H)。

[0195] [ 实施例 10 ]

[0196] {6-[( 苯磺酰基 ) (3'-乙氧基联苯 -4- 基甲基 ) 氨基甲基 ] 吡啶 -2- 基氨基 } 乙酸

[0197] 10-(a) : {6-[( 苯磺酰基 ) (3'-乙氧基联苯 -4- 基甲基 ) 氨基甲基 ] 吡啶 -2- 基 } 叔丁氧基羰基氨基 ) 乙酸叔丁酯

[0198] 在冰冷却下向 350mg (0.639mmol) 参考例 7-(b) 中得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(3'-乙氧基联苯 -4- 基甲基 ) 氨基甲基 ] 吡啶 -2- 基 } 氨基 ) 乙酸叔丁酯的 1.8mL 二氯甲烷溶液中添加 178  $\mu\text{L}$  (1.28mmol) 三乙胺及 98  $\mu\text{L}$  (0.77mmol) 苯磺酰氯, 于室温下搅拌 1 小时。反应结束后, 对反应溶液实施硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1  $\rightarrow$  7: 3 (V/V)), 对包含目标物的组分进行减压浓缩, 由此得到 392mg 标题化合物的白色泡状物。(收率为 89%)

[0199] 质谱 (CI,  $m/z$ ): 688 ( $M^+ + 1$ )。

[0200]  $^1\text{H-NMR}$  谱 值 (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 7.77-7.73 (m, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.56-7.41 (m, 6H), 7.33 (dd,  $J = 7.9, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.11 (ddd,  $J = 7.7, 1.7, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (dd,  $J = 2.3, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (ddd,  $J = 7.9, 2.3, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.54 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.09 (q,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.51 (s, 9H), 1.44 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.41 (s, 9H)。

[0201] 10-(b) : {6-[( 苯磺酰基 ) (3'-乙氧基联苯 -4- 基甲基 ) 氨基甲基 ] 吡啶 -2- 基氨基 } 乙酸

[0202] 于室温下向 389mg (0.566mmol) 实施例 10-(a) 中得到的 ({6-[( 苯磺酰基 ) (3'-乙氧基联苯 -4- 基甲基 ) 氨基甲基 ] 吡啶 -2- 基 } 叔丁氧基羰基氨基 ) 乙酸叔丁酯的 5.8mL 二氯甲烷溶液中加入 5.8mL (76mmol) 三氟乙酸, 静置 3.5 小时。反应结束后, 对反应溶液进行减压浓缩, 然后加入水, 使用饱和碳酸氢钠水溶液及 1mol/L 的盐酸调节至 pH4.4 后, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸钠干燥后, 进行减压浓缩。向浓缩物中添加 3.9mL 二异丙基醚, 过滤取得析出的固体后进行减压干燥, 由此得到 293mg 标题化合物的白色固体。(收率为 97%)

[0203] 质谱 (FAB,  $m/z$ ): 532 ( $M^+ + 1$ )。

[0204]  $^1\text{H-NMR}$  谱 值 (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.41 (brs, 0.8H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.35 (dd,  $J = 7.8, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.23 (dd,  $J = 8.4, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (ddd,  $J = 7.8, 1.7, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (dd,  $J = 2.3, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (ddd,  $J = 7.8, 2.3, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 1H), 6.37 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.33 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.70 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.10 (q,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.71 (d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 1.36 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H)。

= 8.4Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.77 (d, J = 5.9Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.0Hz, 3H)。

[0205] [ 实施例 11]

[0206] {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(噻吩-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0207] 11-(a) : {叔丁氧基羰基 {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(噻吩-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基}乙酸叔丁酯

[0208] 在冰冷却下向 350mg (0.639mmol) 参考例 7-(b) 中得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯的 1.8mL 二氯甲烷溶液中添加 178  $\mu$ L (1.28mmol) 三乙胺及 141mg (0.772mmol) 2-噻吩磺酰氯的 0.3mL 二氯甲烷溶液, 于室温下搅拌 1.5 小时。反应结束后, 对反应溶液实施硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 9:1  $\rightarrow$  3:2 (V/V)), 对包含目标物的组分进行减压浓缩, 由此得到 376mg 标题化合物的白色泡状物。(收率为 85%)

[0209] 质谱 (CI, m/z) : 694 ( $M^+$ +1)。

[0210]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 7.70 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.54-7.42 (m, 5H), 7.33 (d, J = 8.0, 7.8Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.12 (ddd, J = 7.7, 1.7, 0.9Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.4, 1.7Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 5.1, 3.7Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.0, 2.4, 0.9Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.0Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)。

[0211] 11-(b) : {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(噻吩-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0212] 于室温下向 374mg (0.538mmol) 实施例 11-(a) 中得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(噻吩-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯的 5.6mL 二氯甲烷溶液中加入 5.6mL (73mmol) 三氟乙酸, 静置 3.5 小时。反应结束后, 对反应溶液进行减压浓缩, 然后加入水, 使用饱和碳酸氢钠水溶液及 1mol/L 的盐酸调节至 pH4.4 后, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸钠干燥后, 进行减压浓缩。向浓缩物中添加 3.7mL 甲基叔丁基醚, 过滤取得析出的固体后进行减压干燥, 由此得到 272mg 标题化合物的白色固体。(收率为 94%)

[0213] 质谱 (FAB, m/z) : 538 ( $M^+$ +1)。

[0214]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 12.42 (brs, 0.7H), 7.91 (dd, J = 5.1, 1.4Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 3.7, 1.4Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9, 7.8Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 7.8, 1.7, 0.9Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.3, 1.7Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 5.1, 3.7Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 7.9, 2.3, 0.9Hz, 1H), 6.79 (t, J = 5.8Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.83 (d, J = 5.8Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.0Hz, 3H)。

[0215] [ 实施例 12]

[0216] {6-[[4-(6-乙氧基吡啶-2-基)苄基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0217] 12-(a) : [叔丁氧基羰基 (6-[[4-(6-乙氧基吡啶-2-基) 苄基] (吡啶-2-基磺酰基) 氨基甲基] 吡啶-2-基) 氨基] 乙酸叔丁酯

[0218] 向 267mg (1.16mmol) 参考例 8 中得到的 4-(6-乙氧基吡啶-2-基) 苄基甲醇的 11mL 四氢呋喃溶液中加入 560mg (1.17mmol) 以与参考例 1-(f) 同样的方法得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(吡啶-2-基磺酰基) 氨基甲基] 吡啶-2-基} 氨基) 乙酸叔丁酯、724  $\mu$ L (2.90mmol) 三正丁基膦及 300mg (1.74mmol) 的 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺, 于室温下搅拌 1.5 小时。反应结束后, 向反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 3:1 (V/V)), 对包含目标物的组分进行减压浓缩, 由此得到 606mg 标题化合物的白色泡状物。(收率为 76%)

[0219] 质谱 (CI, m/z) : 690 ( $M^+ + 1$ )。

[0220]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 8.60 (ddd,  $J = 4.7, 1.8, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.82 (ddd,  $J = 7.7, 1.3, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (ddd,  $J = 7.7, 7.5, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (dd,  $J = 8.2, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (dd,  $J = 8.3, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (ddd,  $J = 7.5, 4.7, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.28 (dd,  $J = 7.5, 0.6\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.66 (dd,  $J = 8.3, 0.6\text{Hz}$ , 1H), 4.76 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.48 (q,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.46 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.42 (s, 9H)。

[0221] 12-(b) : (6-[[4-(6-乙氧基吡啶-2-基) 苄基] (吡啶-2-基磺酰基) 氨基甲基] 吡啶-2-基氨基) 乙酸

[0222] 于室温下向 590mg (0.855mmol) 实施例 12-(a) 中得到的 [叔丁氧基羰基 (6-[[4-(6-乙氧基吡啶-2-基) 苄基] (吡啶-2-基磺酰基) 氨基甲基] 吡啶-2-基) 氨基] 乙酸叔丁酯的 8.6mL 二氯甲烷溶液中加入 8.6mL (112mmol) 三氟乙酸, 于室温下搅拌 6 小时。反应结束后, 对反应溶液进行减压浓缩, 然后加入水, 使用 2mol/L 的氢氧化钠水溶液及稀盐酸调节至 pH4.5 后, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩, 由此得到 357mg 标题化合物的白色泡状物。(收率为 78%)

[0223] 质谱 (FAB, m/z) : 534 ( $M^+ + 1$ )。

[0224]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 12.59 (brs, 0.5H), 8.67 (d,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 1H), 8.01-7.95 (m, 3H), 7.85 (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (dd,  $J = 8.4, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (dd,  $J = 7.2, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 6.75 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.42 (q,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.33 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.37 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H)。

[0225] [ 实施例 13]

[0226] (6-[[3'-(1-丙炔基) 联苯-4-基甲基] (噻吩-2-基磺酰基) 氨基甲基] 吡啶-2-基氨基) 乙酸乙酯

[0227] 向 533mg (1.50mmol) 参考例 9-(b) 中得到的 {6-[(噻吩-2-基磺酰基) 氨基甲基] 吡啶-2-基氨基} 乙酸乙酯的 8.0mL 四氢呋喃溶液中加入 333mg (1.50mmol) 以与参考例 13 同样的方法得到的 3'-(1-丙炔基) 联苯-4-基甲醇、740  $\mu$ L (3.00mmol) 三正丁基膦及 517mg (3.00mmol) 的 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺, 于室温下搅拌 7 小时。反应结束后, 向反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用

无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=1:0→1:1(V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到806mg标题化合物的无色油状物。(收率为96%)

[0228] 质谱(CI, m/z):560(M<sup>+</sup>+1)。

[0229] <sup>1</sup>H-NMR 谱 值(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):7.60-7.59(m, 1H), 7.51(dd, J = 5.0, 1.3Hz, 1H), 7.48-7.43(m, 4H), 7.36-7.27(m, 5H), 7.01(dd, J = 5.0, 3.8Hz, 1H), 6.54(d, J = 6.9Hz, 1H), 6.29(d, J = 8.0Hz, 1H), 4.78(t, J = 5.4Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 4.33(s, 2H), 4.21(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.99(d, J = 5.4Hz, 2H), 2.07(s, 3H), 1.27(t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0230] [ 实施例 14 ]

[0231] (6-([3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](噻吩-2-基磺酰基)氨基甲基)吡啶-2-基氨基)乙酸

[0232] 向800mg(1.43mmol)实施例13中得到的(6-([3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](噻吩-2-基磺酰基)氨基甲基)吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯的6.0mL乙醇溶液中加入6.0mL(6.0mmol)1mol/L的氢氧化钠水溶液,于室温下搅拌4小时。反应结束后,向反应溶液中添加水,使用1mol/L的盐酸调节至pH4.5后,用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸钠干燥后,进行减压浓缩。将浓缩物溶解在10mL乙酸乙酯中,于50℃下添加10mL正己烷后,历经1.5小时搅拌至室温。过滤取得析出的固体后进行减压干燥,由此得到620mg标题化合物的白色固体。(收率为82%)

[0233] 质谱(ESI<sup>+</sup>, m/z):532(M<sup>+</sup>+1)。

[0234] <sup>1</sup>H-NMR 谱 值(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm):12.39(brs, 0.9H), 7.91(dd, J = 5.0, 1.3Hz, 1H), 7.64-7.59(m, 4H), 7.54(dd, J = 3.8, 1.3Hz, 1H), 7.43(dd, J = 7.7, 7.7Hz, 1H), 7.38-7.32(m, 3H), 7.26(dd, J = 8.3, 7.2Hz, 1H), 7.13(dd, J = 5.0, 3.8Hz, 1H), 6.80(t, J = 5.8Hz, 1H), 6.41(d, J = 8.3Hz, 1H), 6.35(d, J = 7.2Hz, 1H), 4.59(s, 2H), 4.18(s, 2H), 3.84(d, J = 5.8Hz, 2H), 2.07(s, 3H)。

[0235] [ 实施例 15 ]

[0236] (6-((苯磺酰基)[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基]氨基甲基)吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯

[0237] 向524mg(1.50mmol)参考例10-(b)中得到的{6-[(苯磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸乙酯的8.0mL四氢呋喃溶液中加入333mg(1.50mmol)以与参考例13同样的方法得到的3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醇、740μL(3.00mmol)三正丁基膦及517mg(3.00mmol)的N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺,于室温下搅拌2小时。反应结束后,向反应溶液中加入水,用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=3:1→1:1(V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到809mg标题化合物的无色油状物。(收率为97%)

[0238] 质谱(CI, m/z):554(M<sup>+</sup>+1)。

[0239] <sup>1</sup>H-NMR 谱 值(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):7.78-7.75(m, 2H), 7.59-7.58(m, 1H), 7.53-7.40(m, 6H), 7.37-7.25(m, 5H), 6.48(d, J = 7.0Hz, 1H), 6.27(d, J = 8.0Hz, 1H), 4.74(t, J = 5.2Hz, 1H), 4.58(s, 2H), 4.32(s, 2H), 4.21(q, J = 7.2Hz, 2H), 3.90(d, J =

5. 2Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0240] [ 实施例 16]

[0241] (6-((苯磺酰基)[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基]氨基甲基)吡啶-2-基氨基)乙酸

[0242] 向 804mg (1.45mmol) 实施例 15 中得到的 (6-((苯磺酰基)[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基]氨基甲基)吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯的 6.0mL 乙醇溶液中加入 6.0mL (6.0mmol) 1mol/L 的氢氧化钠水溶液, 于室温下搅拌 4 小时。反应结束后, 向反应溶液中添加水, 使用 1mol/L 的盐酸调节至 pH4.5 后, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸钠干燥后, 进行减压浓缩。将浓缩物溶解在 10mL 乙酸乙酯中, 于 50°C 下添加 10mL 正己烷后, 历经 2 小时搅拌至室温。过滤取得析出的固体后进行减压干燥, 由此得到 724mg 标题化合物的白色固体。(收率为 95%)

[0243] 质谱 (ESI<sup>+</sup>, m/z) :526 (M<sup>+</sup>+1)。

[0244] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) :12.40 (brs, 0.6H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 5H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 7.7, 7.7Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.3, 7.2Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.6Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.77 (d, J = 5.6Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

[0245] [ 实施例 17]

[0246] (6-([3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](噻吩-3-基磺酰基)氨基甲基)吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯

[0247] 向 284mg (0.800mmol) 参考例 11-(b) 中得到的 {6-[(噻吩-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基} 乙酸乙酯的 4.0mL 四氢呋喃溶液中加入 178mg (0.800mmol) 以与参考例 13 同样的方法得到的 3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醇、395 μL (1.60mmol) 三正丁基膦及 276mg (1.60mmol) 的 N, N, N', N' - 四甲基偶氮二甲酰胺, 于室温下搅拌 3 小时。反应结束后, 向反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 4:1 → 1:1 (V/V)), 对包含目标物的组分进行减压浓缩, 由此得到 432mg 标题化合物的无色膏状物。(收率为 97%)

[0248] 质谱 (CI, m/z) :560 (M<sup>+</sup>+1)。

[0249] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :7.80 (dd, J = 3.1, 1.3Hz, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 6H), 7.17 (dd, J = 5.1, 1.3Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.80 (t, J = 5.4Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2Hz, 2H), 3.99 (d, J = 5.4Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0250] [ 实施例 18]

[0251] (6-([3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](噻吩-3-基磺酰基)氨基甲基)吡啶-2-基氨基)乙酸

[0252] 向 426mg (0.762mmol) 实施例 17 中得到的 (6-([3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](噻吩-3-基磺酰基)氨基甲基)吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯的 3.5mL 乙醇溶液中加入 3.5mL (3.5mmol) 1mol/L 的氢氧化钠水溶液, 于室温下搅拌 16 小时。反应结束后, 向反应溶液中添加水, 使用 1mol/L 的盐酸调节至 pH4.4 后, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化

钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸钠干燥后,进行减压浓缩。向浓缩物中添加 5mL 乙酸乙酯及 5mL 正己烷,加热至 50℃,然后历经 2 小时搅拌至室温。过滤取得析出的固体后进行减压干燥,由此得到 390mg 标题化合物的白色固体。(收率为 96%)

[0253] 质谱 (CI, m/z) :532 ( $M^+ + 1$ )。

[0254]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) :12.46 (brs, 0.6H), 8.14 (dd,  $J = 3.0, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (dd,  $J = 5.1, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 7.64-7.59 (m, 4H), 7.45-7.24 (m, 6H), 6.81 (t,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.40 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.33 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.58 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.84 (d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 2.07 (s, 3H)。

[0255] [ 实施例 19 ]

[0256] (6-{(3-氟苯磺酰基)[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基]氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸

[0257] 19-(a) :[叔丁氧基羰基(6-{(3-氟苯磺酰基)[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基]氨基甲基}吡啶-2-基)氨基]乙酸叔丁酯

[0258] 在冰冷却下向 542mg (1.00mmol) 参考例 12-(c) 中得到的 [叔丁氧基羰基(6-{(3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基]氨基甲基}吡啶-2-基)氨基]乙酸叔丁酯的 3.5mL 二氯甲烷溶液中添加 280  $\mu\text{L}$  (2.01mmol) 三乙胺及 150  $\mu\text{L}$  (1.13mmol) 的 3-氟苯磺酰氯,于室温下搅拌 2 小时。反应结束后,向反应溶液中加入水,用二氯甲烷进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=9:1  $\rightarrow$  7:3 (V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到 673mg 标题化合物的白色泡状物。(收率为 96%)

[0259] 质谱 (CI, m/z) :700 ( $M^+ + 1$ )。

[0260]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) :7.70 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.53-7.32 (m, 9H), 7.27-7.19 (m, 3H), 6.87 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 4.57 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

[0261] 19-(b) :(6-{(3-氟苯磺酰基)[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基]氨基甲基}吡啶-2-基氨基)乙酸

[0262] 向 595mg (0.850mmol) 实施例 19-(a) 中得到的 [叔丁氧基羰基(6-{(3-氟苯磺酰基)[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基]氨基甲基}吡啶-2-基)氨基]乙酸叔丁酯的 5.0mL 四氢呋喃溶液中加入 5.0mL (20mmol) 4mol/L 的盐酸,于 70℃ 加热搅拌 5 小时。反应结束后,使用 1mol/L 的氢氧化钠水溶液调节至 pH4.5 后,用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸钠干燥后,进行减压浓缩。向浓缩物中添加 10mL 乙酸乙酯及 5mL 正己烷,加热至 50℃,然后历经 2 小时搅拌至室温。过滤取得析出的固体后进行减压干燥,由此得到 429mg 标题化合物的白色固体。(收率为 93%)

[0263] 质谱 (ESI<sup>+</sup>, m/z) :544 ( $M^+ + 1$ )。

[0264]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) :12.41 (brs, 0.9H), 7.65-7.60 (m, 4H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 6H), 7.25 (dd,  $J = 8.3, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (t,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 1H), 6.38 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.32 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.67 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.74 (d,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 2H), 2.07 (s, 3H)。

[0265] [ 实施例 20 ]



[0266] (6-[(3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基)吡啶-2-基氨基)乙酸异丙酯

[0267] 向 1.05g(2.88mmol) 参考例 14 中得到的 {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基} 乙酸异丙酯的 15.0mL 四氢呋喃溶液中加入 640mg(2.88mmol) 以与参考例 13 同样的方法得到的 3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醇、1.42mL(5.76mmol) 三正丁基膦及 992mg(5.76mmol) 的 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺,于室温下搅拌 3 小时。反应结束后,向反应溶液中加入水,用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=3:2→2:3(V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到 1.59g 标题化合物的无色膏状物。(收率为 97%)

[0268] 质谱 (CI, m/z) :569(M<sup>+</sup>+1)。

[0269] <sup>1</sup>H-NMR 谱 值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :8.62(ddd, J = 4.7, 1.7, 1.0Hz, 1H), 7.83(ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0Hz, 1H), 7.76(ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.60-7.58(m, 1H), 7.47-7.43(m, 3H), 7.38(ddd, J = 7.7, 4.7, 1.0Hz, 1H), 7.36-7.32(m, 4H), 7.23(dd, J = 8.2, 7.3Hz, 1H), 6.50(d, J = 7.3Hz, 1H), 6.22(d, J = 8.2Hz, 1H), 5.09(sep, J = 6.3Hz, 1H), 4.79(s, 2H), 4.70(t, J = 5.3Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 3.92(d, J = 5.3Hz, 2H), 2.08(s, 3H), 1.26(d, J = 6.3Hz, 6H)。

[0270] 实施例中使用的化合物如下所述进行合成。

[0271] [参考例 1]

[0272] {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基} 乙酸乙酯

[0273] 1-(a) :[叔丁氧基羰基(6-乙氧基羰基吡啶-2-基)氨基] 乙酸叔丁酯

[0274] 在氩气氛中,在冰冷却下,历经 20 分钟向 15.7g(0.360mol) 氢化钠(矿物油 55 重量%分散物)的 362mL N,N-二甲基甲酰胺溶液中滴加 81.2g(0.305mol)6-叔丁氧基羰基氨基吡啶-2-甲酸乙酯(参见 W02006/074884 号公报)的 300mL N,N-二甲基甲酰胺溶液,于室温下搅拌 1 小时。然后,在冰冷却下历经 10 分钟滴加 54.0mL(0.366mol) 溴乙酸叔丁酯,再于室温下搅拌 1 小时。反应结束后,向反应溶液中加入将 1.77g(33.0mmol) 氯化铵溶解在 300mL 水中而得的水溶液,用甲苯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=9:1→4:1(V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到 108g 标题化合物的淡黄色油状物。(收率为 93%)

[0275] 质谱 (CI, m/z) :381(M<sup>+</sup>+1)。

[0276] <sup>1</sup>H-NMR 谱 值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :8.04(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.81(dd, J = 7.6, 1.5Hz, 1H), 7.76(dd, J = 7.8, 7.6Hz, 1H), 4.67(s, 2H), 4.40(q, J = 7.1Hz, 2H), 1.52(s, 9H), 1.45(s, 9H), 1.40(t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0277] 1-(b) :[叔丁氧基羰基(6-羟基甲基吡啶-2-基)氨基] 乙酸叔丁酯

[0278] 在冰冷却下,历经 20 分钟向 98.8g(0.260mol) 参考例 1-(a) 中得到的 [叔丁氧基羰基(6-乙氧基羰基吡啶-2-基)氨基] 乙酸叔丁酯的 195mL 乙醇溶液中滴加 34.6g(0.312mol) 氯化钙的 195mL 乙醇溶液。滴加结束后,于 35℃ 以下的温度下历经 20 分钟滴加 3mol/L 的硼氢化钠/四乙二醇二甲醚溶液 105mL(0.315mol),再于室温下搅拌 15 分

钟。反应结束后,在冰冷却下历经 10 分钟将反应溶液滴加至乙酸 17.8mL 及水 195mL 的混合溶液中,于室温下搅拌 1 小时。然后,加入 315mL 水,用甲苯进行萃取。依次使用饱和碳酸氢钠水溶液、水及饱和氯化钠水溶液清洗有机层,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=4:1→3:2(V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到 81.1g 标题化合物的淡黄色油状物。(收率为 92%)

[0279] 质谱 (CI, m/z): 339 ( $M^+ + 1$ )。

[0280]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.74 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (dd,  $J = 8.2, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 4.68-4.65 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.39 (t,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 1.54 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

[0281] 1-(c): [叔丁氧基羰基 (6-甲酰基吡啶-2-基) 氨基] 乙酸叔丁酯

[0282] 在氩气氛中,在冰冷却下,历经 20 分钟向 12.9g (30.4mmol) 戴斯-马丁试剂的 130mL 二氯甲烷溶液中滴加 10.0g (29.6mmol) 参考例 1-(b) 中得到的 [叔丁氧基羰基 (6-羟基甲基吡啶-2-基) 氨基] 乙酸叔丁酯的 50mL 二氯甲烷溶液。滴加结束后,于室温下搅拌 2 小时。反应结束后,向反应溶液中加入 305mL 的 0.1 重量% 硫代硫酸钠水溶液,用二氯甲烷进行萃取。依次使用 0.5mol/L 的氢氧化钠水溶液及饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩,由此大致定量地得到 9.61g 标题化合物的微黄色油状物。

[0283] 质谱 (EI, m/z): 336 ( $M^+$ )。

[0284]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.82 (s, 1H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.68 (dd,  $J = 6.6, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 4.58 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

[0285] 1-(d): [叔丁氧基羰基 (6-羟基亚氨基甲基吡啶-2-基) 氨基] 乙酸叔丁酯

[0286] 向 2.88g (8.56mmol) 参考例 1-(c) 中得到的 [叔丁氧基羰基 (6-甲酰基吡啶-2-基) 氨基] 乙酸叔丁酯的 29mL 甲醇溶液中加入 0.650g (9.35mmol) 羟基氯化铵及 3.5mL (43mmol) 吡啶,于室温下搅拌 1 小时。反应结束后,对反应溶液进行减压浓缩。向得到的残余物中加入乙酸乙酯,依次使用 5 重量% 硫酸氢钾水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液及饱和氯化钠水溶液进行清洗,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=3:2(V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到 2.76g 标题化合物的无色油状物。(收率为 92%)

[0287] 质谱 (EI, m/z): 351 ( $M^+$ )。

[0288]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.06 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.2, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (dd,  $J = 7.6, 0.7\text{Hz}$ , 1H), 4.59 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)。

[0289] 1-(e): [(6-氨基甲基吡啶-2-基) 叔丁氧基羰基氨基] 乙酸叔丁酯

[0290] 向 2.75g (7.83mmol) 参考例 1-(d) 中得到的 [叔丁氧基羰基 (6-羟基亚氨基甲基吡啶-2-基) 氨基] 乙酸叔丁酯的 49mL 乙醇溶液中加入 0.98g 的 10 重量% 钯-活性碳(含水 50 重量%),在 1 大气压的氢气气氛下于室温下搅拌 1 小时。反应结束后,过滤除去不溶物,对滤液进行减压浓缩,由此得到 2.48g 标题化合物的无色油状物。(收率为 94%)

[0291] 质谱 (CI, m/z): 338 ( $M^+ + 1$ )。

[0292]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.68 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (dd,  $J = 8.3, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.57 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.46 (s,

9H)。

[0293] 1-(f) : (叔丁氧基羰基 {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯

[0294] 向 0.640g(3.60mmol) 的 2-吡啶基磺酰氯的 14mL 二氯甲烷溶液中加入 1.20g(3.56mmol) 参考例 1-(e) 中得到的 [(6-氨基甲基吡啶-2-基)叔丁氧基羰基氨基]乙酸叔丁酯及 2.24mL(16.2mmol) 三乙胺的 12mL 二氯甲烷溶液,于室温下搅拌 0.5 小时。反应结束后,向反应溶液中加入 5 重量%硫酸氢钾水溶液,用二氯甲烷进行萃取。依次使用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=1:1(V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到 1.46g 标题化合物的白色固体。(收率为 86%)

[0295] 质谱 (APCI, m/z) :479(M<sup>+</sup>+1)。

[0296] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :8.56(ddd, J = 4.7, 1.7, 0.9Hz, 1H), 7.97(ddd, J = 7.8, 1.1, 0.9Hz, 1H), 7.84(ddd, J = 7.8, 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.52(dd, J = 8.4, 7.4Hz, 1H), 7.40(ddd, J = 7.7, 4.7, 1.1Hz, 1H), 6.84(dd, J = 7.4, 0.5Hz, 1H), 5.86(t, J = 5.6Hz, 1H), 4.48(s, 2H), 4.36(d, J = 5.6Hz, 2H), 1.53(s, 9H), 1.45(s, 9H)。

[0297] 1-(g) : {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸乙酯

[0298] 向 3.59g(7.50mmol) 以与参考例 1-(f) 同样的方法得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯中加入 2mol/L 的氯化氢/乙醇溶液 37.5mL(75.0mmol),在加热回流下搅拌 3 小时。反应结束后,向反应溶液中加入水,使用 1mol/L 的氢氧化钠水溶液进行中和后,用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩,由此得到 2.17g 标题化合物的褐色油状物。(收率为 83%)

[0299] 质谱 (CI, m/z) :351(M<sup>+</sup>+1)。

[0300] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) :8.71(ddd, J = 4.8, 1.8, 0.8Hz, 1H), 8.18(brs, 0.1H), 8.05(ddd, J = 7.8, 7.6, 1.8Hz, 1H), 7.91(ddd, J = 7.8, 1.0, 0.8Hz, 1H), 7.64(ddd, J = 7.6, 4.6, 1.0Hz, 1H), 7.33(dd, J = 8.1, 7.2Hz, 1H), 6.86(t, J = 6.1Hz, 0.2H), 6.52(d, J = 7.2Hz, 1H), 6.39(d, J = 8.1Hz, 1H), 4.08(q, J = 7.1Hz, 2H), 4.01(s, 2H), 3.95(s, 2H), 1.16(t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0301] [参考例 2]

[0302] {6-[(吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸乙酯

[0303] 2-(a) : (叔丁氧基羰基 {6-[(吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯

[0304] 使用以与参考例 1-(e) 同样的方法得到的 [(6-氨基甲基吡啶-2-基)叔丁氧基羰基氨基]乙酸叔丁酯 1.20g(3.56mmol),并且使用 3-吡啶基磺酰氯 640mg(3.60mmol) 来代替 2-吡啶基磺酰氯,除此以外,依照参考例 1-(f) 进行反应及后处理,得到 1.45g 标题化合物的无色油状物。(收率为 85%)

[0305] 质谱 (CI, m/z) :479(M<sup>+</sup>+1)。

[0306] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :9.06(d, J = 2.2Hz, 1H), 8.71(dd, J = 4.6, 1.5Hz, 1H)

), 8.13-8.08(m, 1H), 7.68(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.52(dd, J = 8.2, 7.4Hz, 1H), 7.38-7.32(m, 1H), 6.77(d, J = 7.4Hz, 1H), 5.80(t, J = 5.1Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 4.24(d, J = 5.1Hz, 2H), 1.53(s, 9H), 1.46(s, 9H)。

[0307] 2-(b) : {6-[(吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸乙酯

[0308] 使用以与参考例 2-(a) 同样的方法得到的(叔丁氧基羰基 {6-[(吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯 1.00g (2.09mmol) 来代替(叔丁氧基羰基 {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯, 并且使用 2mol/L 的氯化氢/乙醇溶液 10.4mL (20.8mmol), 除此以外, 依照参考例 1-(g) 进行反应及后处理, 得到 686mg 标题化合物的褐色油状物。(收率为 94%)

[0309] <sup>1</sup>H-NMR 谱 值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 9.06(dd, J = 2.3, 0.7Hz, 1H), 8.71(dd, J = 4.9, 1.6Hz, 1H), 8.09(ddd, J = 8.0, 2.3, 1.6Hz, 1H), 7.35(ddd, J = 8.0, 4.9, 0.7Hz, 1H), 7.28(dd, J = 8.3, 7.3Hz, 1H), 6.38(d, J = 7.3Hz, 1H), 6.29(d, J = 8.3Hz, 1H), 5.95(t, J = 5.4Hz, 1H), 4.96(t, J = 5.4Hz, 1H), 4.27(q, J = 7.2Hz, 2H), 4.14(d, J = 5.4Hz, 2H), 4.03(d, J = 5.4Hz, 2H), 1.32(t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0310] [参考例 3]

[0311] 3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲醇

[0312] 3-(a) : 3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲醛

[0313] 向 500mg (1.91mmol) 的 3'-溴联苯-4-基甲醛 (参见 Journal of Organic Chemistry, 68, 247 (2003)) 中加入 27.5mL 甲苯及 1.65mL 水, 接着, 添加 1.63g (7.68mmol) 磷酸三钾及 656mg (7.64mmol) 的 1-丙烯基硼酸后, 置于氮气气氛下。进而加入 6.2mg (0.028mmol) 乙酸钡及 20.2mg (0.0563mmol) 丁基二-1-金刚烷基膦, 在氮气气氛下于 100℃ 搅拌 4.5 小时。反应结束后, 向反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 4:1 (V/V)), 对包含目标物的组分进行减压浓缩, 由此得到 420mg 标题化合物的微黄色油状物。(收率为 99%)

[0314] 质谱 (CI, m/z) : 223 (M<sup>+</sup>+1)。

[0315] <sup>1</sup>H-NMR 谱 值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 10.06(s, 1H), 7.98-7.92(m, 2H), 7.79-7.72(m, 2H), 7.59-7.55(m, 1H), 7.49-7.42(m, 1H), 7.41-7.37(m, 2H), 6.48(dd, J = 15.9, 1.5Hz, 1H), 6.33(dq, J = 15.9, 6.3Hz, 1H), 1.92(dd, J = 6.3, 1.5Hz, 3H)。

[0316] 3-(b) : 3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲醇

[0317] 于室温下向 417mg (1.88mmol) 参考例 3-(a) 中得到的 3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲醛的 4.6mL 乙醇溶液中加入 35.6mg (0.941mmol) 硼氢化钠, 于相同温度下搅拌 45 分钟。反应结束后, 向反应溶液中加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 7:3 (V/V)), 对包含目标物的组分进行减压浓缩, 由此得到 401mg 标题化合物的白色固体。(收率为 95%)

[0318] 质谱 (EI, m/z) : 224 (M<sup>+</sup>)。

[0319] <sup>1</sup>H-NMR 谱 值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 7.63-7.56(m, 2H), 7.55-7.52(m, 1H), 7.47-7.29(m, 5H), 6.47(dd, J = 15.9, 1.5Hz, 1H), 6.31(dq, J = 15.9, 6.6Hz, 1H), 4.74(d, J =

5. 7Hz, 2H), 1. 91(dd, J = 6. 6, 1. 5Hz, 3H), 1. 70(t, J = 5. 7Hz, 1H)。

[0320] [参考例 4]

[0321] 3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醇

[0322] 4-(a): 3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醛

[0323] 将 1. 04g(3. 98mmol) 3'-溴联苯-4-基甲醛的 10mL 甲苯溶液减压脱气后, 进行氩气置换。然后, 加入 231mg(0. 200mmol) 四(三苯基膦) 钯及 1. 46mL(4. 80mmol) 三丁基(1-丙炔基) 锡, 在氩气气氛下于 110℃ 搅拌 7 小时。反应结束后, 向反应溶液中加入 60mL 0. 8mol/L 的氟化钾水溶液, 用甲苯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 0 → 4: 1(V/V)), 对包含目标物的组分进行减压浓缩, 由此得到 660mg 标题化合物的淡黄色固体。(收率为 75%)

[0324] 质谱(CI, m/z): 221(M<sup>+</sup>+1)。

[0325] <sup>1</sup>H-NMR 谱值(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 10. 06(s, 1H), 7. 97-7. 93(m, 2H), 7. 76-7. 72(m, 2H), 7. 68-7. 67(m, 1H), 7. 55-7. 52(m, 1H), 7. 45-7. 37(m, 2H), 2. 08(s, 3H)。

[0326] 4-(b): 3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醇

[0327] 使用以与参考例 4-(a) 同样的方法得到的 3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醇 723mg(3. 28mmol) 来代替 3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醇, 并且使用硼氢化钠 62. 2mg(1. 64mmol), 除此以外, 依照参考例 3-(b) 进行反应及后处理, 得到 588mg 标题化合物的微黄白色固体。(收率为 81%)

[0328] 质谱(EI, m/z): 222(M<sup>+</sup>)。

[0329] <sup>1</sup>H-NMR 谱值(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7. 63-7. 62(m, 1H), 7. 60-7. 56(m, 2H), 7. 51-7. 47(m, 1H), 7. 46-7. 42(m, 2H), 7. 38-7. 32(m, 2H), 4. 75(d, J = 6. 0Hz, 2H), 2. 07(s, 3H), 1. 68(t, J = 6. 0Hz, 1H)。

[0330] [参考例 5]

[0331] 3'-乙氧基联苯-4-基甲醇

[0332] 向 1. 21g(6. 02mmol) 的 3-溴苯乙醚中加入 15mL 甲苯、15mL 乙醇及 4. 5ml(9. 0mmol) 2mol/L 的碳酸钠水溶液, 减压脱气后, 进行氩气置换。然后, 加入 1. 37g(9. 02mmol) 4-(羟甲基)苯硼酸及 347mg(0. 300mmol) 四(三苯基膦) 钯, 在氩气气氛下于 100℃ 搅拌 4 小时。反应结束后, 对反应溶液进行减压浓缩, 向残余物中加入水, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 9: 1 → 7: 3(V/V)), 对包含目标物的组分进行减压浓缩, 由此得到 1. 23g 标题化合物的淡黄色油状物。(收率为 90%)

[0333] 质谱(CI, m/z): 229(M<sup>+</sup>+1)。

[0334] <sup>1</sup>H-NMR 谱值(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 7. 61-7. 56(m, 2H), 7. 46-7. 41(m, 2H), 7. 34(dd, J = 8. 0, 8. 0Hz, 1H), 7. 18-7. 11(m, 2H), 6. 91-6. 87(m, 1H), 4. 74(d, J = 5. 9Hz, 2H), 4. 10(q, J = 7. 0Hz, 2H), 1. 67(t, J = 5. 9Hz, 1H), 1. 45(t, J = 7. 0Hz, 3H)。

[0335] [参考例 6]

[0336] {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸己酯

[0337] 向 957mg(2. 00mmol) 以与参考例 1-(f) 同样的方法得到的(叔丁氧基羰基

{6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯的 6.0mL 正己醇溶液中加入 0.56mL (10mmol) 浓硫酸,于 100℃ 搅拌 8 小时。反应结束后,将反应溶液注入至饱和碳酸氢钠水溶液中,用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=1:1 → 3:7(V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到 658mg 标题化合物的微黄色油状物。(收率为 81%)

[0338]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.62(ddd,  $J = 4.6, 1.8, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.97(ddd,  $J = 7.7, 1.2, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.84(ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.41(ddd,  $J = 7.7, 4.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.29(dd,  $J = 8.4, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.44(d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.28(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.02(t,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.92(t,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.25(d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 2H), 4.18(t,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 2H), 4.08(d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 2H), 1.71-1.61(m, 2H), 1.39-1.26(m, 6H), 0.91-0.87(m, 3H)。

[0339] [参考例 7]

[0340] (叔丁氧基羰基 {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯

[0341] 7-(a): 3'-乙氧基联苯-4-基甲醛

[0342] 使用 4-溴苯甲醛 4.20g (22.7mmol) 来代替 3-溴苯乙醚,并且使用 3-乙氧基苯硼酸 3.13g (18.9mmol) 来代替 4-(羟甲基)苯硼酸,使用 2mol/L 的碳酸钠水溶液 28.4ml (56.8mmol) 及四(三苯基膦)钯 2.18g (1.89mmol),除此以外,依照参考例 5 进行反应及后处理,得到 4.08g 标题化合物的无色油状物。(收率为 95%)

[0343] 质谱 (CI,  $m/z$ ): 227 ( $M^+ + 1$ )。

[0344]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 10.06(s, 1H), 7.97-7.93(m, 2H), 7.76-7.73(m, 2H), 7.38(dd,  $J = 8.1, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.21(ddd,  $J = 7.9, 2.0, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.16(dd,  $J = 2.3, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.95(ddd,  $J = 8.1, 2.3, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 4.11(q,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 2H), 1.46(t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H)。

[0345] 7-(b): (叔丁氧基羰基 {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯

[0346] 向 4.02g (11.9mmol) 以与参考例 1-(e) 同样的方法得到的 [(6-氨基甲基吡啶-2-基)叔丁氧基羰基氨基]乙酸叔丁酯的 12mL 二氯甲烷溶液中加入 2.46g (10.9mmol) 参考例 7-(a) 中得到的 3'-乙氧基联苯-4-基甲醛,于室温下搅拌 30 分钟。然后,在冰冷却下添加 3.25g (15.3mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠,于相同温度下搅拌 3.5 小时。反应结束后,向反应溶液中加入碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水碳酸钾进行干燥后,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=3:2 → 0:1(V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到 3.68g 标题化合物的淡黄色油状物。(收率为 62%)

[0347] 质谱 (CI,  $m/z$ ): 548 ( $M^+ + 1$ )。

[0348]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.69(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.59(dd,  $J = 8.2, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.57-7.53(m, 2H), 7.43-7.39(m, 2H), 7.33(dd,  $J = 7.9, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.16(ddd,  $J = 7.7, 1.7, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.12(dd,  $J = 2.3, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 6.97(d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.87(ddd,  $J =$

7.9, 2.3, 1.0Hz, 1H), 4.57(s, 2H), 4.10(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.84(s, 2H), 3.83(s, 2H), 1.53(s, 9H), 1.44(t, J = 7.1Hz, 3H), 1.42(s, 9H)。

[0349] [参考例 8]

[0350] 4-(6-乙氧基吡啶-2-基)苯基甲醇

[0351] 使用 2-溴-6-乙氧基吡啶(参见 US2003/199440 号公报)0.49g(2.4mmol)来代替 3-溴苯乙醚,并且使用 4-(羟甲基)苯硼酸 0.59g(3.9mmol)、2mol/L 的碳酸钠水溶液 1.7ml(3.4mmol)及四(三苯基膦)钯 138mg(0.119mmol),除此以外,依照参考例 5 进行反应及后处理,得到 284mg 标题化合物的白色固体。(收率为 51%)

[0352] 质谱(CI, m/z):230(M<sup>+</sup>+1)。

[0353] <sup>1</sup>H-NMR 谱值(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):8.05-8.01(m, 2H), 7.62(dd, J = 8.2, 7.4Hz, 1H), 7.47-7.43(m, 2H), 7.32(dd, J = 7.4, 0.6Hz, 1H), 6.67(dd, J = 8.2, 0.6Hz, 1H), 4.75(d, J = 6.0Hz, 2H), 4.49(q, J = 7.1Hz, 2H), 1.67(t, J = 6.0Hz, 1H), 1.44(t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0354] [参考例 9]

[0355] {6-[(噁吩-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸乙酯

[0356] 9-(a):{叔丁氧基羰基{6-[(噁吩-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基}乙酸叔丁酯

[0357] 使用以与参考例 1-(e) 同样的方法得到的 [(6-氨基甲基吡啶-2-基)叔丁氧基羰基氨基]乙酸叔丁酯 1.35g(4.00mmol),并且使用 2-噁吩磺酰氯 731mg(4.00mmol)来代替 2-吡啶基磺酰氯,除此以外,依照参考例 1-(f) 进行反应及后处理,得到 1.61g 标题化合物的白色固体。(收率为 84%)

[0358] 质谱(CI, m/z):484(M<sup>+</sup>+1)。

[0359] <sup>1</sup>H-NMR 谱值(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):7.71(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.57(dd, J = 3.8, 1.3Hz, 1H), 7.56(dd, J = 8.4, 7.4Hz, 1H), 7.50(dd, J = 5.0, 1.3Hz, 1H), 7.01(dd, J = 5.0, 3.8Hz, 1H), 6.83(d, J = 7.4Hz, 1H), 5.67(t, J = 5.3Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 4.27(d, J = 5.3Hz, 2H), 1.53(s, 9H), 1.47(s, 9H)。

[0360] 9-(b):{6-[(噁吩-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸乙酯

[0361] 向 1.60g(3.31mmol)参考例 9-(a) 中得到的(叔丁氧基羰基{6-[(噁吩-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯中加入 20mL(40mmol)2mol/L 的氯化氢/乙醇溶液,在加热回流下搅拌 3 小时。反应结束后,对反应溶液进行减压浓缩,用饱和碳酸氢钠水溶液中和后,用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=7:3→1:1(V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到 1.10g 标题化合物的无色油状物。(收率为 93%)

[0362] 质谱(CI, m/z):356(M<sup>+</sup>+1)。

[0363] <sup>1</sup>H-NMR 谱值(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):7.57(dd, J = 3.8, 1.3Hz, 1H), 7.51(dd, J = 5.0, 1.3Hz, 1H), 7.32(dd, J = 8.3, 7.3Hz, 1H), 7.01(dd, J = 5.0, 3.8Hz, 1H), 6.44(dd, J = 7.3, 0.6Hz, 1H), 6.32(dd, J = 8.3, 0.6Hz, 1H), 5.86(t, J = 4.9Hz, 1H), 4.96(t, J = 5.3Hz, 1H), 4.26(q, J = 7.2Hz, 2H), 4.18(d, J = 4.9Hz, 2H), 4.06(d, J = 5.3Hz, 2H), 1.32(t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0364] [参考例 10]

[0365] {6-[(苯磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸乙酯

[0366] 10-(a) : {6-[(苯磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}叔丁氧基羰基氨基}乙酸叔丁酯

[0367] 使用以与参考例 1-(e) 同样的方法得到的 [(6-氨基甲基吡啶-2-基)叔丁氧基羰基氨基]乙酸叔丁酯 1.35g(4.00mmol), 并且使用苯磺酰氯 707mg(4.00mmol) 来代替 2-吡啶基磺酰氯, 除此以外, 依照参考例 1-(f) 进行反应及后处理, 得到 1.71g 标题化合物的微米色 (beige) 固体。(收率为 89%)

[0368] 质谱 (CI, m/z) :478(M<sup>+</sup>+1)。

[0369] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :7.86-7.83(m, 2H), 7.67(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.53-7.48(m, 2H), 7.45-7.41(m, 2H), 6.78(dd, J = 7.4, 0.6Hz, 1H), 5.56(t, J = 5.4Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 4.19(d, J = 5.4Hz, 2H), 1.53(s, 9H), 1.46(s, 9H)。

[0370] 10-(b) : {6-[(苯磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸乙酯

[0371] 使用参考例 10-(a) 中得到的 ({6-[(苯磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}叔丁氧基羰基氨基)乙酸叔丁酯 1.70g(3.56mmol) 来代替 (叔丁氧基羰基 {6-[(噻吩-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯, 并且使用 2mol/L 的氯化氢/乙醇溶液 20mL(40mmol), 除此以外, 依照参考例 9-(b) 进行反应及后处理, 得到 1.13g 标题化合物的白色固体。(收率为 91%)

[0372] 质谱 (CI, m/z) :350(M<sup>+</sup>+1)。

[0373] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :7.87-7.84(m, 2H), 7.53-7.42(m, 3H), 7.28(dd, J = 8.3, 7.3Hz, 1H), 6.39(dd, J = 7.3, 0.6Hz, 1H), 6.30(dd, J = 8.3, 0.6Hz, 1H), 5.73(t, J = 4.9Hz, 1H), 4.92(t, J = 5.2Hz, 1H), 4.26(q, J = 7.2Hz, 2H), 4.09(d, J = 4.9Hz, 2H), 4.04(d, J = 5.2Hz, 2H), 1.32(t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0374] [参考例 11]

[0375] {6-[(噻吩-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸乙酯

[0376] 11-(a) : {叔丁氧基羰基 {6-[(噻吩-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基}乙酸叔丁酯

[0377] 使用以与参考例 1-(e) 同样的方法得到的 [(6-氨基甲基吡啶-2-基)叔丁氧基羰基氨基]乙酸叔丁酯 1.35g(4.00mmol), 并且使用 3-噻吩磺酰氯 731mg(4.00mmol) 来代替 2-吡啶基磺酰氯, 除此以外, 依照参考例 1-(f) 进行反应及后处理, 得到 1.64g 标题化合物的微黄白色固体。(收率为 85%)

[0378] 质谱 (CI, m/z) :484(M<sup>+</sup>+1)。

[0379] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :7.93(dd, J = 2.9, 1.4Hz, 1H), 7.69(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.54(dd, J = 8.3, 7.4Hz, 1H), 7.30(dd, J = 5.1, 2.9Hz, 1H), 7.28(dd, J = 5.1, 1.4Hz, 1H), 6.80(dd, J = 7.4, 0.6Hz, 1H), 5.59(t, J = 5.4Hz, 1H), 4.43(s, 2H), 4.23(d, J = 5.4Hz, 2H), 1.53(s, 9H), 1.47(s, 9H)。

[0380] 11-(b) : {6-[(噻吩-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸乙酯

[0381] 使用参考例 11-(a) 中得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(噻吩-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯 1.63g(3.37mmol) 来代替 (叔丁氧基羰基 {6-[(噻



吩-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯,并且使用2mol/L的氯化氢/乙醇溶液17.5mL(35.0mmol),除此以外,依照参考例9-(b)进行反应及后处理。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=7:3→1:1(V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩。使用5mL乙酸乙酯对得到的粗产物进行再结晶,得到731mg标题化合物的白色固体。(收率为61%)

[0382] 质谱(CI, m/z):356(M<sup>+</sup>+1)。

[0383] <sup>1</sup>H-NMR谱值(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):7.93(dd, J = 3.0, 1.4Hz, 1H), 7.33-7.28(m, 3H), 6.40(dd, J = 7.3, 0.6Hz, 1H), 6.32(dd, J = 8.3, 0.6Hz, 1H), 5.76(t, J = 5.1Hz, 1H), 4.95(t, J = 5.4Hz, 1H), 4.27(q, J = 7.2Hz, 2H), 4.13(d, J = 5.1Hz, 2H), 4.06(d, J = 5.4Hz, 2H), 1.32(t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0384] [参考例12]

[0385] [叔丁氧基羰基(6-{3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基}氨基甲基)吡啶-2-基)氨基]乙酸叔丁酯

[0386] 12-(a):1-溴-3-(1-丙炔基)苯

[0387] 向7.07g(25.0mmol)1-溴-3-碘苯的50mL甲苯溶液中加入1.43g(7.51mmol)碘化铜(I)及1.45g(1.25mmol)四(三苯基膦)钯,减压脱气后,进行氩气置换。然后,加入2.81g(25.0mmol)1-三甲基甲硅烷基-1-丙炔、11.5ml(82.5mmol)三乙胺及25.0mL(25.0mmol)1mol/L的四氟化氯化铵(tetrafluoroammonium chloride)/四氢呋喃溶液,在氩气气氛下于室温下搅拌17小时。反应结束后,向反应溶液中添加水及甲基叔丁基醚,通过Celite(商品名)过滤而滤出不溶物。使用无水硫酸镁将分液后的有机层干燥后,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到4.22g标题化合物的无色油状物。(收率为86%)

[0388] 质谱(CI, m/z):195,197(M<sup>+</sup>+1)。

[0389] <sup>1</sup>H-NMR谱值(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):7.53(dd, J = 1.7, 1.7Hz, 1H), 7.39(ddd, J = 8.0, 1.7, 1.0Hz, 1H), 7.31-7.29(m, 1H), 7.14(dd, J = 8.0, 8.0Hz, 1H), 2.04(s, 3H)。

[0390] 12-(b):3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醛

[0391] 使用以与参考例12-(a)同样的方法得到的1-溴-3-(1-丙炔基)苯2.93g(15.0mmol)来代替3-溴苯乙醚,并且使用4-甲酰基苯硼酸3.37g(37.5mmol)来代替4-(羟甲基)苯硼酸,使用2mol/L的碳酸钠水溶液11.3ml(22.6mmol)及四(三苯基膦)钯867mg(0.750mmol),除此以外,依照参考例5进行反应及后处理,得到3.31g标题化合物的淡黄白色固体。(定量的)

[0392] 本参考例12-(b)中得到的化合物的NMR谱值与参考例4-(a)中得到的化合物的NMR谱值相同。

[0393] 12-(c):[叔丁氧基羰基(6-{3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基}氨基甲基)吡啶-2-基)氨基]乙酸叔丁酯

[0394] 使用以与参考例1-(e)同样的方法得到的[(6-氨基甲基吡啶-2-基)叔丁氧基羰基氨基]乙酸叔丁酯5.57g(16.5mmol),并且使用参考例12-(b)中得到的3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醛3.30g(15.0mmol)来代替3'-乙氧基联苯-4-基甲醛,使用三乙酰氧基硼氢化钠4.45g(21.0mmol),除此以外,依照参考例7-(b)进行反应及后处理,得到6.48g

标题化合物的淡黄色油状物。(收率为 80%)

[0395] 质谱 (CI, m/z) :542(M<sup>+</sup>+1)。

[0396] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :7.70(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.63-7.62(m, 1H), 7.59(dd, J = 8.2, 7.4Hz, 1H), 7.55-7.52(m, 2H), 7.50-7.47(m, 1H), 7.43-7.40(m, 2H), 7.37-7.32(m, 2H), 6.97(d, J = 7.4Hz, 1H), 4.57(s, 2H), 3.85(s, 2H), 3.83(s, 2H), 2.07(s, 3H), 1.53(s, 9H), 1.41(s, 9H)。

[0397] [参考例 13]

[0398] 3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醇

[0399] 使用以与参考例 12-(a) 同样的方法得到的 1-溴-3-(1-丙炔基)苯 3.90g(20.0mmol) 来代替 3-溴苯乙醚, 并且使用 4-(羟甲基)苯硼酸 4.56g(30.0mmol)、2mol/L 的碳酸钠水溶液 15ml(30mmol) 及四(三苯基膦)钯 1.16g(1.00mmol), 除此以外, 依照参考例 5 进行反应。反应结束后, 向反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯=4:1→1:1(V/V)), 对包含目标物的组分进行减压浓缩。将得到的粗产物在 45mL 混合溶剂(乙酸乙酯:正己烷=1:10(V/V)) 中搅拌 1 小时, 过滤取得析出的固体后进行减压干燥, 由此得到 3.85g 标题化合物的白色固体。(收率为 87%)

[0400] 本参考例 13 中得到的化合物的 NMR 谱值与参考例 4-(b) 中得到的化合物的 NMR 谱值相同。

[0401] [参考例 14]

[0402] {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸异丙酯

[0403] 使用以与参考例 1-(f) 同样的方法得到的(叔丁氧基羰基{6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯 1.44g(3.01mmol) 来代替(叔丁氧基羰基{6-[(噻吩-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯, 并且使用 2mol/L 的氯化氢/异丙醇溶液 16.0mL(32.0mmol) 来代替 2mol/L 的氯化氢/乙醇溶液, 除此以外, 依照参考例 9-(b) 进行反应及后处理, 得到 1.05g 标题化合物的白色固体。(收率为 96%)

[0404] 质谱 (CI, m/z) :365(M<sup>+</sup>+1)。

[0405] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :8.63(ddd, J = 4.7, 1.7, 1.0Hz, 1H), 7.97(ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0Hz, 1H), 7.84(ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.41(ddd, J = 7.7, 4.7, 1.0Hz, 1H), 7.29(dd, J = 8.2, 7.3Hz, 1H), 6.44(d, J = 7.3Hz, 1H), 6.28(d, J = 8.2Hz, 1H), 6.04(t, J = 5.4Hz, 1H), 5.10(sep, J = 6.3Hz, 1H), 4.93(t, J = 5.4Hz, 1H), 4.25(d, J = 5.4Hz, 2H), 4.04(d, J = 5.4Hz, 2H), 1.28(d, J = 6.3Hz, 6H)。

[0406] [比较例 1]

[0407] {6-[(联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0408] 该化合物是 W02009/113600 号公报的实施例 17 所记载的化合物(示例编号为 538)。

[0409] [比较例 2]

[0410] {6-[(联苯-4-基甲基)(吡啶-3-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0411] 该化合物是 W02009/113600 号公报的实施例 6 所记载的化合物(示例编号为

546)。

[0412] [比较例 3]

[0413] {6-[ (4'-氟联苯-4-基甲基) (吡啶-3-基磺酰基) 氨基甲基 ] 吡啶-2-基氨基} 乙酸

[0414] 该化合物是 W02009/113600 号公报的实施例 9 所记载的化合物 (示例编号为 605)。

[0415] [比较例 4]

[0416] {6-[ (4'-氯联苯-4-基甲基) (吡啶-3-基磺酰基) 氨基甲基 ] 吡啶-2-基氨基} 乙酸

[0417] 该化合物是 W02009/113600 号公报的实施例 10 所记载的化合物 (示例编号为 681)。

[0418] [比较例 5]

[0419] (6-[[4-(5-甲基噻唑-2-基) 苄基] (吡啶-2-基磺酰基) 氨基甲基] 吡啶-2-基氨基) 乙酸

[0420] 该化合物是 W02009/113600 号公报的实施例 22 所记载的化合物 (示例编号为 1446)。

[0421] [比较例 6]

[0422] {6-[ (3'-甲基联苯-4-基甲基) (吡啶-2-基磺酰基) 氨基甲基 ] 吡啶-2-基氨基} 乙酸

[0423] 该化合物是 W02009/113600 号公报中记载的示例编号为 740 的化合物。

[0424] 6-(a) : 3'-甲基联苯-4-基甲醇

[0425] 使用 3-溴甲苯 1.71g (10.0mmol) 来代替 3-溴苯乙醚, 并且使用 4-(羟甲基) 苯硼酸 2.28g (15.0mmol)、2mol/L 的碳酸钠水溶液 7.5ml (15mmol) 及四(三苯基膦) 钯 580mg (0.500mmol), 除此以外, 依照参考例 5 进行反应及后处理, 得到 1.74g 标题化合物的淡白黄色固体。(收率为 88%)

[0426] 质谱 (EI, m/z) : 198 ( $M^+$ )。

[0427]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 7.60-7.57 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 4.74 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.42 (s, 3H), 1.66 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H)。

[0428] 6-(b) : (叔丁氧基羰基 {6-[ (3'-甲基联苯-4-基甲基) (吡啶-2-基磺酰基) 氨基甲基 ] 吡啶-2-基} 氨基) 乙酸叔丁酯

[0429] 使用比较例 6-(a) 中得到的 3'-甲基联苯-4-基甲醇 159mg (0.800mmol) 来代替 3'-(1-丙烯基) 联苯-4-基甲醇, 并且使用与参考例 1-(f) 同样的方法得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[ (吡啶-2-基磺酰基) 氨基甲基 ] 吡啶-2-基} 氨基) 乙酸叔丁酯 403mg (0.841mmol), 使用三正丁基膦 395  $\mu\text{L}$  (1.60mmol) 及 N, N, N', N'-四甲基偶氮二甲酰胺 277mg (1.60mmol), 除此以外, 依照实施例 1 进行反应及后处理, 得到 480mg 标题化合物的白色泡状物。(收率为 91%)

[0430] 质谱 ( $\text{ESI}^+$ , m/z) : 659 ( $M^+ + 1$ )。

[0431]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 8.60 (ddd,  $J = 4.8, 1.7, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (ddd,  $J = 7.7, 1.2, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (ddd,  $J = 7.7, 7.6, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.4

2(m, 3H), 7.38(ddd,  $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.35-7.27(m, 5H), 7.17-7.14(m, 1H), 6.92(d,  $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.74(s, 2H), 4.51(s, 2H), 4.46(s, 2H), 2.42(s, 3H), 1.52(s, 9H), 1.43(s, 9H)。

[0432] 6-(c) : {6-[(3'-甲基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0433] 于室温下向 477mg(0.724mmol) 比较例 6-(b) 中得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(3'-甲基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基) 乙酸叔丁酯的 10mL 二氯甲烷溶液中加入 2.8mL(37mmol) 三氟乙酸, 搅拌 16 小时。反应结束后, 对反应溶液进行减压浓缩, 然后加入水, 使用 1mol/L 的氢氧化钠水溶液调节至 pH4.5 后, 用乙酸乙酯进行萃取。使用无水硫酸钠将有机层干燥后, 进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯: 甲醇 = 1:0 → 3:1 (V/V)), 对包含目标物的组分进行减压浓缩, 由此得到 364mg 标题化合物的白色泡状物。(定量的)

[0434] 质谱 (ESI<sup>+</sup>, m/z) : 503 (M<sup>+</sup>+1)。

[0435] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm) : 12.41 (brs, 0.9H), 8.64 (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.95 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.82-7.79(m, 1H), 7.60-7.53(m, 3H), 7.45-7.41(m, 2H), 7.36-7.30(m, 3H), 7.23-7.17(m, 2H), 6.78 (brs, 1H), 6.35(d,  $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.30(d,  $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.73(s, 2H), 4.25(s, 2H), 3.84(s, 2H), 2.38(s, 3H)。

[0436] [比较例 7]

[0437] {6-[(3'-乙基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0438] 该化合物是 W02009/113600 号公报中记载的示例编号为 751 的化合物。

[0439] 7-(a) : 3'-乙基联苯-4-基甲醛

[0440] 向 380mg(1.43mmol) 3'-溴联苯-4-基甲醛的 21mL 甲苯溶液中加入 1.2mL 水、1.22g(5.75mmol) 磷酸三钾及 423mg(5.72mmol) 乙基硼酸, 减压脱气后, 进行氮气置换。然后, 加入 4.6mg(0.020mmol) 乙酸钡及 15.1mg(0.0421mmol) 丁基二-1-金刚烷基膦, 在氮气气氛下于 100°C 搅拌 3 小时。依照参考例 5 进行反应结束后的后处理, 大致定量地得到 325mg 标题化合物的褐色油状物。

[0441] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 10.06(s, 1H), 7.99-7.91(m, 2H), 7.79-7.72(m, 2H), 7.49-7.35(m, 3H), 7.29-7.22(m, 1H), 2.74(q,  $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.30(t,  $J = 7.6$ Hz, 3H)。

[0442] 7-(b) : 3'-乙基联苯-4-基甲醛

[0443] 使用比较例 7-(a) 中得到的 3'-乙基联苯-4-基甲醛 320mg (相当于 1.43mmol 纯组分) 来代替 3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲醛, 并且使用硼氢化钠 28.7mg(0.759mmol), 除此以外, 依照参考例 3-(b) 进行反应及后处理, 大致定量地得到 317mg 标题化合物的无色油状物。

[0444] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 7.63-7.56(m, 2H), 7.49-7.31(m, 5H), 7.23-7.16(m, 1H), 4.74(s, 2H), 2.72(q,  $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.70(brs, 0.8H), 1.29(t,  $J = 7.6$ Hz, 3H)。

[0445] 7-(c) : (叔丁氧基羰基 {6-[(3'-乙基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯

[0446] 使用比较例 7-(b) 中得到的 3'-乙基联苯-4-基甲醇 88.7mg(0.418mmol) 来

代替 3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲醇,并且使用与参考例 1-(f) 同样的方法得到的(叔丁氧基羰基 {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯 200mg (0.418mmol),使用三正丁基膦 198  $\mu$ L (0.802mmol) 及 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺 113mg (0.656mmol),除此以外,依照实施例 1 进行反应及后处理,得到 253mg 标题化合物的白色膏状物。(收率为 90%)

[0447] 质谱 (FAB, m/z) :673 ( $M^+ + 1$ )。

[0448]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) :8.63-8.58 (m, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.50-7.25 (m, 9H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.92 (d, J = 7.3Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.72 (q, J = 7.7Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (t, J = 7.7Hz, 3H)。

[0449] 7-(d) : 6-[(3'-乙基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0450] 于室温下向 243mg (0.361mmol) 比较例 7-(c) 中得到的(叔丁氧基羰基 {6-[(3'-乙基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯的 3.6mL 二氯甲烷溶液中加入 3.6mL (47mmol) 三氟乙酸,于室温下搅拌 2.5 小时。反应结束后,对反应溶液进行减压浓缩,然后加入水,使用 1mol/L 的氢氧化钠水溶液及 1mol/L 的盐酸调节至 pH4.5。过滤取得析出的固体,用水清洗后,进行减压浓缩,由此得到 158mg 标题化合物的白色固体。(收率为 85%)

[0451] 质谱 (FAB, m/z) :517 ( $M^+ + 1$ )。

[0452]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) :12.41 (brs, 0.8H), 8.67-8.61 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.77 (brs, 0.8H), 6.36 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.0Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.67 (q, J = 7.7Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.7Hz, 3H)。

[0453] [比较例 8]

[0454] 6-[(3'-丙基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0455] 该化合物是 W02009/113600 号公报中记载的示例编号为 754 的化合物。

[0456] 8-(a) : 3'-丙基联苯-4-基甲醛

[0457] 向 500mg (1.91mmol) 3'-溴联苯-4-基甲醛的 28mL 甲苯溶液中加入 1.7mL 水、1.63g (7.68mmol) 磷酸三钾及 675mg (7.68mmol) 丙基硼酸,减压脱气后,进行氮气置换。然后,加入 6.2mg (0.028mmol) 乙酸钯及 20.2mg (0.0563mmol) 丁基二-1-金刚烷基膦,在氮气气氛下于 100 $^{\circ}\text{C}$  搅拌 3 小时。依照参考例 5 进行反应结束后的后处理,得到 406mg 标题化合物的淡黄色油状物。(收率为 86%)

[0458] 质谱 (EI, m/z) :224 ( $M^+$ )。

[0459]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) :10.06 (s, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.51-7.34 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.3Hz, 3H)。

[0460] 8-(b) : 3'-丙基联苯-4-基甲醚

[0461] 使用比较例 8-(a) 中得到的 3'-丙基联苯-4-基甲醛 400mg (1.78mmol) 来代替 3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲醛,并且使用硼氢化钠 33.7mg (0.891mmol),除此以外,依照参考例 3-(b) 进行反应及后处理,得到 383mg 标题化合物的白色固体。(收率为 95%)

[0462] 质谱 (EI, m/z) :226 (M<sup>+</sup>)。

[0463] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :7.64-7.55 (m, 2H), 7.48-7.30 (m, 5H), 7.21-7.13 (m, 1H), 4.74 (d, J = 5.6Hz, 2H), 2.71-2.59 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 3H), 0.97 (t, J = 7.3Hz, 3H)。

[0464] 8-(c) : {6-[(3'-丙基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基}乙酸叔丁酯

[0465] 使用比较例 8-(b) 中得到的 3'-丙基联苯-4-基甲醇 94.6mg (0.418mmol) 来代替 3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲醇,并且使用与参考例 1-(f) 同样的方法得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯 200mg (0.418mmol),使用三正丁基膦 198 μL (0.802mmol) 及 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺 113mg (0.656mmol),除此以外,依照实施例 1 进行反应及后处理,得到 255mg 标题化合物。(收率为 89%)

[0466] 质谱 (FAB, m/z) :687 (M<sup>+</sup>+1)。

[0467] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :8.62-8.58 (m, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.49-7.23 (m, 9H), 7.20-7.12 (m, 1H), 6.92 (d, J = 7.3Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.69-2.61 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 0.98 (t, J = 7.3Hz, 3H)。

[0468] 8-(d) : {6-[(3'-丙基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0469] 使用比较例 8-(c) 中得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(3'-丙基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯 247mg (0.360mmol) 来代替 (叔丁氧基羰基 {6-[(3'-乙基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯,并且使用三氟乙酸 0.74mL (9.7mmol),除此以外,依照比较例 7-(d) 进行反应及后处理,得到 161mg 标题化合物的白色固体。(收率为 84%)

[0470] 质谱 (FAB, m/z) :531 (M<sup>+</sup>+1)。

[0471] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) :12.42 (brs, 0.8H), 8.66-8.63 (m, 1H), 7.95 (ddd, J = 7.7, 7.6, 1.5Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.58 (ddd, J = 7.6, 4.7, 0.8Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.78 (brs, 0.8H), 6.36 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.0Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3Hz, 3H)。

[0472] [比较例 9]

[0473] {6-[(3'-(1-丁烯基)联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0474] 9-(a) : 3'-(1-丁烯基)联苯-4-基甲醛

[0475] 使用 1-溴-3-(1-丁烯基)苯 (参见 W02008/124848 号公报) 445mg (2.11mmol) 来代替 3-溴苯乙醚,并且使用 4-甲酰基苯硼酸 497mg (3.31mmol) 来代替 4-(羟甲基)苯硼酸,使用 2mol/L 的碳酸钠水溶液 1.5mL (3.0mmol) 及四(三苯基膦)钯 120mg (0.104mmol),

除此以外,依照参考例 5 进行反应及后处理,得到 489mg 标题化合物的无色油状物。(收率为 98%)

[0476] 质谱 (CI, m/z) :237 ( $M^+ + 1$ )。

[0477]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) :10.06 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.53-7.37 (m, 3H), 6.50-6.30 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 2H), 1.12 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0478] 9-(b) :3'-(1-丁烯基)联苯-4-基甲醛

[0479] 使用比较例 9-(a) 中得到的 3'-(1-丁烯基)联苯-4-基甲醛 480mg (2.03mmol) 来代替 3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲醛,并且使用硼氢化钠 38.5mg (1.02mmol),除此以外,依照参考例 3-(b) 进行反应及后处理,得到 465mg 标题化合物的白色固体。(收率为 96%)

[0480] 质谱 (EI, m/z) :238 ( $M^+$ )。

[0481]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) :7.64-7.57 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.48-7.30 (m, 5H), 6.50-6.26 (m, 2H), 4.75 (d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 2.33-2.19 (m, 2H), 1.66 (t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 1H), 1.11 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0482] 9-(c) :(6-[[3'-(1-丁烯基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯

[0483] 使用比较例 9-(b) 中得到的 3'-(1-丁烯基)联苯-4-基甲醇 136mg (0.571mmol) 来代替 3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲醇,并且使用与参考例 1-(g) 同样的方法得到的 {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸乙酯 200mg (0.571mmol),使用三正丁基膦 270  $\mu\text{L}$  (1.09mmol) 及 N, N, N', N'-四甲基偶氮二甲酰胺 154mg (0.894mmol),除此以外,依照实施例 1 进行反应及后处理,得到 188mg 标题化合物的无色油状物。(收率为 58%)

[0484]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) :8.62 (ddd,  $J = 4.6, 1.7, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (ddd,  $J = 7.7, 1.0, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (ddd,  $J = 7.7, 7.6, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 6H), 7.23 (dd,  $J = 8.3, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.51 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.49-6.27 (m, 2H), 6.23 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 4.80 (s, 2H), 4.70 (t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 1H), 4.42 (s, 2H), 4.22 (q,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.96 (d,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 2H), 2.32-2.20 (m, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.11 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0485] 9-(d) :(6-[[3'-(1-丁烯基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸

[0486] 使用比较例 9-(c) 中得到的 (6-[[3'-(1-丁烯基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯 180mg (0.315mmol) 来代替 (6-[[3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯,并且使用 1mol/L 的氢氧化钠水溶液 1.58mL (1.58mmol),除此以外,依照实施例 2 进行反应及后处理,得到 134mg 标题化合物的白色固体。(收率为 78%)

[0487] 质谱 (FAB, m/z) :543 ( $M^+ + 1$ )。

[0488]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) :12.52 (brs, 0.6H), 8.69-8.65 (m, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 1H), 7.65-7.53 (m, 4H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 3H), 6.60-6.21 (m, 4H), 4.70 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.08

(t, J = 7.5Hz, 3H)。

[0489] [比较例 10]

[0490] (6-[[3'-(2-丙烯基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸

[0491] 10-(a) :3'-(2-丙烯基)联苯-4-基甲基

[0492] 向 2.11g(8.00mmol)3'-溴联苯-4-基甲醇(参见 W02001/070753 号公报)的 80mL 甲苯/乙醇 = 1:1(V/V) 混合溶液中加入 8.0mL(16mmol)2mol/L 的碳酸钠水溶液及 2.24mL(12.0mmol)烯丙基硼酸频哪醇酯,减压脱气后,进行氩气置换。然后,加入 462mg(0.400mmol)四(三苯基膦)钯,在氩气气氛下于 100℃ 搅拌 9 小时。进而补加 1.50mL(8.00mmol)烯丙基硼酸频哪醇酯及 925mg(0.800mmol)四(三苯基膦)钯,于相同温度下搅拌 5 小时。反应结束后,向反应溶液中加入水,用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法(洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯 = 4:1 → 3:2(V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到 1.11g 标题化合物的淡褐色固体。(收率为 62%)

[0493] 质谱(EI, m/z):224(M<sup>+</sup>)。

[0494] <sup>1</sup>H-NMR 谱值(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):7.61-7.57(m, 2H), 7.45-7.34(m, 5H), 7.20-7.17(m, 1H), 6.08-5.95(m, 1H), 5.17-5.07(m, 2H), 4.74(d, J = 4.4Hz, 2H), 3.46(d, J = 6.8Hz, 2H), 1.66(t, J = 4.4Hz, 1H)。

[0495] 10-(b) :(6-[[3'-(2-丙烯基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯

[0496] 使用比较例 10-(a) 中得到的 3'-(2-丙烯基)联苯-4-基甲醇 202mg(0.900mmol)来代替 3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲醇,并且使用与参考例 1-(g) 同样的方法得到的 {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸乙酯 331mg(0.945mmol),使用三正丁基膦 450 μL(1.82mmol)及 N, N, N', N'-四甲基偶氮二甲酰胺 310mg(1.80mmol),除此以外,依照实施例 1 进行反应及后处理,得到 478mg 标题化合物的无色油状物。(收率为 95%)

[0497] 质谱(FAB, m/z):557(M<sup>+</sup>+1)。

[0498] <sup>1</sup>H-NMR 谱值(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm):8.61(ddd, J = 4.8, 1.8, 1.1Hz, 1H), 7.82(ddd, J = 7.7, 1.3, 1.1Hz, 1H), 7.75(ddd, J = 7.7, 7.5, 1.8Hz, 1H), 7.48-7.44(m, 2H), 7.42-7.33(m, 6H), 7.23(dd, J = 8.2, 7.3Hz, 1H), 7.20-7.16(m, 1H), 6.51(d, J = 7.3Hz, 1H), 6.23(d, J = 8.2Hz, 1H), 6.08-5.95(m, 1H), 5.17-5.15(m, 1H), 5.13-5.08(m, 1H), 4.80(s, 2H), 4.69(t, J = 5.3Hz, 1H), 4.42(s, 2H), 4.22(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.96(d, J = 5.3Hz, 2H), 3.46(d, J = 6.6Hz, 2H), 1.28(t, J = 7.1Hz, 3H)。

[0499] 10-(c) :(6-[[3'-(2-丙烯基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸

[0500] 使用比较例 10-(b) 中得到的 (6-[[3'-(2-丙烯基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯 473mg(0.849mmol)来代替 (6-[[3'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯,并且使用 1mol/L 的氢氧化钠水溶液 3.40mL(3.40mmol),除此以外,依照实施例 4 进行反应及



后处理,得到 409mg 标题化合物的白色泡状物。(收率为 91%)

[0501] 质谱 (FAB,  $m/z$ ): 529 ( $M^+ + 1$ )。

[0502]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.44 (brs, 0.5H), 8.64 (ddd,  $J = 4.8, 1.8, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (ddd,  $J = 7.8, 1.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (ddd,  $J = 7.8, 4.8, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.39 (dd,  $J = 7.7, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.20 (dd,  $J = 8.4, 7.2\text{Hz}$ , 2H), 6.75 (t,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 1H), 6.34 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.29 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.06-5.97 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.82 (d,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.44 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H)。

[0503] [比较例 11]

[0504] {6-[(3'-甲氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0505] 该化合物是 W02009/113600 号公报中记载的示例编号为 797 的化合物。

[0506] 11-(a): {叔丁氧基羰基 {6-[(4-碘苄基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基}乙酸叔丁酯

[0507] 向 1.50g (3.14mmol) 以与参考例 1-(f) 同样的方法得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯的 9ml 乙腈溶液中加入 8.57g (6.20mmol) 碳酸钾及 1.1g (3.7mmol) 4-碘苄基溴,于室温下搅拌 1 小时后,于 50°C 搅拌 1 小时。进而补加 0.47g (1.6mmol) 4-碘苄基溴,于 50°C 搅拌 2 小时。反应结束后,向反应溶液中加入水,用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸镁干燥后,进行减压浓缩。对得到的残余物实施硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂:正己烷:乙酸乙酯 = 3:1  $\rightarrow$  1:1 (V/V)),对包含目标物的组分进行减压浓缩,由此得到 2.04g 标题化合物的白色泡状物。(收率为 94%)

[0508] 质谱 (CI,  $m/z$ ): 695 ( $M^+ + 1$ )。

[0509]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.59 (ddd,  $J = 4.7, 1.8, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.44 (dd,  $J = 8.3, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.65 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

[0510] 11-(b): {叔丁氧基羰基 {6-[(3'-甲氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基}乙酸叔丁酯

[0511] 使用比较例 11-(a) 中得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(4-碘苄基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯 400mg (0.577mmol) 来代替 3-溴苯乙醚,并且使用 3-甲氧基苯硼酸 134mg (0.879mmol) 来代替 4-(羟甲基)苯硼酸,使用 2mol/L 的碳酸钠水溶液 1.3ml (2.6mmol) 及四(三苯基膦)钯 67mg (0.058mmol),除此以外,依照参考例 5 进行反应及后处理,得到 315mg 标题化合物的白色泡状物。(收率为 81%)

[0512] 质谱 (CI,  $m/z$ ): 675 ( $M^+ + 1$ )。

[0513]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.60 (ddd,  $J = 4.7, 1.8, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (ddd,  $J = 7.7, 1.1, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.27 (m, 7H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.51 (s, 2H)

, 4.46 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

[0514] 11-(c) : {6-[(3'-甲氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0515] 于室温下向 312mg (0.462mmol) 比较例 11-(b) 中得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(3'-甲氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯的 3.7mL 二氯甲烷溶液中加入 3.7mL (48mmol) 三氟乙酸, 静置 4 小时。反应结束后, 对反应溶液进行减压浓缩, 然后加入水, 使用饱和碳酸氢钠水溶液及 1mol/L 的盐酸调节至 pH4.4 后, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸钠干燥后, 进行减压浓缩, 由此得到 257mg 标题化合物的白色泡状物。(定量的)

[0516] 质谱 (FAB, m/z) : 519 ( $M^+ + 1$ )。

[0517]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 12.41 (brs, 0.9H), 8.64 (ddd,  $J = 4.8, 1.8, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (ddd,  $J = 7.8, 7.8, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (ddd,  $J = 7.8, 1.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.37 (dd,  $J = 8.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J = 2.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (ddd,  $J = 8.0, 2.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.35 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.29 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。

[0518] [比较例 12]

[0519] {6-[(3'-丙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0520] 该化合物是 W02009/113600 号公报中记载的示例编号为 803 的化合物。

[0521] 12-(a) : (叔丁氧基羰基 {6-[(3'-丙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯

[0522] 使用比较例 11-(a) 中得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(4-碘苄基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯 401mg (0.577mmol) 来代替 3-溴苯乙醚, 并且使用 3-丙氧基苯硼酸 156mg (0.868mmol) 来代替 4-(羟甲基)苯硼酸, 使用 2mol/L 的碳酸钠水溶液 1.3mL (2.6mmol) 及四(三苯基膦)钯 67mg (0.058mmol), 除此以外, 依照参考例 5 进行反应及后处理, 得到 332mg 标题化合物的白色泡状物。(收率为 82%)

[0523] 质谱 (CI, m/z) : 703 ( $M^+ + 1$ )。

[0524]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 8.60 (ddd,  $J = 4.7, 1.8, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (ddd,  $J = 7.7, 1.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.48-7.26 (m, 7H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.98 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.06 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0525] 12-(b) : {6-[(3'-丙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0526] 于室温下向 328mg (0.466mmol) 比较例 12-(a) 中得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(3'-丙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯的 4.7mL 二氯甲烷溶液中加入 4.7mL (61mmol) 三氟乙酸, 静置 5 小时。反应结束后, 对反应溶液进行减压浓缩, 然后加入水, 使用饱和碳酸氢钠水溶液及 1mol/L 的盐酸调节至 pH4.4 后, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸钠干燥后, 进行减压浓缩。对残余物实施硅胶柱色谱法 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯: 乙酸 = 100:1 (V/

V), 对包含目标物的组分进行减压浓缩, 由此得到 158mg 标题化合物的白色泡状物。(收率为 62%)

[0527] 质谱 (FAB,  $m/z$ ): 547 ( $M^+ + 1$ )。

[0528]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.34 (brs, 0.7H), 8.64 (ddd,  $J = 4.7, 1.8, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (ddd,  $J = 7.7, 1.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.35 (dd,  $J = 8.1, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.14 (dd,  $J = 2.1, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (ddd,  $J = 8.1, 2.1, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 1H), 6.34 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.28 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.00 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.82 (d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.00 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0529] [比较例 13]

[0530] {6-[ (2'-乙氧基联苯-4-基甲基) (吡啶-2-基磺酰基) 氨基甲基] 吡啶-2-基氨基} 乙酸

[0531] 13-(a): {6-[ (4-溴苄基) (吡啶-2-基磺酰基) 氨基甲基] 吡啶-2-基} 叔丁氧基羰基氨基} 乙酸叔丁酯

[0532] 使用 4-溴苄基溴 787mg (3.15mmol) 来代替 4-碘苄基溴, 并且使用与参考例 1-(f) 同样的方法得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[ (吡啶-2-基磺酰基) 氨基甲基] 吡啶-2-基} 氨基) 乙酸叔丁酯 1.44g (3.00mmol) 及碳酸钾 830mg (6.00mmol), 除此以外, 依照比较例 11-(a) 进行反应及后处理, 得到 1.77g 标题化合物的微黄色油状物。(收率为 91%)

[0533] 质谱 (FAB,  $m/z$ ): 647, 649 ( $M^+ + 1$ )。

[0534]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.59 (ddd,  $J = 4.8, 1.8, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.33 (m, 4H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.66 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

[0535] 13-(b): {叔丁氧基羰基 {6-[ (2'-乙氧基联苯-4-基甲基) (吡啶-2-基磺酰基) 氨基甲基] 吡啶-2-基} 氨基} 乙酸叔丁酯

[0536] 使用比较例 13-(a) 中得到的 ({6-[ (4-溴苄基) (吡啶-2-基磺酰基) 氨基甲基] 吡啶-2-基} 叔丁氧基羰基氨基) 乙酸叔丁酯 518mg (0.800mmol) 来代替 3-溴苯乙醚, 并且使用 2-乙氧基苯硼酸 199mg (1.20mmol) 来代替 4-(羟甲基) 苯硼酸, 使用 2mol/L 的碳酸钠水溶液 0.60ml (1.2mmol) 及四(三苯基膦) 钯 46.2mg (0.0400mmol), 除此以外, 依照参考例 5 进行反应及后处理, 得到 548mg 标题化合物的微黄白色泡状物。(收率为 99%)

[0537] 质谱 (FAB,  $m/z$ ): 689 ( $M^+ + 1$ )。

[0538]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.60 (ddd,  $J = 4.7, 1.8, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.37 (ddd,  $J = 7.3, 4.7, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.31-7.23 (m, 4H), 7.03-6.91 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.03 (q,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H)。

[0539] 13-(c): {6-[ (2'-乙氧基联苯-4-基甲基) (吡啶-2-基磺酰基) 氨基甲基] 吡啶-2-基氨基} 乙酸

[0540] 使用比较例 13-(b) 中得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[ (2'-乙氧基联苯-4-基甲基) (吡啶-2-基磺酰基) 氨基甲基] 吡啶-2-基} 氨基) 乙酸叔丁酯 541mg (0.785mmol) 来代

替(叔丁氧基羰基 {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯,并且使用6mol/L的盐酸3.3mL(20mmol)及水1.0mL,除此以外,依照实施例7-(b)进行反应及后处理,得到413mg标题化合物的微黄白色泡状物。(收率为99%)

[0541] 质谱 (FAB, m/z) :533(M<sup>+</sup>+1)。

[0542] <sup>1</sup>H-NMR 谱 值 (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) :12.42 (brs, 0.6H), 8.64 (ddd, J = 4.8, 1.8, 1.0Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 7.7, 4.8, 1.0Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.20 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 7.01 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.1Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.6Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.04 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.82 (d, J = 5.6Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.0Hz, 3H)。

[0543] [比较例 14]

[0544] {6-[(4'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0545] 14-(a) :{叔丁氧基羰基 {6-[(4'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基}乙酸叔丁酯

[0546] 使用与比较例 13-(a) 同样的方法得到的 ({6-[(4-溴苄基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}叔丁氧基羰基氨基)乙酸叔丁酯 389mg (0.600mmol) 来代替 3-溴苯乙醚,并且使用 4-乙氧基苯硼酸 150mg (0.900mmol) 来代替 4-(羟甲基)苯硼酸,使用 2mol/L 的碳酸钠水溶液 0.45ml (0.90mmol) 及四(三苯基膦)钯 34.7mg (0.0300mmol),除此以外,依照参考例 5 进行反应及后处理,得到 395mg 标题化合物的微黄白色泡状物。(收率为 96%)

[0547] 质谱 (FAB, m/z) :689(M<sup>+</sup>+1)。

[0548] <sup>1</sup>H-NMR 谱 值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) :8.60 (ddd, J = 4.6, 1.7, 1.0Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 7.7, 7.6, 1.7Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.49-7.36 (m, 6H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 3H), 4.72 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.08 (q, J = 7.0Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)。

[0549] 14-(b) :{6-[(4'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸

[0550] 使用比较例 14-(a) 中得到的 (叔丁氧基羰基 {6-[(4'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯 390mg (0.566mmol) 来代替 (叔丁氧基羰基 {6-[(3'-乙氧基联苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯,并且使用 6mol/L 的盐酸 2.35mL (14.1mmol) 及水 0.65mL,除此以外,依照实施例 7-(b) 进行反应及后处理,得到 296mg 标题化合物的微黄白色泡状物。(收率为 98%)

[0551] 质谱 (FAB, m/z) :533(M<sup>+</sup>+1)。

[0552] <sup>1</sup>H-NMR 谱 值 (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) :12.42 (brs, 0.8H), 8.63 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.8Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 7.8, 0.9, 0.9Hz, 1

H), 7.59-7.55(m, 3H), 7.52-7.50(m, 2H), 7.30-7.28(m, 2H), 7.19(dd,  $J = 8.4, 7.1$ Hz, 1H), 7.01-6.98(m, 2H), 6.75(t,  $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.34(d,  $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.28(d,  $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.72(s, 2H), 4.23(s, 2H), 4.06(q,  $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.82(d,  $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.35(t,  $J = 7.0$ Hz, 3H)。

[0553] [比较例 15]

[0554] (6-[[4-(2-乙氧基吡啶-4-基)苄基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸

[0555] 15-(a) :4-(2-乙氧基吡啶-4-基)苄基甲醇

[0556] 使用 4-溴-2-乙氧基吡啶 (参见 Tetrahedron Letters, 51, 3041 (2010)) 0.55g (2.7mmol) 来代替 3-溴苯乙醚, 并且使用 4-(羟甲基)苯硼酸 0.66g (4.3mmol)、2mol/L 的碳酸钠水溶液 1.9ml (3.8mmol) 及四(三苯基膦)钯 154mg (0.133mmol), 除此以外, 依照参考例 5 进行反应及后处理, 得到 250mg 标题化合物的黄色油状物。(收率为 40%)

[0557] 质谱 (CI,  $m/z$ ): 230 ( $M^+ + 1$ )。

[0558]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.19(dd,  $J = 5.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.64-7.60(m, 2H), 7.49-7.45(m, 2H), 7.09(dd,  $J = 5.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.94(dd,  $J = 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 4.76(d,  $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.40(q,  $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.79(t,  $J = 5.2$ Hz, 0.9H), 1.43(t,  $J = 7.0$ Hz, 3H)。

[0559] 15-(b) :[叔丁氧基羰基(6-[[4-(2-乙氧基吡啶-4-基)苄基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基)氨基]乙酸叔丁酯

[0560] 使用比较例 15-(a) 中得到的 4-(2-乙氧基吡啶-4-基)苄基甲醇 242mg (1.06mmol) 来代替 3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲醇, 并且使用与参考例 1-(f) 同样的方法得到的(叔丁氧基羰基{6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基}氨基)乙酸叔丁酯 505mg (1.06mmol), 使用三正丁基膦 662  $\mu\text{L}$  (2.65mmol) 及 N, N, N', N'-四甲基偶氮二甲酰胺 273mg (1.59mmol), 除此以外, 依照实施例 1 进行反应及后处理, 得到 0.49g 标题化合物的白色泡状物。(收率为 67%)

[0561] 质谱 (CI,  $m/z$ ): 690 ( $M^+ + 1$ )。

[0562]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.60(ddd,  $J = 4.8, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 8.18(dd,  $J = 5.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.83(ddd,  $J = 7.7, 1.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.77(ddd,  $J = 7.7, 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.65(d,  $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49-7.45(m, 2H), 7.44(dd,  $J = 8.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.39(ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.35-7.31(m, 2H), 7.04(dd,  $J = 5.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.92-6.88(m, 2H), 4.76(s, 2H), 4.50(s, 2H), 4.44(s, 2H), 4.41(q,  $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.52(s, 9H), 1.43(t,  $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.42(s, 9H)。

[0563] 15-(c) :(6-[[4-(2-乙氧基吡啶-4-基)苄基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸

[0564] 于室温下向 0.47g (0.68mmol) 比较例 15-(b) 中得到的 [叔丁氧基羰基(6-[[4-(2-乙氧基吡啶-4-基)苄基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基)氨基]乙酸叔丁酯的 6.8mL 二氯甲烷溶液中加入 6.8mL (89mmol) 三氟乙酸, 搅拌 6.5 小时。反应结束后, 对反应溶液进行减压浓缩, 然后加入水, 使用 2mol/L 的氢氧化钠水溶液及 0.1mol/L 的盐酸调节至 pH4.5 后, 用乙酸乙酯进行萃取。使用饱和氯化钠水溶液清洗有机层, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩, 由此得到 293mg 标题化合物。(收率为 81%)

[0565] 质谱 (FAB,  $m/z$ ): 534 ( $M^+ + 1$ )。

[0566]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.52 (brs, 0.7H), 8.66 (dd,  $J = 4.7, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (dd,  $J = 5.5, 0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (dd,  $J = 7.7, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.61 (dd,  $J = 7.7, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.28 (brs, 1H), 7.26 (dd,  $J = 5.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.04 (dd,  $J = 1.5, 0.7\text{Hz}$ , 1H), 6.42 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.35 (q,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.32 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.34 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H)。

[0567] [比较例 16]

[0568] (6-[[2'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸

[0569] 16-(a): 1-溴-2-(1-丙炔基)苯

[0570] 使用 1-溴-2-碘苯 7.07g (25.0mmol) 来代替 1-溴-3-碘苯, 并且使用碘化铜 (I) 1.43g (7.51mmol)、四(三苯基膦)钯 1.45g (1.25mmol)、1-三甲基甲硅烷基-1-丙炔 2.81g (25.0mmol)、三乙胺 11.5ml (82.5mmol) 及 1mol/L 的四氟化氯化铵 / 四氢呋喃溶液 25.0mL (25.0mmol), 除此以外, 依照参考例 12-(a) 进行反应及后处理, 得到 3.77g 标题化合物的无色油状物。(收率为 77%)

[0571] 质谱 (CI,  $m/z$ ): 195, 197 ( $M^+ + 1$ )。

[0572]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.55 (dd,  $J = 8.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (dd,  $J = 7.7, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (ddd,  $J = 8.0, 7.7, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 2.12 (s, 3H)。

[0573] 16-(b): 2'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醇

[0574] 使用比较例 16-(a) 中得到的 1-溴-2-(1-丙炔基)苯 1.95g (10.0mmol) 来代替 3-溴苯乙醚, 使用 4-(羟甲基)苯硼酸 2.28g (15.0mmol)、2mol/L 的碳酸钠水溶液 7.5ml (15mmol) 及四(三苯基膦)钯 580mg (0.502mmol), 除此以外, 依照参考例 5 进行反应及后处理, 得到 1.86g 标题化合物的淡黄色油状物。(收率为 83%)

[0575] 质谱 (EI,  $m/z$ ): 222 ( $M^+$ )。

[0576]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.62-7.59 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 3H), 4.76 (d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 1.94 (s, 3H), 1.73 (t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 1H)。

[0577] 16-(c): (6-[[2'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯

[0578] 使用比较例 16-(b) 中得到的 2'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醇 178mg (0.800mmol) 来代替 3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲醇, 并且使用与参考例 1-(g) 同样的方法得到的 {6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基} 乙酸乙酯 280mg (0.800mmol), 使用三正丁基膦 395  $\mu\text{L}$  (1.60mmol) 及 N, N, N', N'-四甲基偶氮二甲酰胺 276mg (1.60mmol), 除此以外, 依照实施例 1 进行反应及后处理, 得到 420mg 标题化合物的无色膏状物。(收率为 95%)

[0579] 质谱 (CI,  $m/z$ ): 555 ( $M^+ + 1$ )。

[0580]  $^1\text{H-NMR}$  谱值 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.62 (ddd,  $J = 4.7, 1.7, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (ddd,  $J = 7.7, 1.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (ddd,  $J = 7.7, 7.7, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.39-7.22 (m, 7H), 6.51 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 6.23 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.82 (s, 2H), 4.69 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H)。

= 5.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0581] 16-(d) : (6-[[2'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸

[0582] 向 415mg 比较例 16-(c) 中得到的 (6-[[2'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯 (0.748mmol) 的 3.0mL 乙醇溶液中加入 3.0mL (3.0mmol) 1mol/L 的氢氧化钠水溶液, 于室温下搅拌 20 小时。反应结束后, 向反应溶液中添加水, 使用 1mol/L 的盐酸调节至 pH4.5。将得到的浆料溶液加热至 50℃, 然后历经 2 小时搅拌至室温。过滤取得析出的固体后, 进行减压干燥, 由此得到 357mg 标题化合物的微黄白色固体。(收率为 91%)

[0583] 质谱 (ESI<sup>+</sup>, m/z) : 527 (M<sup>+</sup>+1)。

[0584] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 12.44 (brs, 0.6H), 8.65 (ddd, J = 4.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 7.7, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.43-7.30 (m, 5H), 7.20 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.82 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H)。

[0585] [比较例 17]

[0586] (6-[[4'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸

[0587] 17-(a) : 1-溴-4-(1-丙炔基)苯

[0588] 使用 1-溴-4-碘苯 7.07g (25.0mmol) 来代替 1-溴-3-碘苯, 并且使用碘化铜 (I) 1.43g (7.51mmol)、四(三苯基膦)钯 1.45g (1.25mmol)、1-三甲基甲硅烷基-1-丙炔 2.81g (25.0mmol)、三乙胺 11.5ml (82.5mmol) 及 1mol/L 的四氟化氯化铵 / 四氢呋喃溶液 25.0mL (25.0mmol), 除此以外, 依照参考例 12-(a) 进行反应及后处理, 得到 4.11g 标题化合物的白色固体。(收率为 84%)

[0589] 质谱 (CI, m/z) : 195, 197 (M<sup>+</sup>+1)。

[0590] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 7.42-7.39 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 2.03 (s, 3H)。

[0591] 17-(b) : 4'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醇

[0592] 使用比较例 17-(a) 中得到的 1-溴-4-(1-丙炔基)苯 1.95g (10.0mmol) 来代替 3-溴苯乙醚, 并且使用 4-(羟甲基)苯硼酸 2.28g (15.0mmol)、2mol/L 的碳酸钠水溶液 7.5ml (15mmol) 及四(三苯基膦)钯 581mg (0.503mmol), 除此以外, 依照参考例 5 进行反应及后处理, 得到 1.95g 标题化合物的微黄色固体。(收率为 88%)

[0593] 质谱 (EI, m/z) : 222 (M<sup>+</sup>)。

[0594] <sup>1</sup>H-NMR 谱值 (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 7.60-7.56 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 4H), 4.74 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.68 (t, J = 5.9 Hz, 1H)。

[0595] 17-(c) : (6-[[4'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯

[0596] 使用比较例 17-(b) 中得到的 4'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲醇 180mg (0.810mmol) 来代替 3'-(1-丙烯基)联苯-4-基甲醇, 并且使用与参考例 1-(g) 同样的方法得到的

{6-[(吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基}乙酸乙酯 281mg(0.801mmol),使用三正丁基膦 395  $\mu$ L(1.60mmol)及N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺 276mg(1.60mmol),除此以外,依照实施例1进行反应及后处理,得到419mg标题化合物的无色膏状物。(收率为94%)

[0597] 质谱(CI, m/z):555(M<sup>+</sup>+1)。

[0598] <sup>1</sup>H-NMR谱值(CDC1<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm):8.61(ddd, J = 4.7, 1.7, 1.0Hz, 1H), 7.83(ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0Hz, 1H), 7.75(ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.50-7.43(m, 6H), 7.38(ddd, J = 7.7, 4.7, 1.0Hz, 1H), 7.36-7.33(m, 2H), 7.23(dd, J = 8.2, 7.3Hz, 1H), 6.50(d, J = 7.3Hz, 1H), 6.22(d, J = 8.2Hz, 1H), 4.79(s, 2H), 4.69(t, J = 5.4Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 4.22(q, J = 7.2Hz, 2H), 3.95(d, J = 5.4Hz, 2H), 2.08(s, 3H), 1.28(t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0599] 17-(d):(6-[[4'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸

[0600] 使用比较例17-(c)中得到的(6-[[4'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯415mg(0.748mmol)来代替(6-[[2'-(1-丙炔基)联苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺酰基)氨基甲基]吡啶-2-基氨基)乙酸乙酯,并且使用1mol/L的氢氧化钠水溶液3.0mL(3.0mmol),除此以外,依照比较例16-(d)进行反应及后处理,得到371mg标题化合物的白色固体。(收率为94%)

[0601] 质谱(ESI<sup>+</sup>, m/z):527(M<sup>+</sup>+1)。

[0602] <sup>1</sup>H-NMR谱值(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):12.43(brs, 0.7H), 8.64(ddd, J = 4.7, 1.7, 1.0Hz, 1H), 7.95(ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7Hz, 1H), 7.80(ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0Hz, 1H), 7.64-7.56(m, 5H), 7.47-7.44(m, 2H), 7.35-7.32(m, 2H), 7.19(dd, J = 8.3, 7.2Hz, 1H), 6.75(t, J = 5.7Hz, 1H), 6.34(d, J = 8.3Hz, 1H), 6.28(d, J = 7.2Hz, 1H), 4.74(s, 2H), 4.24(s, 2H), 3.81(d, J = 5.7Hz, 2H), 2.07(s, 3H)。

[0603] [试验例1]

[0604] EP2受体结合作用的测定

[0605] EP2受体结合作用的测定按照Abramovitz等人的方法(Biochimica et Biophysica Acta, 1483, 285(2000))进行。向悬浮有表达人EP2受体的HEK293细胞的膜组分(ES-562-M, Euroscreen公司制)10  $\mu$ g的缓冲液(10mM MES-KOH(pH6.0)、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EDTA)中加入溶解在二甲基亚砜(终浓度为1.0(V/V)%)中的被测化合物及[<sup>3</sup>H]前列腺素E<sub>2</sub>(NET-428, PerkinElmer公司制)(终浓度为10nM),于30°C孵育60分钟。使用细胞收集器(cell harvester)(M30R, Brandel公司制),将膜组分回收在玻璃纤维滤纸(GF/B, Whatman公司制)上,使用缓冲液(10mM MES-KOH(pH6.0)、10mM MgCl<sub>2</sub>)进行清洗后,利用液体闪烁分析仪(2000CA, Packard公司制)测定放射活性。使用EXSAS(版本7.1.6, Arm Systex公司制)算出置换50%的已与受体结合的[<sup>3</sup>H]前列腺素E<sub>2</sub>所需的被测化合物的浓度(IC<sub>50</sub>值),由下式求出抑制常数(Ki值)。

[0606]  $Ki = IC_{50} / (1 + ([^3H] \text{ 前列腺素 } E_2 \text{ 浓度} / Kd))$

[0607] 需要说明的是,解离常数(Kd值)通过Scatchard分析而算出。

[0608] 试验结果示于表1。



[0609] 表 1

[0610]

测试化合物编号	EP2 受体结合作用 Ki 值(nM)
实施例 2	0.53
实施例 4	0.80
实施例 6	0.75
实施例 7	0.61

[0611]

实施例9	0.80
实施例10	0.97
实施例11	0.79
实施例12	0.94
实施例14	0.90
实施例16	0.95
实施例18	0.99
实施例19	1.4
比较例1	1.5
比较例2	3.8
比较例3	4.4
比较例4	>10
比较例5	>10
比较例6	2.2
比较例7	1.4
比较例8	1.1
比较例9	1.5
比较例10	1.7
比较例11	1.2
比较例12	2.0
比较例13	2.6
比较例14	>10
比较例15	3.2
比较例16	0.75
比较例17	6.8

[0612] 本试验中,本发明化合物显示出了优异的 EP2 受体结合作用。

[0613] [ 试验例 2]

[0614] 肺成纤维细胞增殖抑制试验

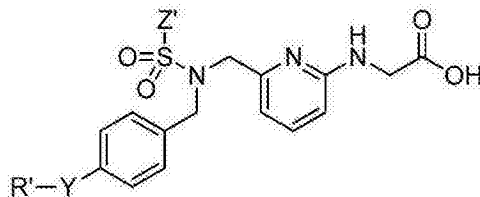
[0615] 对 Huang 等人的方法 (American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 39, 482(2008)) 加以改动,来对抑制肺成纤维细胞增殖的作用实施测定。使用含有 10% FBS 的 DMEM 培养基对来自人胚胎的肺成纤维细胞 (IMR90,从美国标准生物品收藏中心 (American Type Culture Collection) 获得) 进行培养,以  $1 \times 10^4$  个 / 孔的量接种至 96 孔板。在二氧化碳培养箱中培养约 8 小时后,更换为不含 FBS 的 DMEM 培养基,培养

一个晚上。第二天,更换为新的不含 FBS 的 DMEM 培养基,添加溶解在二甲基亚砜(终浓度为 0.1%)中的被测化合物及 FGF(终浓度为 10ng/mL,和光纯药制),静置于二氧化碳培养箱中。22 小时后,添加 BrdU 标记溶液(Roche 公司制),再培养 2 小时。培养结束后,使用 Cell Proliferation ELISA BrdU(Colorimetric)(Roche 公司制),测定 BrdU 摄入量。通过被测化合物浓度与 BrdU 摄入量的非线性回归,使用 EXSAS(版本 8.0.0,Arm Systex 公司制)算出抑制 50%的 BrdU 摄入所需的被测化合物的浓度(IC<sub>50</sub>值)。

[0616] 试验结果示于表 2 及 3。

[0617] 化学式 3

[0618]

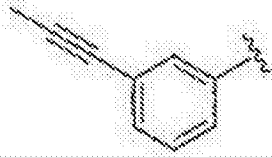

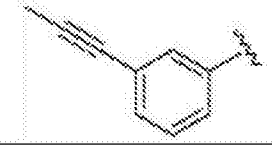
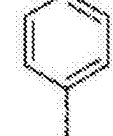
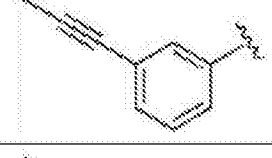
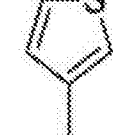
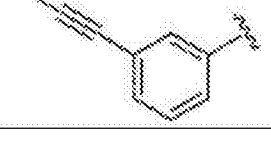
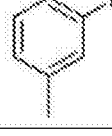


[0619] 表 2

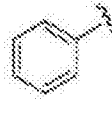


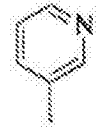
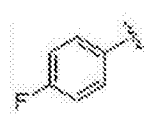
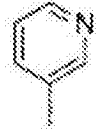
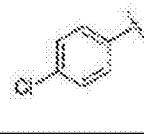
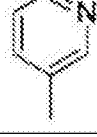


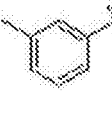
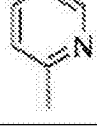
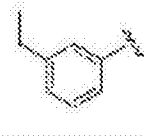
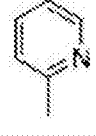
[0620]

测试化合物编号	R'-Y	Z'	肺成纤维细胞增殖抑制作用 IC <sub>50</sub> 值(nM)
实施例 2			0.035
实施例 4			0.016
实施例 6			0.045




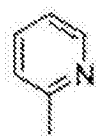


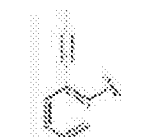

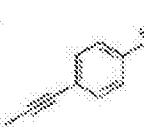

[0621]

实施例 14			0.011
实施例 16			0.0088
实施例 18			0.0042
实施例 19			0.026

[0622]

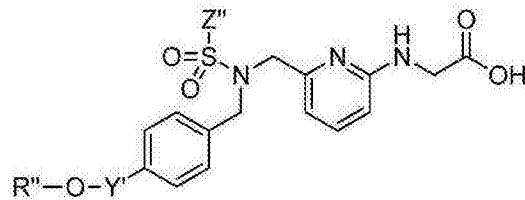
比较例 1			>1.0
比较例 2			0.97
比较例 3			>1.0
比较例 4			>1.0
比较例 5			>1.0
比较例 6			0.58
比较例 7			0.88

[0623]

比较例 8			0.34
比较例 9			0.75
比较例 10			0.56
比较例 16			0.50
比较例 17			>1.0

[0624] 化学式 4

[0625]



[0626] 表 3

[0627]

测试化合物编号	$R''-O-Y'$	$Z''$	肺成纤维细胞增殖抑制作用 IC <sub>50</sub> 值(nM)
实施例7			0.028
实施例9			0.051
实施例10			0.035

[0628]

实施例11			0.049
实施例12			0.037
比较例11			0.20
比较例12			0.44
比较例13			>1.0
比较例14			>1.0
比较例15			>1.0

[0629] 本试验中,本发明化合物显示出了优异的抑制肺成纤维细胞增殖的作用。

[0630] [ 试验例 3]

[0631] 小鼠肺纤维化抑制试验

[0632] 对 Oku 等人的方法 (European Journal of Pharmacology, 590, 400 (2008)) 进行部分改良, 从而实施使用小鼠的肺纤维化抑制作用的试验。即, 对 ICR 小鼠 (雄性, 12-15 周龄, 日本 Charles River 株式会社供应) 连续 5 天静脉内施予 (10mg/kg) 溶解在生理盐水中的博来霉素 (Bleo 注射用 15mg, 日本化药公司制), 由此制成小鼠的肺纤维化模型, 分为博来霉素对照组及被测化合物施予组。对于正常组, 同样地施予生理盐水 5 天。实验中, 各组使用 7 只以上的小鼠。

[0633] 被测化合物的施予溶液如下进行制备: 将被验物质溶解在等摩尔的 0.1mol/L 的氢氧化钠水溶液中后, 添加作为介质的磷酸缓冲液 (PBS) 进行中和。对于被测化合物, 自试验开始日起进行 1 天 2 次、共 28 天的气管内施予。对于正常组及博来霉素对照组, 同样地气管内施予介质。气管内施予中使用了 MicroSprayer™ (IA-1C-M, PennCentury 公司制)。

[0634] 在 28 天的施予结束的第二天, 在吸入麻醉下放血致死, 摘取肺。在摘取的肺中加入 0.5mL 6mol/L 的盐酸, 使用破碎装置 (FastPrep-24, Funakoshi 公司制) 对肺进行处理, 制备肺匀浆。对该肺匀浆进行加热处理 (105-110℃, 约 30 小时), 从而得到黄色的粗水解液。将该溶液用过滤器 (Minisart RC4, 0.45 μm, SARTORIUS 公司制) 过滤, 获得肺水解液。

[0635] 利用 Woessner 等人的方法 (Archives of Biochemistry and Biophysics, 93, 440 (1961)) 测定作为胶原蛋白蓄积的指标的肺水解液中的羟基脯氨酸 (HYP) 量。在试验管中加入上述肺水解液和等量的 6mol/L 的氢氧化钠水溶液进行中和, 使用 0.3mol/L 的氯化钠水溶液将总量定容至 1mL。依次用 0.5mL 氯胺 T 溶液 (室温, 20 分钟) 及 0.5mL 高氯酸溶液 (室温, 5 分钟以上) 进行处理, 再添加 0.5mL 对二甲基氨基苯甲醛溶液并进行加热 (60℃, 20 分钟), 从而进行显色。将冷却后的经显色的溶液 200 μL 移至微孔板中, 利用平板读取器 (Plate reader) (SPECTRA FLOUR, TECAN 公司制) 测定吸光度 (测定波长 570nm, 参比波长 620nm)。使规定浓度的 HYP 溶液同样地反应从而制作标准曲线, 算出各样品的 HYP 浓度。从算出的 HYP 浓度求出每 100g 体重的肺中 HYP 量。由下式算出被测化合物施予时的肺中 HYP 产生抑制率。

[0636] 抑制率 (%) =  $[(\text{HYPb}-\text{HYPc})/(\text{HYPb}-\text{HYPn})] \times 100$

[0637] HYPb: 博来霉素对照组的每 100g 体重的肺中 HYP 量

[0638] HYPc: 被测化合物施予组的每 100g 体重的肺中 HYP 量

[0639] HYPn: 正常组的每 100g 体重的肺中 HYP 量

[0640] 本试验中, 例如, 本发明的实施例 4、10 及 16 的化合物在 0.3mg/kg 的施予量时显示出了 70% 以上的抑制率, 表明具有优异的肺纤维化抑制作用。

[0641] [ 试验例 4]

[0642] 使用人肺微粒体组分的代谢试验

[0643] 向 990 μL 悬浮有相当于 3.5mg 蛋白质的人肺微粒体 (Xenotech 公司制) 的反应组成液 (NADPH 产生系溶液 A (Corning 公司制) 150 μL, NADPH 产生系溶液 B (Corning 公司制) 10 μL, 0.5mol/L 磷酸缓冲液 (pH7.4) 86 μL, 蒸馏水 394 μL) 中加入 10 μL 溶解在二甲基亚砷 (终浓度为 1.0 (V/V)%) 中的被测化合物, 于 37℃ 下孵育 20 分钟。通过高效液相色谱法 (LC-20A 系列, 岛津制作所制) 算出被测化合物 (未变化的酯化合物) 及作为产生的药理活性体的羧酸化合物的峰面积 (测定 UV 波长为 245nm), 由下式算出羧酸化合物的生

成率。

[0644] HPLC 条件 : 色谱柱 : Phenomenex Kinetex C18, 2.1mm×100mm, 2.6 μm, 柱温 40℃ ;

[0645] 洗提液 : A : 0.1% 甲酸, B 液 : 乙腈 / 甲醇 / 甲酸 = 500/500/1 ;

[0646] 梯度条件 : 0 → 3 分钟 : A 液 80%, 3 → 11 分钟 : A 液 20% → 5%, 11 → 15 分钟 : A 液 5% ; 分析时间为 20 分钟

[0647] 羧酸化合物生成率 ( 反应 20 分钟后 ) % = 反应 20 分钟后的羧酸化合物的峰面积 / 反应 0 分钟的被测化合物的峰面积 × 100

[0648] 试验结果示于表 4。

[0649] 表 4

[0650]

被测化合物编号	羧酸体生成率 (%)
实施例 3	27
实施例 20	35

[0651] 本试验中, 本发明的酯化合物被迅速地转化为药理活性化合物即羧酸化合物。

[0652] 以下, 给出可用于本发明的代表性制剂例。

[0653] ( 制剂例 1 ) ( 硬胶囊剂 )

[0654] 将 50mg 的粉末状的实施例 2 的化合物、128.7mg 的乳糖、70mg 的纤维素及 1.3mg 的硬脂酸镁混合, 通过 60 目的筛后, 将 250mg 该粉末装入 3 号胶囊 (gelatin capsule) 中, 制成胶囊剂。

[0655] ( 制剂例 2 ) ( 片剂 )

[0656] 将 50mg 的实施例 2 的化合物、124mg 的乳糖、25mg 的纤维素及 1mg 的硬脂酸镁混合, 利用压片机进行压片, 制成 200mg/ 片的片剂。该片剂可以根据需要施加糖衣。

[0657] 产业上的可利用性

[0658] 本发明的通式 (I) 表示的取代联芳基化合物或其药理学上容许的盐具有 EP2 激动剂作用及优异的抑制肺成纤维细胞增殖的作用, 因此可用作医药, 尤其可用作间质性肺炎·肺纤维化的治疗药及 / 或预防药。