

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03820271.9

[51] Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 9 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 100339376C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.8.28 [21] 申请号 03820271.9

[30] 优先权

[32] 2002. 8. 30 [33] JP [31] 253123/2002

[32] 2003. 4. 22 [33] US [31] 60/464,690

[86] 国际申请 PCT/JP2003/010964 2003.8.28

[87] 国际公布 WO2004/020434 日 2004.3.11

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.25

[73] 专利权人 卫材 R&D 管理有限公司

地址 日本东京都

[72] 发明人 鹤冈明彦 松岛知广 松仓正幸

宫崎和城 高桥惠子 镰田淳一

福田吉男

审查员 索 翌

[74] 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

代理人 杨宏军

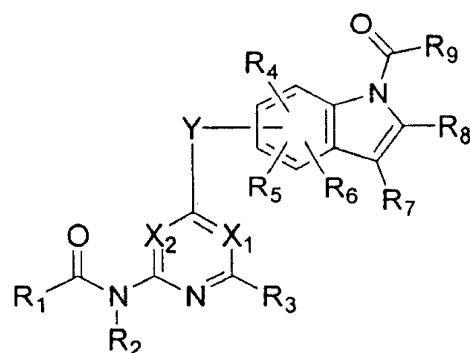
权利要求书 4 页 说明书 243 页

[54] 发明名称

含氮芳环衍生物

[57] 摘要

下述通式表示的化合物或其盐或者它们的水合物，式中， X_1 表示氮原子或式 $-CR_{10}=$ 表示的基团； X_2 表示氮原子或式 $-CR_{11}=$ 表示的基团；Y 表示氧原子等； R_1 为 C_{1-6} 烷氧基、可以具有取代基的 C_{6-10} 芳氧基、式 $-NR_{12a}R_{12b}$ 表示的基团等； R_2 表示氢原子、可以具有取代基的 C_{1-6} 烷基等； R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{10} 及 R_{11} 分别独立地表示氢原子、卤原子、也可以具有取代基的 C_{1-6} 烷基等； R_9 表示式 $-NR_{16a}R_{16b}$ 表示的基团等； R_{12a} 、 R_{12b} 、 R_{16a} 及 R_{16b} 分别独立地表示氢原子、可以具有取代基的 C_{1-6} 烷基等。



1. 从下述化合物中选择的任一种化合物或其盐或它们的水合物:

(1) 5-(2-(3-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(2) 5-(2-(3-氨基甲酰基甲基脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(3) 5-(2-(3-((1S)-1-羟基甲基-2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(4) N1-甲基-5-(2-(4-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(5) 5-(2-(3-(4-氧代-4-(吡咯烷-1-基)丁基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(6) 5-(2-(3-(3-(环丙基氨基甲酰基)丙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(7) 5-(2-(3-(4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-4-氧代丁基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(8) 5-(2-(3-(3-(甲基氨基甲酰基)丙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(9) N1-甲基-5-(2-(吡咯烷-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(11) N1-甲基-5-(2-(4-氧代哌啶-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(13) 5-(2-(4-(3-甲基氨基甲酰基丙基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(14) 5-(2-(4-(3-氨基甲酰基丙基)哌啶-1-基)

羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(17) N1-甲基-5-(2-((3-甲基磺酰基丙基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(19) N1-环丙基-5-(2-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(20) 5-(2-((4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 乙基酰胺、

(21) N1-乙基-5-(2-((4-羟基哌啶-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(22) N1-乙基-5-(2-((吡咯烷-1-基羰基)氨基)-4-吡啶基)氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(23) N4-(4-((1-(乙基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧)-2-吡啶基)-4-吗啉羧酰胺、

(24) N1-环丙基-5-(2-((吡咯烷-1-基羰基)氨基)-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(25) N1-甲基-3-氯-5-(2-((4-羟基哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(26) N1-甲基-5-(2-((甲基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(27) N1-甲基-5-(2-((二乙基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(28) N1-(2-丙炔基)-5-(2-((吡咯烷-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(29) N1-甲基-5-(2-(氮杂环丁烷-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(30) N1-乙基-5-(2-(氮杂环丁烷-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(31) N1-环丙基-5-(2-(氮杂环丁烷-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(32) N1-甲基-5-(2-((4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(33) N1-甲基-5-(2-((4-(氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(34) N1-甲基-5-(2-((4-(二乙基氨基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(35) N1-甲基-5-(2-((4-(4-羟基哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、
以及

(36) N1-丙基-5-(2-(吡咯烷-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺。

2.5-(2-((4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺或其盐或水合物。

3. N1-甲基-5-(2-((4-羟基哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺或其盐或水合物。

4. N1-甲基-5-(2-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺或其盐或水合物。

5. N1-甲基-5-(2-((4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺或其盐或水合物。

6. N4-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-4-吗啉羧酰胺或其盐或水合物。

7. 一种药物组合物，是由权利要求1~6任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物和制剂化辅助剂构成的。

8. 以权利要求1~6任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物为有效成分、通过抑制血管形成而得以有效治疗的疾病的预防·治疗剂。

9. 以权利要求1~6任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物为有效成分的血管形成抑制剂。

10. 以权利要求1~6任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物为有效成分的抗肿瘤剂。

11. 如权利要求10所述的抗肿瘤剂, 所述肿瘤为胰腺癌、胃癌、大肠癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、脑肿瘤、血癌或卵巢癌。

12. 以权利要求1~6任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物为有效成分的血管肿瘤治疗剂。

13. 以权利要求1~6任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物为有效成分的癌转移抑制剂。

14. 以权利要求1~6任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物为有效成分的视网膜血管形成疾病治疗剂或糖尿病性视网膜疾病治疗剂。

15. 以权利要求1~6任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物为有效成分的炎症性疾病治疗剂。

16. 如权利要求15所述的炎症性疾病治疗剂, 其中, 炎症性疾病为变形性关节炎、风湿性关节炎、干癣或延迟性过敏反应。

17. 以权利要求1~6任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物为有效成分的粥样动脉硬化治疗剂。

18. 权利要求1~6任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物在制备用于治疗通过抑制血管形成而可以有效治疗的疾病的预防/治疗剂中的用途。

含氮芳环衍生物

技术领域

本发明涉及对预防和治疗伴随血管形成的异常增殖引起的各种疾病有效的新型化合物，以及含有所述新型化合物的血管形成抑制剂、抗肿瘤剂等药物组合物。

背景技术

血管形成是在胎儿期的血管树形成和各脏器的形态、功能发育时所不可缺少的生物学现象。有报道指出形成血管经过内皮细胞的迁移、增殖、管腔形成等多个过程而被构建，在这些过程中肥大细胞、淋巴细胞、间质细胞等的参与也是很重要的（非专利文献1）。

有报道指出目前已经确定了多个生物体内的血管形成刺激因子，特别是血管内皮细胞增殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor，以下简称为 VEGF）以及成纤维细胞增殖因子（Fibroblast Growth Factor，以下简称为 FGF）能够促进血管形成（非专利文献2及3）。

在成熟个体中，在创伤愈合时或女性生理周期时将发生生理性的血管形成，而己知成熟个体中血管形成的病理性增加与各种疾病的发病或发展过程有关。具体而言，癌症、风湿性关节炎、粥样动脉硬化、糖尿病性视网膜症、血管瘤、干癣等都是伴随异常的血管形成引起的疾病（非专利文献4）。特别是有报道指出实体瘤的增殖依赖于血管形成，因此期待血管形成抑制剂成为针对难治性实体瘤的新型治疗药（非专利文献5）。

作为与取代吡啶结合的六元环含氮芳香族化合物相关的现有技术，有专利文献1和专利文献2。

在专利文献1中，记载了基于选择性抑制酪氨酸激酶的作用，而抑制 VEGF 刺激引起的血管形成的吡啶衍生物，但是并没有公开与抑

制作用相关的药理试验结果。在专利文献2中,记载了在4位经由氧原子结合了吡啶环的吡啶衍生物,但是其中自然也没有公开本发明的化合物,而且也未公开对FGF刺激引起的血管形成的抑制作用。

专利文献1:国际公开第02/16348号公报

专利文献2:国际公开第02/32872号公报

非专利文献1: J. Biol. Chem., 267, 10931, 1992

非专利文献2: Endocrinology, 133, 848, 1993

非专利文献3: Biochem. Biophys. Res. Commun., 147, 876, 1987

非专利文献4: N. Engl. J. Med., 333, 1757, 1995

非专利文献5: J. Natl. Cancer Inst., 82, 4, 1990

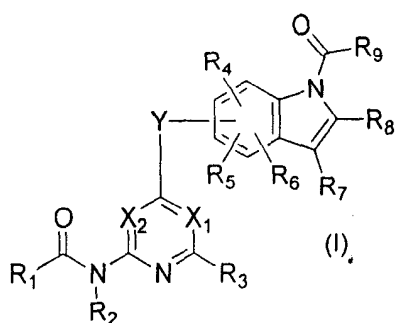
发明内容

本发明的目的在于探索一种抑制血管形成的化合物,该化合物(1)对由作为生物体内的主要血管形成因子的VEGF及FGF诱发的血管形成同时具有强效的抑制作用,从而显示抗肿瘤活性,(2)在物性、体内动态、安全性等方面,也显示作为药物的性质优良的实用性,(3)对于伴随血管形成异常增殖的各种疾病有改善、预防和治疗作用。

本发明人等鉴于上述情况反复进行了深入的研究,结果成功地合成了下述通式(I)表示的新型吡啶衍生物及嘧啶衍生物或其盐或者它们的水合物,同时还发现上述化合物或其盐或者它们的水合物显示优良的血管形成抑制作用,从而完成了本发明。

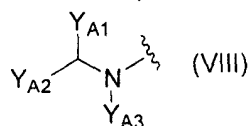
即,本发明涉及:

<1>通式(I)表示的化合物(其中,N1-环丙基-5-((2-((2-氯乙基氨基)羰基)氨基)-4-吡啶基)氧)-1H-1-吡啶羧酰胺除外)或其盐或者它们的水合物,

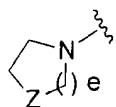


[式中, X_1 表示氮原子或式 $-CR_{10}=$ 表示的基团; X_2 表示氮原子或式 $-CR_{11}=$ 表示的基团; 其中, X_1 及 X_2 不同时为氮原子;

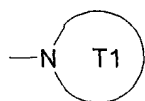
Y 表示氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基或式 $-NR_Y-$ 表示的基团 (R_Y 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基); R_1 为可以有取代基的 C_{1-6} 烷氧基、可以具有取代基的 C_{6-10} 芳氧基、式 $-NR_{12a}R_{12b}$ 表示的基团、下式 (VIII) 表示的基团



{式中, Y_{A1} 及 Y_{A2} 分别独立表示 $-A_{10}-A_{11}-A_{12}$ 表示的基团 [A_{10} 表示单键或可以具有取代基的 C_{1-6} 亚烷基; A_{11} 表示单键、氧原子、羰基或磺酰基; A_{12} 表示氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5~10 元杂芳基、式 $-NR_{A10}R_{A11}$ 、式 $-OR_{A12}$ 表示的基团 (R_{A10} 、 R_{A11} 及 R_{A12} 分别独立地表示氢原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基) 或下述式表示的基团



(式中, e 表示 1 或 2; Z 表示氧原子、式 $CR_{X7}R_{X8}$ 或式 $-NR_{X9}-$ 表示的基团; R_{X7} 、 R_{X8} 及 R_{X9} 分别独立地表示氢原子、羟基或 C_{1-6} 烷基); Y_{A3} 表示氢原子或可以具有取代基的 C_{1-6} 烷基}, 或下述式表示的基团

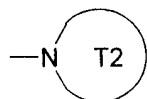


(式中, $T1$ 表示可以具有取代基、环内可以具有 X 的 5~10 元芳香族杂环, 或可以具有取代基、环内可以具有 X 的 3~10 元杂环);

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{10} 及 R_{11} 分别独立地表示氢原子、卤

原子、氰基、也可以具有取代基的 C_{1-6} 烷基、可以具有取代基 C_{2-6} 的链烯基、可以具有取代基的 C_{2-6} 炔基、可以具有取代基的 C_{3-8} 环烷基、式 $-CO-R_{13}$ 表示的基团、式 $-NR_{14}-CO-R_{13}$ 表示的基团、式 $-SO_2-R_{15}$ 表示的基团、式 $-NR_{14}-SO_2-R_{15}$ 表示的基团或 $-NR_{16a}-R_{16b}$ 表示的基团；

R_9 表示式 $-NR_{16a}R_{16b}$ 表示的基团或下述式表示的基团



(T2 表示可以具有取代基的 5~10 元芳香族杂环或也可以具有取代基的 3~10 元杂环)；

R_{12a} 及 R_{12b} 分别独立地表示氢原子、可以具有取代基的 C_{1-6} 烷基、可以具有取代基的 C_{3-6} 链烯基、可以具有取代基的 C_{3-6} 炔基、可以具有取代基的 C_{3-8} 环烷基、可以具有取代基的 3~10 元杂环基团或可以具有取代基的 C_{1-6} 烷氧基；

R_{13} 表示氢原子、可以具有取代基的 C_{1-6} 烷基、可以具有取代基的 C_{2-6} 链烯基、可以具有取代基的 C_{2-6} 炔基、可以具有取代基的 C_{3-8} 环烷基、可以具有取代基的 C_{6-10} 芳基、可以具有取代基的 5~10 元杂芳基、可以具有取代基的 3~10 元杂环基团、可以具有取代基的 C_{1-6} 烷氧基、可以具有取代基的 C_{6-10} 芳氧基、式 $-NR_{12a}R_{12b}$ 表示的基团或下述式表示的基团



(T2 表示可以具有取代基的 5~10 元芳香族杂环或也可以具有取代基的 3~10 元杂环)；

R_2 及 R_{14} 分别独立地表示氢原子、可以具有取代基的 C_{1-6} 烷基、可以具有取代基 C_{2-6} 链烯基、可以具有取代基的 C_{2-6} 炔基、可以具有取代基的 C_{3-8} 环烷基或式 $-CO-R_{13}$ 表示的基团；

R_{15} 表示可以具有取代基的 C_{1-6} 烷基、可以具有取代基的 C_{2-6} 链烯基、可以具有取代基的 C_{2-6} 炔基、可以具有取代基的 C_{3-8} 环烷基、可以具有取代基的 C_{6-10} 芳基、可以具有取代基的 5~10 元杂芳基或

Y 为氧原子;

<5> 如<1>~<4>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物, 其中, X_1 及 X_2 中的任一方为 $-\text{CH}=\text{}$ 表示的基团, 另一方为氮原子;

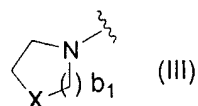
<6> 如<1>~<4>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物, 其中, X_1 及 X_2 均为 $-\text{CH}=\text{}$ 表示的基团;

<7> 如<1>~<6>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物, 其中, R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_8 为氢原子, R_7 为氢原子、卤原子或可以具有取代基的 C_{1-6} 烷基;

<8> 如<1>~<7>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物, 其中, R_9 表示 $-\text{NHR}_{17}$ 表示的基团 (式中, R_{17} 表示可以具有取代基的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、可以具有取代基的 C_{6-10} 芳基或可以具有取代基的 5~10 元杂芳基);

<9> 如<1>~<7>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物, 其中, R_9 为式 $-\text{NR}_{18a}\text{R}_{18b}$ 表示的基团 (式中, R_{18a} 及 R_{18b} 分别独立表示 C_{1-6} 烷基);

<10> 如<1>~<7>任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物, 其中, R_9 为下述式 (III) 表示的基团,



(式中, b_1 表示 1 或 2; X 表示与上述<1>所述 X 相同的含义);

<11> 如<1>~<7>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物, 其中, R_9 为式 $-\text{NHR}_{19}$ 表示的基团 (式中, R_{19} 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基);

<12> 如<1>~<11>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物, 其中, R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及 R_8 均为氢原子;

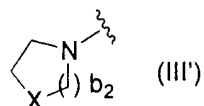
<13> 如<1>~<12>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物, 其中, R_2 为氢原子;

<14> 如<1>~<13>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物, 其中, R_9 为 $-\text{NHR}_{20}$ 表示的基团 (式中, R_{20} 表示甲基、乙基或

环丙基)；

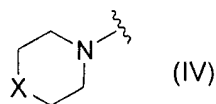
<15> 如<1>~<13>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物，其中， R_9 为 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 表示的基团；

<16> 如<1>~<15>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物，其中， R_1 为可以具有取代基的下述式 III'表示的基团，



(式中， b_2 表示0、1或2，X表示与上述<1>所述X相同的含义)；

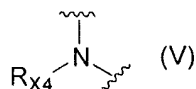
<17> 如<1>~<16>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物，其中， R_1 为下述式 IV 表示的基团，



(式中，X表示与上述<1>所述X相同的含义)；

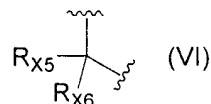
<18> 如<17>所述的化合物或其盐或它们的水合物，其中，式(IV)中，X为氧原子；

<19> 如<17>所述的化合物或其盐或它们的水合物，其中，式(IV)中，X表示下述式(V)表示的基团，



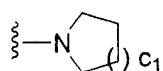
{式中， R_{X4} 表示氢原子或式 $-A_4-A_5-A_6$ 表示的基团[A_4 及 A_5 分别独立地表示单键、可以具有取代基的 C_{1-6} 亚烷基或羰基； A_6 表示氢原子、 C_{3-8} 环烷基、式 $-\text{NR}_{A4}\text{R}_{A5}$ 、式 $-\text{OR}_{A6}$ 表示的基团(R_{A4} 、 R_{A5} 及 R_{A6} 分别独立地表示氢原子或 C_{1-6} 烷基)]}；

<20> 如<17>所述的化合物或其盐或它们的水合物，其中，式(IV)中，X表示下述式(VI)表示的基团，



{式中， R_{X5} 及 R_{X6} 分别独立地表示氢原子或式 $-A_7-A_8-A_9$ 表示的基团[A_7 及 A_8 分别独立地表示单键、可以具有取代基的 C_{1-6} 亚烷基

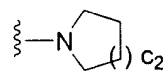
或羰基； A_9 表示氢原子、 C_{3-8} 环烷基、式 $-NR_{A7}R_{A8}$ 、式 $-OR_{A9}$ 表示的基团（ R_{A7} 、 R_{A8} 及 R_{A9} 分别独立地表示氢原子或 C_{1-6} 烷基）或下述式表示的基团，



（式中， c_1 表示0、1或2）]};

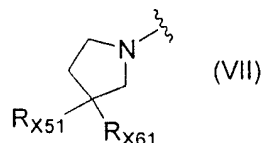
<21> 如<20>所述的化合物或其盐或它们的水合物，其中，式(VI)中， R_{X5} 及 R_{X6} 中的任一方为羟基，另一方为氢原子或 C_{1-6} 烷基；

<22> 如<20>所述的化合物或其盐或它们的水合物，其中，式(VI)中， R_{X5} 及 R_{X6} 中的任一方为氢原子，另一方为下述式表示的基团，

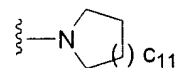


（式中， c_2 表示1或2）；

<23> 如<1>~<16>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物，其中， R_1 为式(VII)表示的基团，

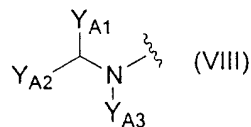


（式中， R_{X51} 及 R_{X61} 分别独立地表示氢原子或式 $-A_{71}-A_{81}-A_{91}$ 表示的基团[A_{71} 及 A_{81} 分别独立地表示单键、可以具有取代基的 C_{1-6} 亚烷基或羰基； A_{91} 表示氢原子、 C_{3-8} 环烷基、式 $-NR_{A71}R_{A81}$ 、式 $-OR_{A91}$ 表示的基团（ R_{A71} 、 R_{A81} 及 R_{A91} 分别独立地表示氢原子或 C_{1-6} 烷基）或下述式表示的基团，



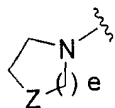
（式中， c_{11} 表示0、1或2）]};

<24> 如<1>~<15>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物，其中， R_1 为式(VIII)表示的基团，



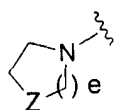
{式中， Y_{A1} 及 Y_{A2} 分别独立地表示式 $-A_{10}-A_{11}-A_{12}$ 表示的基团[A_{10} 表示单键或可以具有取代基的 C_{1-6} 亚烷基； A_{11} 表示单键、氧原

子、羰基或磺酰基； A_{12} 表示氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5~10 元杂芳基、式 $-NR_{A10}R_{A11}$ 、式 $-OR_{A12}$ 表示的基团（ R_{A10} 、 R_{A11} 及 R_{A12} 分别独立地表示氢原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基）或下述式表示的基团，



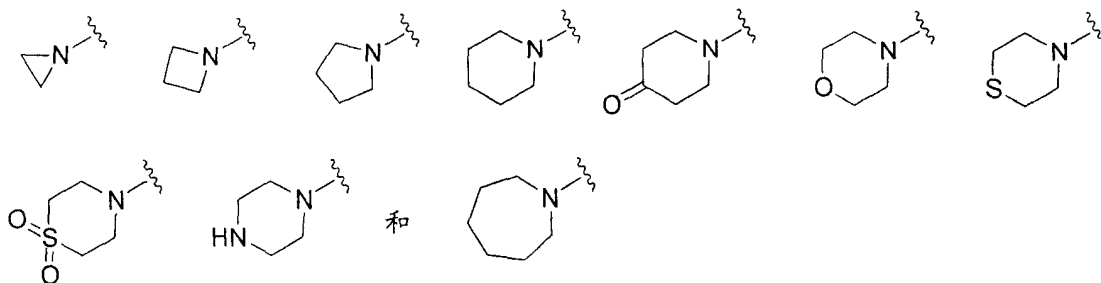
（式中， e 表示 1 或 2， Z 表示氧原子、式 $CR_{X7}R_{X8}-$ 或式 $-NR_{X9}$ 表示的基团； R_{X7} 、 R_{X8} 及 R_{X9} 分别独立地表示氢原子、羟基或 C_{1-6} 烷基）； Y_{A3} 表示氢原子或可以具有取代基的 C_{1-6} 烷基；

<25> 如<24>所述的化合物或其盐或它们的水合物，其中，在式（VIII）中， Y_{A1} 及 Y_{A2} 中的任一为氢原子，另一方为式 $-(CH_2)_{2-A13}-A_{14}$ 表示的基团 [A_{13} 表示单键、羰基或磺酰基； A_{14} 表示 C_{1-6} 烷基、式 $-NR_{A13}R_{A14}$ 表示的基团（ R_{A13} 及 R_{A14} 分别独立地表示氢原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基）或下述式表示的基团，



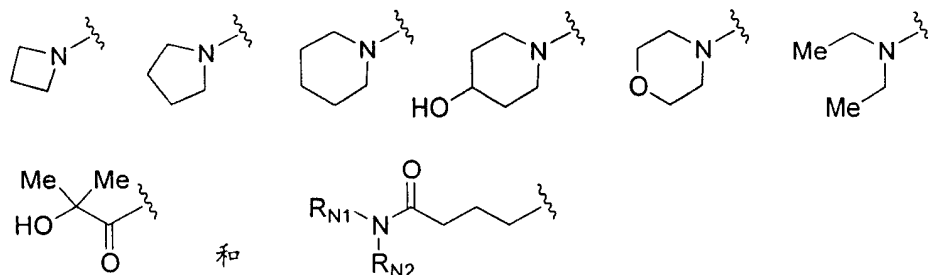
（式中， e 及 Z 表示与上述<24>所述 e 及 Z 相同的含义）， Y_{A3} 为氢原子；

<26> 如<1>~<15>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物，其中， R_1 表示从可以具有选自取代基组 α 的取代基的下述式表示的基团中选择的任一种基团，



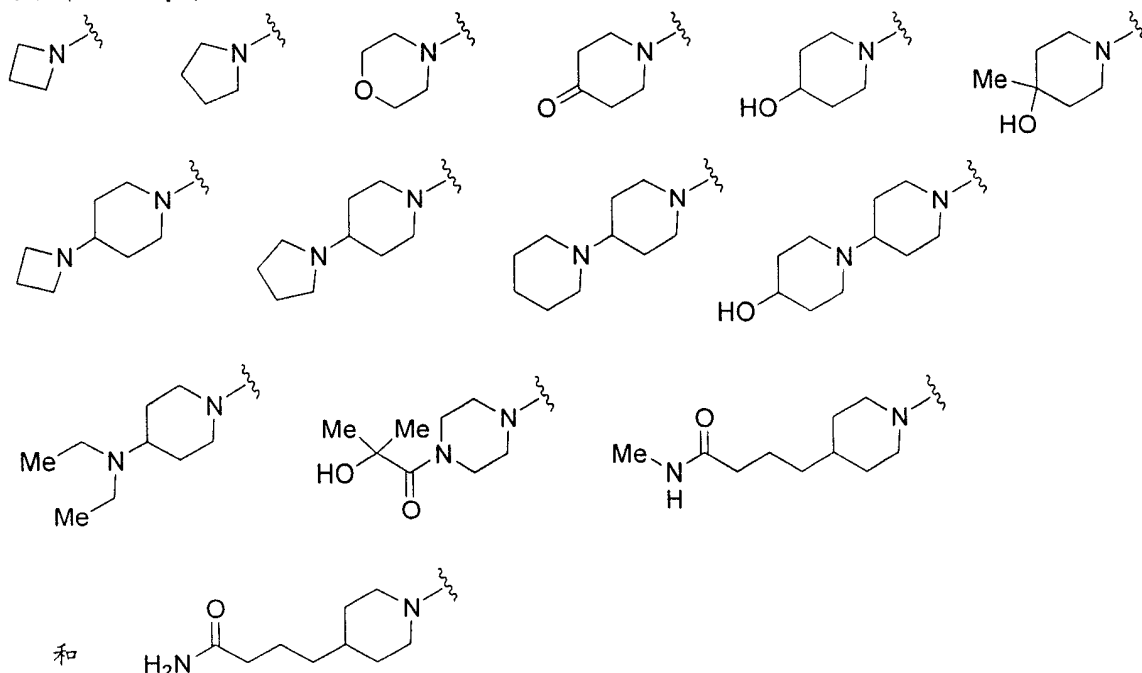
[取代基组 α]

卤原子、羟基、巯基、硝基、氰基、羧基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、下述式表示的基团，



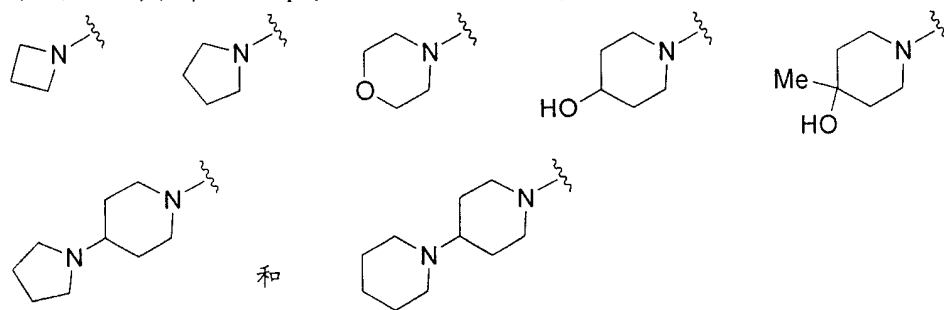
(式中, R_{N1} 及 R_{N2} 分别独立地表示氢原子或 C_{1-6} 烷基。);

<27> 如<1>~<15>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物, 其中, R₁表示从下述式表示的基团中选择的任一种基团,



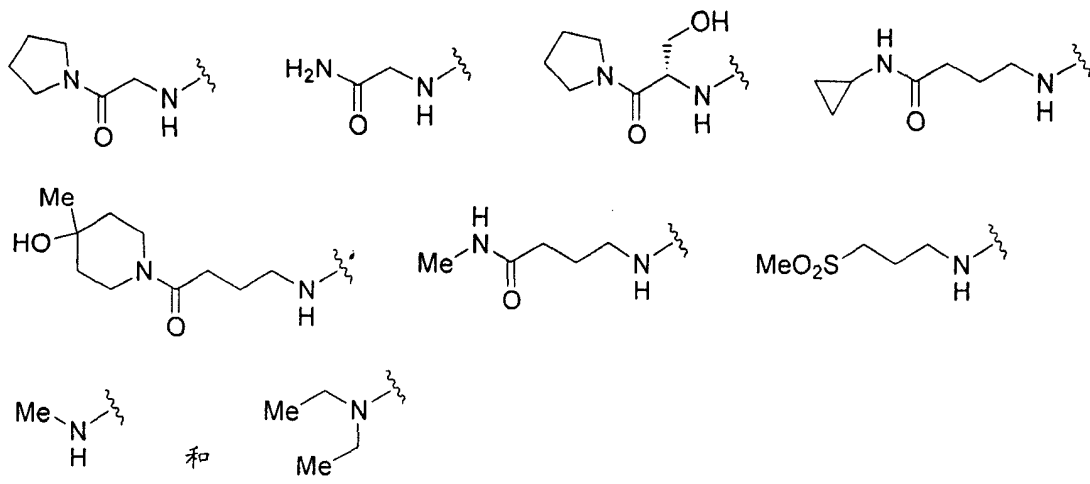
;

<28> 如<1>~<15>中任一项所述的化合物或其可药用盐或它们的水合物, 其中, R₁表示从下述式表示的基团中选择的任一种基团,

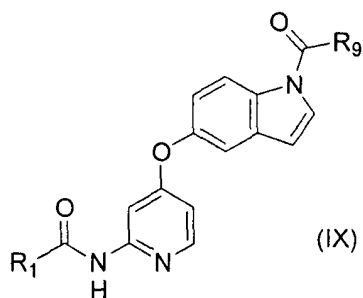


3

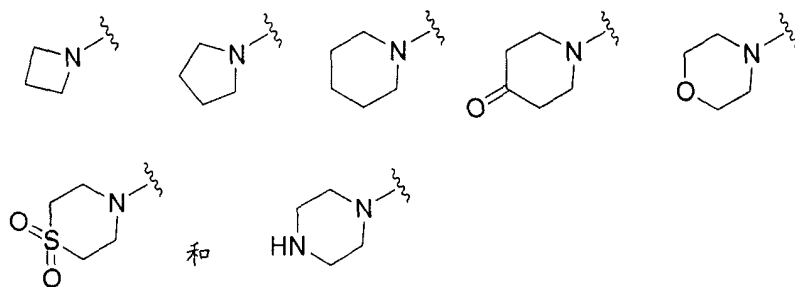
<29> 如<1>~<15>中任一项所述的化合物或其盐或它们的水合物, 其中, R₁表示从下述式表示的基团中选择的任一种基团,



<30> 用通式 (IX) 表示的如<1>所述的化合物或其盐或它们的水合物,



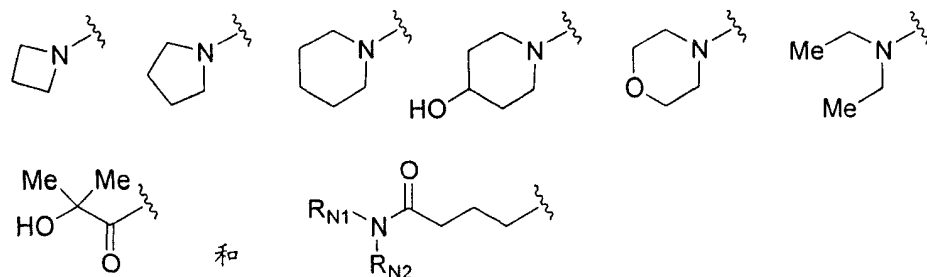
(式中, R_1 表示选自可以具有从取代基组 β 中选择的取代基的下述式表示的基团中的任一种基团,



R_9 表示 $-NHR_{20}$ (式中, R_{20} 表示甲基、乙基或环丙基) 表示的基团)] ;

[取代基组 β]

羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环丙基、下述式表示的基团,



(式中, R_{N1} 及 R_{N2} 分别独立地表示氢原子或 C_{1-6} 烷基。);

<31> 如<1>所述的化合物或其可药用盐或它们的水合物, 化合物为从下述化合物中选择的至少一种化合物:

(1) N1-乙基-5-(2-((甲氧基氨基)羰基)氨基-4-嘧啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(2) 5-(6-(3-(3-二乙基氨基丙基氨基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(3) 5-(6-((4-羟基哌啶-1-基)羰基)氨基)嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(4) 5-(6-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基氨基)嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(5) 5-(2-(3-((1R)-1-氨基甲酰基-2-苯基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(6) 5-(2-(3-((1S)-1-氨基甲酰基-2-苯基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(7) 5-(2-(3-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(8) 5-(2-(3-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(9) 5-(2-(3-((1S)-1-氨基甲酰基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(10) 5-(2-(3-((1S)-1-氨基甲酰基-3-甲基丁基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(11) 5-(2-(3-氨基甲酰基甲基脲基)吡啶-4-基氧)-

1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(12) 5-(2-(3-环丙基氨基甲酰基甲基脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(13) 5-(2-(3-((1S)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(14) 5-(2-(3-((1R)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(15) (2S)-2-(3-(4-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)脲基)-1,5-戊二酸 二酰胺、

(16) (2S)-2-(3-(4-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)脲基)琥珀酰胺、

(17) 5-(2-(3-((1S)-1-环丙基氨基甲酰基-2-羟基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(18) 5-(2-(3-((1S)-1-羟基甲基-2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(19) 5-(2-(3-((1R)-1-羟基甲基-2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(20) 5-(2-(3-((1S)-1-羟基甲基-2-氧代-2-哌啶-1-基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(21) 5-(2-(3-((1R)-1-羟基甲基-2-氧代-2-哌啶-1-基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(22) 5-(2-(3-((1S)-1-羟基甲基-2-(4-羟基哌啶-1-基)-2-氧代乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(23) 5-(2-(3-((1S)-1-羟基甲基-2-(吗啉-4-

基)-2-氧代乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸
甲基酰胺、

(24) 5-(2-(3-(2-环丙基氨基甲酰基乙基)脲基)吡啶
-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(25) 5-(2-(3-(3-氧代-3-(吡咯烷-1-基)丙基)
脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(26) 5-(2-(3-(3-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)
-3-氧代丙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲
基酰胺、

(27) N1-乙基-5-(2-((2-乙氧基乙基)氨基)羰基)
氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(28) N1-甲基-5-(2-((4-(2-羟基-2-甲基丙酰基)
哌啶-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(29) N1-甲基-5-(2-((3-(二乙基氨基)丙基氨基)
羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(30) N1-甲基-5-(2-((3-(4-羟基哌啶子基)丙基)
氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(31) N1-甲基-5-(2-((3-(4-甲基哌啶-1-基)
丙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(32) 5-(2-(3-(4-氧代-4-(吡咯烷-1-基)丁基)
脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(33) 5-(2-(3-(3-(环丙基氨基甲酰基)丙基)脲基)
吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(34) 5-(2-(3-(4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)
-4-氧代丁基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲
基酰胺、

(35) 5-(2-(3-(3-(二乙基氨基甲酰基)丙基)脲基)
吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(36) 5-(2-(3-(3-(甲基氨基甲酰基)丙基)脲基)吡

啉-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(37) N1-甲基-5-(2-(吡咯烷-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(38) N1-甲基-5-(2-(哌啶-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(39) N1-甲基-5-(2-(4-羟基哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(40) N1-甲基-5-(2-(4-氧代哌啶-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(41) 5-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(42) N1-甲基-5-(2-(4-(1-羟基-1-甲基乙基)哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(43) 5-(2-(4-(3-甲基氨基甲酰基丙基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(44) 5-(2-(4-(3-氨基甲酰基丙基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(45) 5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)羰基)哌啶-1-基)羰基氨基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(46) N1-甲基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(47) N1-甲基-5-(2-(4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(48) N1-甲基-5-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(49) N1-甲基-5-(2-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(50) N1-甲基-5-(2-(3-甲基磺酰基丙基氨基)羰基)

氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(51) N1-甲基-5-(2-((4-(2-二甲基氨基乙酰基)哌嗪-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(52) N1-甲基-5-(2-((4-环己基哌嗪-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(53) N4-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-4-吗啉羧酰胺、

(54) N1-甲基-5-(2-((1,1-二氧代硫代吗啉-4-基羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(55) 5-(2-(3-((1R)-1-羟基甲基-2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 乙基酰胺、

(56) 5-(2-(3-((1S)-1-羟基甲基-2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 乙基酰胺、

(57) 5-(2-(3-((1R)-1-羟基甲基-2-氧代-2-哌啶-1-基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 乙基酰胺、

(58) 5-(2-(3-((1S)-1-羟基甲基-2-氧代-2-哌啶-1-基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 乙基酰胺、

(59) 5-(2-(3-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 乙基酰胺、

(60) N1-乙基-5-(2-(((1-甲基-4-哌啶基)甲基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(61) N1-乙基-5-(2-(((2-(二乙基氨基)乙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(62) N1-乙基-5-(2-(((2-(吗啉-4-基)乙基)氨基

基) 羰基) 氨基-4-吡啶基) 氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(63) N1-乙基-5-(2-((2-(4-羟基吡啶子基) 乙基) 氨基) 羰基) 氨基-4-吡啶基) 氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(64) N1-甲基-5-(2-((2-(4-羟基吡啶子基) 乙基) 氨基) 羰基) 氨基-4-吡啶基) 氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(65) N1-乙基-5-(2-((3-(二乙基氨基) 丙基氨基) 羰基) 氨基-4-吡啶基) 氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(66) N1-乙基-5-(2-((3-(吗啉-4-基) 丙基) 氨基) 羰基) 氨基-4-吡啶基) 氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(67) N1-乙基-5-(2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基) 丙基) 氨基) 羰基) 氨基-4-吡啶基) 氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(68) N1-环丙基-5-(2-((4-(吡咯烷-1-基) 吡啶-1-基) 羰基) 氨基) 吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(69) 5-(2-(3-((1R)-1-羟基甲基-2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基) 脲基) 吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 环丙基酰胺、

(70) 5-(2-(3-((1S)-1-羟基甲基-2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基) 脲基) 吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 环丙基酰胺、

(71) 5-(2-(3-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基) 乙基) 脲基) 吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 环丙基酰胺、

(72) 5-(2-(3-(3-氧代-3-(吡咯烷-1-基) 丙基) 脲基) 吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 环丙基酰胺、

(73) 5-(2-(3-((1R)-1-羟基甲基-2-氧代-2-吡啶-1-基乙基) 脲基) 吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 环丙基酰胺、

(74) 5-(2-(3-((1S)-1-羟基甲基-2-氧代-2-吡啶-1-基乙基) 脲基) 吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 环丙基酰胺、

(75) N1-苯基-5-(2-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(76) N1-苯基-5-(2-((3-(4-甲基哌啶-1-基)丙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(77) N1-乙基-5-(2-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(78) 5-(2-((4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 乙基酰胺、

(79) N1-乙基-5-(2-(4-羟基哌啶-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(80) N1-乙基-5-(2-(哌啶-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(81) N1-乙基-5-(2-((吡咯烷-1-基羰基)氨基)-4-吡啶基)氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(82) N4-(4-(1-(乙基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧)-2-吡啶基)-4-吗啉羧酰胺、

(83) N1-乙基-5-(2-((1,1-二氧代硫代吗啉-4-基羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(84) N1-乙基-5-(2-((甲氧基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(85) N1-环丙基-5-(2-((4-羟基哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(86) N1-环丙基-5-(2-((4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(87) N4-(4-(1-(环丙基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧)-2-吡啶基)-4-吗啉羧酰胺、

(88) N1-环丙基-5-(2-((吡咯烷-1-基羰基)氨基)-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(89) N1-环丙基-5-(2-(哌啶-1-基羰基)氨基-4-吡

啉基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、

(90) N4 - (4 - (1 - (环戊基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) - 4 - 吗啉羧酰胺、

(91) 5 - (2 - ((4 - 羟基哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 环戊基酰胺、

(92) N1 - 环戊基 - 5 - (2 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、

(93) N1 - (3 - 甲基丁基) - 5 - (2 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、

(94) N1 - (3 - 甲基丁基) - 5 - (2 - ((4 - 羟基哌啶子基) 羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、

(95) N4 - (4 - (1 - ((3 - 甲基丁基) 氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) - 4 - 吗啉羧酰胺、 (96) N1 - (1 - 乙基丙基) - 5 - (2 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、

(97) N1 - (1 - 乙基丙基) - 5 - (2 - ((4 - 羟基哌啶子基) 羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、

(98) N4 - (4 - (1 - ((1 - 乙基丙基) 氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) - 4 - 吗啉羧酰胺、

(99) N4 - (4 - (1 - ((1 - 戊基) 氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) - 4 - 吗啉羧酰胺、

(100) N1 - (1 - 戊基) - 5 - (2 - ((4 - 羟基哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、

(101) N1 - (1 - 戊基) - 5 - (2 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、

(102) N1 - 甲基 - 3 - 氯 - 5 - (2 - ((3 - (二乙基氨基) 丙基) 氨基) 羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、

(103) N1 - 甲基 - 3 - 氯 - 5 - (2 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基)

哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(104) N1-甲基-3-氯-5-(2-((4-羟基哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(105) N1-甲基-3-氯-5-(2-(((3-(4-羟基哌啶子基)丙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(106) N1-甲基-3-氯-5-(2-((4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(107) N4-(4-(3-氯-1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-4-吗啉羧酰胺、

(108) N1-甲基-3-氯-5-(2-((4-乙基哌嗪-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(109) N1-乙基-3-氯-5-(2-((4-羟基哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(110) N1-乙基-3-氯-5-(2-(((3-(4-羟基哌啶子基)丙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(111) N1-乙基-3-氯-5-(2-(((3-(二乙基氨基)丙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(112) N1,3-二甲基-5-(2-((4-羟基哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(113) N1,3-二甲基-5-(2-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(114) N1-环丙基-5-(2-((4-羟基哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-3-甲基-1H-1-吡啶羧酰胺、

(115) N1-环丙基-5-(2-((4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-3-甲基-1H-1-吡啶羧酰胺、

(116) N1-甲基-5-(2-((甲基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(117) N1-甲基-5-(2-((二乙基氨基)羰基)氨基-4-

吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(118) N1-(2-丙炔基)-5-(2-((吡咯烷-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(119) N1-甲基-5-(2-(氮杂环丁烷-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(120) N1-乙基-5-(2-(氮杂环丁烷-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(121) N1-环丙基-5-(2-(氮杂环丁烷-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(122) N1-甲基-5-(2-(((4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(123) N1-甲基-5-(2-(((4-(氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(124) N1-甲基-5-(2-(((4-(二乙基氨基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(125) N1-甲基-5-(2-(((4-(4-羟基哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、
以及

(126) N1-丙基-5-(2-(吡咯烷-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺;

<32> 如<1>所述的化合物或其盐或它们的水合物,化合物为从下述化合物中选择的至少一种化合物:

(1) 5-(2-(3-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(2) 5-(2-(3-氨基甲酰基甲基脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(3) 5-(2-(3-((1S)-1-羟基甲基-2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲

基酰胺、

(4) N1-甲基-5-(2-((4-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(5) 5-(2-(3-(4-氧代-4-(吡咯烷-1-基)丁基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(6) 5-(2-(3-(3-(环丙基氨基甲酰基)丙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(7) 5-(2-(3-(4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-4-氧代丁基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(8) 5-(2-(3-(3-(甲基氨基甲酰基)丙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(9) N1-甲基-5-(2-(吡咯烷-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(10) N1-甲基-5-(2-((4-羟基哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(11) N1-甲基-5-(2-(4-氧代哌啶-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(12) 5-(2-((4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(13) 5-(2-((4-(3-甲基氨基甲酰基丙基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(14) 5-(2-((4-(3-氨基甲酰基丙基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺、

(15) N1-甲基-5-(2-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(16) N1-甲基-5-(2-((4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(17) N1-甲基-5-(2-((3-甲基磺酰基丙基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(18) N4-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-4-吗啉羧酰胺、

(19) N1-环丙基-5-(2-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(20) 5-(2-((4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 乙基酰胺、

(21) N1-乙基-5-(2-((4-羟基哌啶-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(22) N1-乙基-5-(2-((吡咯烷-1-基羰基)氨基)-4-吡啶基)氧)-1H-1-吡啶羧酰胺、

(23) N4-(4-(1-(乙基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧)-2-吡啶基)-4-吗啉羧酰胺、

(24) N1-环丙基-5-(2-((吡咯烷-1-基羰基)氨基)-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(25) N1-甲基-3-氯-5-(2-((4-羟基哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(26) N1-甲基-5-(2-((甲基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(27) N1-甲基-5-(2-((二乙基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(28) N1-(2-丙炔基)-5-(2-((吡咯烷-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(29) N1-甲基-5-(2-(氮杂环丁烷-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(30) N1-乙基-5-(2-(氮杂环丁烷-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺、

(31) N1-环丙基-5-(2-(氮杂环丁烷-1-基羰基)氨基

- 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、

(32) N1 - 甲基 - 5 - (2 - ((4 - (吗啉 - 4 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、

(33) N1 - 甲基 - 5 - (2 - ((4 - (氮杂环丁烷 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、

(34) N1 - 甲基 - 5 - (2 - ((4 - (二乙基氨基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、

(35) N1 - 甲基 - 5 - (2 - ((4 - (4 - 羟基哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、
以及

(36) N1 - 丙基 - 5 - (2 - (吡咯烷 - 1 - 基羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺;

<33> 如<1>所述的化合物或其盐或它们的水合物, 化合物为从下述化合物中选择的至少一种化合物:

(1) 5 - (2 - ((4 - 羟基 - 4 - 甲基哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺、

(2) N1 - 甲基 - 5 - (2 - ((4 - 羟基哌啶子基) 羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、

(3) N1 - 甲基 - 5 - (2 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、

(4) N1 - 甲基 - 5 - (2 - ((4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺、以及

(5) N4 - (4 - (1 - (甲基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) - 4 - 吗啉羧酰胺;

<34> 由<1> ~ <33>中任一项所述的化合物和制剂化辅助剂构成的药物组合物;

<35> 以<1> ~ <33>中任一项所述的化合物或其盐或其水合物为

有效成分、通过抑制血管形成而得以有效治疗的疾病的预防·治疗剂；

<36> 以<1>~<33>中任一项所述的化合物或其盐或其水合物为有效成分的血管形成抑制剂；

<37> 以<1>~<33>中任一项所述的化合物或其盐或其水合物为有效成分的抗肿瘤剂；

<38> 如<37>所述的抗肿瘤剂，所述肿瘤为胰腺癌、胃癌、大肠癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、脑肿瘤、血癌或卵巢癌；

<39> 以<1>~<33>中任一项所述的化合物或其盐或其水合物为有效成分的血管肿瘤治疗剂；

<40> 以<1>~<33>中任一项所述的化合物或其盐或其水合物为有效成分的癌转移抑制剂；

<41> 以<1>~<33>中任一项所述的化合物或其盐或其水合物为有效成分的视网膜血管形成疾病治疗剂或糖尿病性视网膜疾病治疗剂；

<42> 以<1>~<33>任一项所述的化合物或其盐或其水合物为有效成分的炎症性疾病治疗剂；

<43> 如<42>所述的炎症性疾病治疗剂，其中，炎症性疾病为变形性关节炎、风湿性关节炎、干癣或延迟性过敏反应；

<44> 以<1>~<33>中任一项所述的化合物或其盐或其水合物为有效成分的粥样动脉硬化治疗剂；

<45> 以<1>~<33>中任一项所述的化合物或其盐或其水合物为有效成分、基于血管形成抑制作用的抗肿瘤剂；

<46> 通过抑制血管形成而可以有效治疗的疾病的预防/治疗方法，其特征在于将<1>~<33>中任一项所述的化合物或其盐或其水合物以药理学有效剂量给予患者；

<47> 将<1>~<33>中任一项所述的化合物或其盐或其水合物在制备用于治疗通过抑制血管形成而可以有效治疗的疾病的预防/治疗剂中的用途。

具体实施方式

下面说明本说明书所述用语、符号等的含义，并详细说明本发明。

在本说明书中，为了方便有时用化合物的结构式表示一定的异构体，但是本发明包括化合物在结构上产生的所有几何异构体、基于手性碳的光学异构体、立体异构体、互变异构体等所有异构体以及异构体混合物，并不限于为了方便所采用的结构式的记载，可以为任一种异构体，也可以为混合物。因此，虽然当分子内存在手性碳原子时可以存在光学异构体以及外消旋体，但本发明中并无特别限定，包含任何情况。另外，对存在多晶型的情况也同样地没有限定，可以为任一种结晶型或其混合物，另外，也可以为无水物、水合物、溶剂化物中的任一种。

另外，本发明化合物也包括在生物体内接受氧化、还原、水解、接合等代谢而显示所需活性的化合物，而且本发明还包括在生物体内接受氧化、还原、水解等代谢而生成本发明化合物的化合物。

本说明书中，“C₁₋₆烷基”表示作为从碳原子数 1~6 的脂肪族烃中除去任意 1 个氢原子而衍生的 1 价基团的碳原子数为 1~6 的直链或支链状烷基，具体而言，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、正己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基等，优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基。

本说明书中，“C₂₋₆链烯基”是指可以包含 1~2 个双键的碳原子数 2~6 的直链或支链状链烯基，具体而言，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-

丙烯基、戊烯基、己烯基、己二烯基等，优选乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基。

本说明书中，“ C_{3-6} 链烯基”是指可以包含1~2个双键的碳原子数3~6的直链或支链状链烯基，具体而言，例如1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、戊烯基、己烯基、己二烯基等，优选1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基。

本说明书中，“ C_{2-6} 炔基”表示可以包含1~2个三键的碳原子数2~6的直链或支链状炔基，具体而言，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、戊炔基、己炔基、己二炔基等，优选乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基。

本说明书中，“ C_{3-6} 炔基”表示可以包含1~2个三键的碳原子数3~6的直链或支链状炔基，具体而言，例如1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、戊炔基、己炔基、己二炔基等，优选1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基。

本说明书中，“ C_{3-8} 的环烷基”是指碳原子数3~8的环状脂肪族烃基，具体而言，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等，优选环丙基、环丁基、环戊基。

本说明书中，“ C_{1-6} 亚烷基”是指从上述定义的“ C_{1-6} 烷基”中除去任一1个氢原子衍生得到的2价基团，具体而言，例如有亚甲基、亚乙基、甲基亚乙基、亚丙基、乙基亚乙基、1,1-二甲基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基、亚丁基、亚戊基、亚己基等，优选亚甲基、亚乙基。

本说明书中，“ C_{1-6} 烷氧基”是指结合有上述定义的“ C_{1-6} 烷基”的氧基，具体而言，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、仲

戊氧基、新戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、正己氧基、异己氧基、1-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、3,3-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,2,2-三甲基丙氧基、1-乙基-1-甲基丙氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基等,优选甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。

本说明书中,“C₁₋₆烷基”是指结合有上述定义的“C₁₋₆烷基”的烷基,具体而言,例如甲烷基、乙烷基、正丙烷基、异丙烷基、正丁烷基、异丁烷基、仲丁烷基、叔丁烷基、正戊烷基、异戊烷基、仲戊烷基、新戊烷基、1-甲基丁烷基、2-甲基丁烷基、1,1-二甲基丙烷基、1,2-二甲基丙烷基、正己烷基、异己烷基、1-甲基戊烷基、2-甲基戊烷基、3-甲基戊烷基、1,1-二甲基丁烷基、1,2-二甲基丁烷基、2,2-二甲基丁烷基、1,3-二甲基丁烷基、2,3-二甲基丁烷基、3,3-二甲基丁烷基、1-乙基丁烷基、2-乙基丁烷基、1,1,2-三甲基丙烷基、1,2,2-三甲基丙烷基、1-乙基-1-甲基丙烷基、1-乙基-2-甲基丙烷基等,优选甲烷基、乙烷基、正丙烷基、异丙烷基、正丁烷基、异丁烷基、仲丁烷基、叔丁烷基。

本说明书中,“C₆₋₁₀芳基”是指碳原子数6至10的芳香族性烃的环式基团,具体而言,例如、苯基、1-萘基、2-萘基、茚基、azulenyl基、heptalenyl基等,优选苯基、1-萘基、2-萘基。

本说明书中,“C₆₋₁₀芳氧基”是指结合有上述定义的“C₆₋₁₀芳基”的氧基,具体而言,例如、苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基、茚氧基、莰氧基(azulenylloxy)、庚塔烯氧基(heptalenylloxy)等,优选苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基。

本说明书中,“卤原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子,优选氟原子、氯原子、溴原子。

本说明书中,“杂原子”是指氮原子、硫原子或氧原子。

本说明书中，“5至10元芳香族杂环”是指构成环的原子数为5至10，其构成环的原子中含有1个至多个杂原子的芳香族性环，具体而言，例如吡咯环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环、吡唑环、咪唑环、三唑环、四唑环、𪔐啉环、异𪔐啉环、𪔐唑环、喹啉环、异喹啉环、噌啉环、喹唑啉环、喹喔啉(quinoxaline)、1,5-二氮杂萘环、2,3-二氮杂萘环、𪔐唑环、嘌呤环、呋喃环、噻吩环、苯并咪唑环、咪唑并吡啶环、咪唑并三嗪环、吡咯并吡啶环、吡咯并嘧啶环、吡啶并嘧啶环、𪔐唑环、异𪔐唑环、噻唑环、异噻唑环、吩𪔐嗪环、吩噻嗪环、呋喃并吡咯环、咪唑并噻唑环、苯并𪔐唑环、苯并噻唑环、吡唑并𪔐唑环、吡啶并𪔐嗪环、苯并呋喃环、苯并噻吩环等，优选呋喃环、噻吩环、噻唑环等。

本说明书中，“5至10元杂芳基”是指从上述定义的“5~10元芳香族杂环”中除去1个任意位置的氢原子衍生的1价基团。

本说明书，“3~10元杂环”是指具有以下特征的非芳香族性环：

- (1) 构成环的原子数为3~10
- (2) 构成环的原子中含有1~2个杂原子
- (3) 环中也可以含有1~2个双键
- (4) 环中也可以含有1~3个羰基或磺酰基
- (5) 为单环或双环。

具体而言，例如有氮丙啶环、氮杂环丁烷环、吡咯烷环、哌啶环、4-氧代哌啶环、高哌啶环、哌嗪环、高哌嗪环、吗啉环、硫代吗啉环、1,1-二氧代硫代吗啉环、吡啶酮环、苯二酰亚胺环、琥珀酰亚胺环等，优选氮杂环丁烷环、吡咯烷环、哌啶环、哌嗪环、吗啉环。

本说明书中，“3~10元杂环基”是指从上述定义的“3~10元杂环”中除去1个任意位置的氢原子衍生得到的1价基团。

本说明书中，“也可以具有取代基”与“也可以在能够取代的部位具有任意组合的1~多个取代基”含义相同。具体而言，该取代基例如为、

- (1) 卤原子、

- (2) 羟基、
- (3) 巯基、
- (4) 硝基、
- (5) 氰基、
- (6) 叠氮基、
- (7) 甲酰基、
- (8) 羧基、
- (9) 氨基、
- (10) 氧基或

(11) 式 $-T^1-T^2-T^3$ 表示的基团(式中、 T^1 表示单键或 C_{1-6} 亚烷基； T^2 表示单键、 C_{1-6} 亚烷基、氧原子、硫原子、亚磺酰基、磺酰基、羰基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^{T1}-$ 、式 $-CO-NR^{T1}-$ 、式 $-NR^{T1}-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^{T1}-$ 或式 $-NR^{T1}-SO_2-$ 表示的基团； T^3 表示氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5~10 元杂芳基、3~10 元杂环基团或式 $-N(R^{T2})$ (R^{T3}) 表示的基团； R^{T1} 、 R^{T2} 及 R^{T3} 分别独立地表示氢原子或 C_{1-6} 烷基。其中， T^3 中的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、5~10 元杂芳基及 3~10 元杂环基团也可以分别独立地具有从由下述取代基组构成的组中选择的 1~3 种基团。

<取代基组>

卤原子、羟基、巯基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、5~10 元杂芳基、3~10 元杂环基、 C_{1-6} 烷氧基及 C_{1-6} 烷基巯基)。

本说明书中，作为“离去基团”(leaving group)，通常只要是作为有机合成的离去基团的已知基团即可，可以采用任何基团，没有特别限定；具体而言，例如有氯原子，溴原子，碘原子等卤原子；硝基；例如甲基巯基，乙基巯基，丙巯基等烷基巯基；例如苯基巯基，甲苯基巯基，2-吡啶基巯基等芳基巯基；例如甲磺酰氧基，三氟甲磺酰氧基，乙磺酰氧基，丙磺酰氧基等烷基磺酰氧基；例如苯磺酰氧

基, 对甲苯磺酰氧基等芳基磺酰氧基; 例如乙酰氧基, 三氟乙酰氧基等烷酰氧基; 例如甲氧基, 乙氧基, 丙氧基等烷氧基; 例如甲基氨基, 乙基氨基, 丙基氨基, 丁基氨基等烷基氨基; 例如二甲基氨基, 二乙基氨基, 二丙基氨基, 甲基乙基氨基, 乙基丙基氨基, 甲基丙基氨基等二烷基氨基; 二苯氧基磷酰基氧基等取代磷酰基氧基等, 优选氯原子、溴原子、碘原子等卤原子、三氟甲磺酰基氧基等。

本说明书所述“盐”, 例如可以举出与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与无机碱形成的盐、与有机碱形成的盐、与酸性或碱性氨基酸形成的盐等, 其中, 优选药理学允许的盐。酸、碱相对于该化合物 1 分子以 0.1 ~ 5 分子的适当比例形成盐。

作为与无机酸形成的盐的优选例, 例如, 可以举出与盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的盐; 作为与有机酸形成的盐的优选例, 例如可以举出与乙酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、硬脂酸、安息香酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等形成的盐。

作为与无机碱形成的盐的优选例, 例如可以举出钠盐、钾盐等碱金属盐、钙盐、镁盐等碱土类金属盐、铝盐、铵盐等。作为与有机碱形成的盐的优选例, 例如可以举出与二乙胺、二乙醇胺、泛影葡胺、N,N'-二苄基乙二胺等形成的盐。

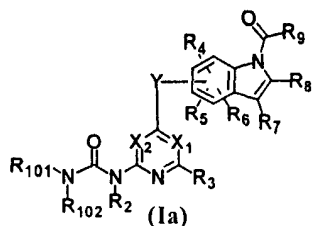
作为与酸性氨基酸形成的盐的优选例, 例如可以举出与天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐, 作为与碱性氨基酸形成的盐的优选例, 例如可以举出精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。

本说明书, 作为“制剂化助剂”, 可以举出赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味矫臭剂、稳定剂、乳化剂、吸收促进剂、表面活性剂、pH 调节剂、防腐剂、抗氧化剂等。

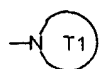
下面说明本发明化合物的制造方法。作为通式 (I) 或 (II) 表示的本发明化合物的制造方法可以采用各种方法, 可以采用通常的有机合成方法进行合成, 作为代表性方法, 例如可以采用下述方法进行制造。

[一般的合成方法]

[制造方法 1] 式 (Ia) 所示化合物的代表性制造方法

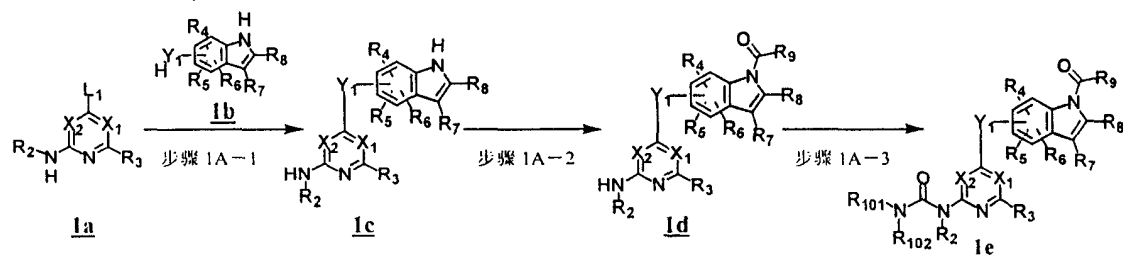


[式中、 R_{101} 、 R_{102} 分别与式 R_{12a} 、 R_{12b} (R_{12a} 、 R_{12b} 的含义与上述定义相同) 的含义相同, 或 R_{101} 和 R_{102} 形成环, 式 $-NR_{101}R_{102}$ 也可以与下述式含义相同,



($T1$ 的含义与上述定义相同); 其他符号的含义与上述定义相同。]

[制造方法 1-A] 式 (Ia) 表示的化合物中, Y 表示氧原子、硫原子或式 $-NR_Y-$ (R_Y 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基) 表示的基团的化合物 (Ie) 的代表性制造方法



[式中、 Y_1 表示氧原子、硫原子或式 $-NR_{Y1}-$ (R_{Y1} 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基) 表示的基团; L_1 表示离去基团; 其他符号表示与上述定义相同的含义。]

<步骤 1A-1>

4 位具有离去基团 (L_1) 的嘧啶、或吡啶衍生物 (Ia) 和吲哚衍生物 (Ib) 缩合得到的化合物 (Ic) 的步骤。作为反应溶剂, 可以使用 N -甲基吡咯烷酮、 N,N -二甲基甲酰胺、二甲亚砜、2-乙氧基乙醇、氯苯等。也可以加入碱或酸, 具体而言例如可以使用二异丙基乙胺等有机碱, 碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠等无机碱, 吡啶盐酸盐、盐酸等酸。反应时间为 10 分钟~30 小时, 反应温度为室温至加热回流的温度。另外, 也可以使用在嘧啶或吡啶环上结合并非离去基团的卤

原子的化合物作为原料,在本步骤后可以采用接触还原等方法还原卤原子。

<步骤 1A - 2>

将化合物 (1C) 的吲哚 1 位羧酰胺化得到化合物 (1d) 的步骤。作为试剂,可以使用氨基甲酸酯衍生物、异氰酸酯衍生物、卤化氨基甲酰基衍生物等。作为反应溶剂,可以使用氯仿、甲苯、N-甲基吡咯烷酮、N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、氯苯等。也可以加入碱,具体而言例如可以使用吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺等有机碱,碳酸钾、碳酸铯、氢化钠等无机碱。反应时间为 10 分钟~30 小时,反应温度为 0℃~加热回流的温度。

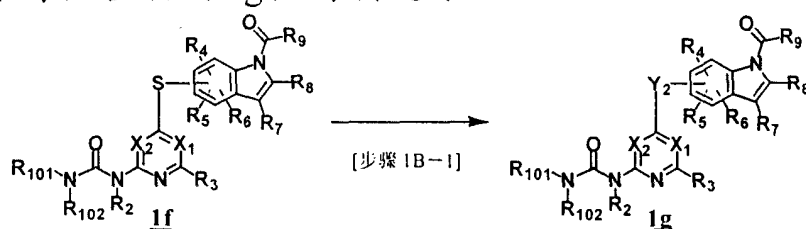
<步骤 1A - 3>

将化合物 (1d) 转换成脲衍生物 (1e) 的步骤。作为试剂,例如可以使用氯甲酸苯酯等,形成氨基甲酸酯衍生物后,将该中间体分离后、或不经分离使其与胺反应,得到脲衍生物。或者,也可以使作为试剂的氨基甲酸酯衍生物或异氰酸酯衍生物反应,转化成对应的脲衍生物。作为反应溶剂,可以使用氯仿、甲苯、N-甲基吡咯烷酮、N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、氯苯等。也可以添加碱,具体而言例如可以使用吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺等有机碱,碳酸钾、碳酸铯、氢化钠等无机碱。在反应时间为 10 分钟~30 时间、反应温度为 0℃~加热回流温度的条件下进行反应。

在各步骤的前后,也可以适当采用通常使用的氧化反应、还原反应、还原性氨基化反应、酯化反应、酰胺化反应、引入保护基团的反应、脱保护反应、水解反应等,进行 R_2 、 R_{101} 、 R_{102} 上取代基的转化。具体而言,例如在化合物 (1a)、(1c)、(1d) 中 R_2 为氢原子的情况下,可以采用以下方法:利用与醛或酮的还原性氨基化反应,使 R_2 转化成 C_{1-6} 烷基的方法;与<步骤 1A - 3>同样地由化合物 (1c) 和具有酮或醛的胺得到对应的脲衍生物后,再与胺发生还原性氨基化反应,在 R_{101} 、 R_{102} 上导入胺侧链的方法等。上述情况下,作为还原剂,可以使用氰基硼氢化钠、三甲氧基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化

钠等, 作为反应溶剂, 可以使用甲醇、四氢呋喃、二氯甲烷、二氯乙烷等。另外, 也可以采用 Tetrahedron 47, 2683 (1991) 报道的经由苯并三唑衍生物将其用硼氢化钠还原的方法等。或者, 也可以与<步骤 1A-3>同样地使化合物 (1c) 与具有酯的胺形成对应的脲, 在含水乙醇中, 用氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱将酯水解后, 使用缩合剂, 得到酰胺衍生物。此时, 作为反应溶剂, 可以使用 N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃等, 作为缩合剂, 可以使用 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 盐酸盐、(1H-1, 2, 3-苯并三唑-1-基氧) (三(二甲基氨基)) 磷鎓 六氟磷酸酯。可以在反应时间为 10 分钟~30 小时、反应温度为 0℃~加热回流温度的条件下进行反应。

[制造方法 1-B] 式 (Ia) 表示的化合物中, Y 为亚磺酰基或磺酰基的化合物 (1g) 的制造方法

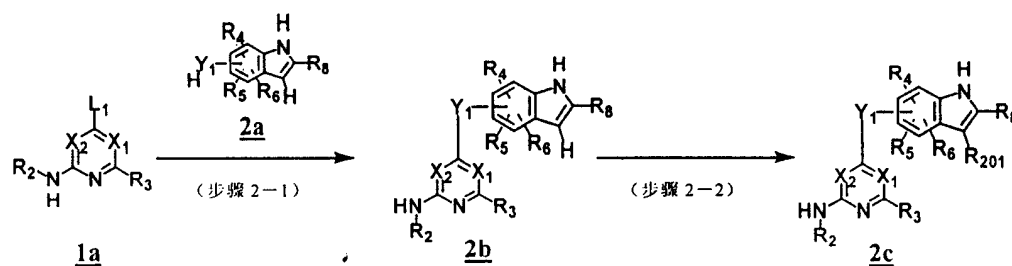


(式中、Y₂表示亚磺酰基或磺酰基; 其他各符号的含义与上述定义相同。)

<步骤 1B-1>

化合物 (1f) 至化合物 (1g) 的氧化步骤。作为氧化剂, 可以使用过氧化氢、过乙酸、偏高碘酸盐、3-氯过安息香酸等, 作为溶剂, 可以使用甲醇、水、二氯甲烷、氯仿等。在反应时间为 10 分钟~30 小时、反应温度为 0℃~加热回流温度的条件下进行反应。

[制造方法 2] 化合物 (1c) 中, 吡啶环上的 3 位具有卤原子、甲酰基、氰基作为取代基的情况下 (化合物 (2c)) 的其他制造方法



(式中、 R_{201} 表示卤原子、甲酰基或氰基；其他各符号表示与上述定义相同的含义。)

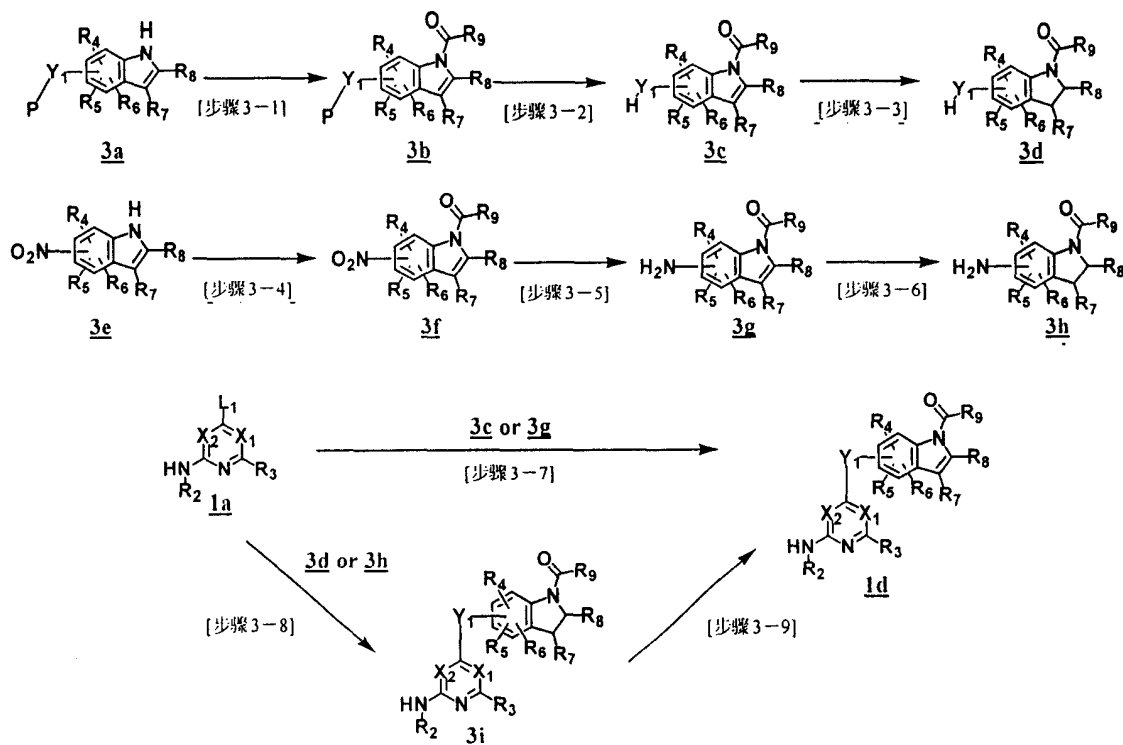
<步骤 2-1>

嘧啶或吡啶衍生物 (1a) 与 3 位不具有取代基的吲哚衍生物 (2a) 发生缩合得到化合物 (2b) 的步骤。在与<步骤 1A-1>相同的条件下可以得到化合物 (2b)。

<步骤 2-2>

在化合物 (2b) 的吲哚 3 位引入取代基得到吲哚 3 位取代物 (2c) 的步骤。通过在化合物 (2b) 中使用 N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代琥珀酰亚胺等卤化试剂、或氯氧化磷或亚硫酸氯与 N,N-二甲基甲酰胺的混合试剂，或者如 Tetrahedron 50, 6549 (1994) 报道的使氯磺酰基异氰酸酯反应，生成 N-氯磺酰基氨基甲酰基衍生物后，使三乙胺反应等，由此得到由卤原子、甲酰基、氰基等作为 3 位取代基进行取代得到的化合物 (2c)。作为反应溶剂，可以使用 2-丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙腈等，可以在反应时间为 10 分钟~30 小时、反应温度为 0°C ~ 加热回流温度的条件下进行反应。

[制造方法 3] 经由化合物 (3c)、(3d)、(3g) 或 (3h) 的化合物 (1d) 的其他制造方法



(式中、P 表示保护基；其他的各符号表示与上述定义相同的含义。)

<步骤 3-1><步骤 3-2><步骤 3-3>

由吲哚衍生物 (3a) 出发、经由化合物 (3b) 得到在 1 位引入了羧酰胺基的吲哚衍生物 (3c) 或二氢吲哚衍生物 (3d) 的步骤。

<步骤 3-1>为通过将吲哚衍生物 (3a) 的 1 位羧酰胺化得到化合物 (3b) 的步骤。可以与<步骤 1A-2>同样地进行。作为保护基，例如可以使用甲基、苄基、取代苄基、苄氧基羰基等。

<步骤 3-2>为通过将吲哚衍生物 (3b) 脱保护得到化合物 (3c) 的步骤。具体而言，例如、在 Y_1 为氧原子的情况下，可以采用以下方法：进行使用三溴化硼的脱甲基化、使用三氟乙酸-苯硫基甲烷的脱苄基化、利用接触还原的脱苄基化或脱苄氧基羰基化等通常在脱保护中使用的方法。

<步骤 3-3>是将吲哚衍生物 (3c) 还原为二氢吲哚衍生物 (3d) 的步骤。可以使用常压或加压下的钨催化剂存在下的接触加氢反应等方法。作为反应溶剂，可以使用甲醇、N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃等，在反应时间为 10 分钟~30 小时、反应温度为室温~加热回

流温度的条件下进行反应。

<步骤 3-4><步骤 3-5><步骤 3-6>

从硝基吡啉衍生物(3e)出发、经由化合物(3f)得到1位具有羧酰胺基的氨基吡啉衍生物(3g)或氨基二氢吡啉衍生物(3h)的步骤。

<步骤 3-4>为将吡啉衍生物(3e)的1位羧酰胺化得到化合物(3f)的步骤。可以与<步骤 1A-2>同样地进行。

<步骤 3-5>为将硝基吡啉衍生物(3f)还原为氨基吡啉衍生物(3g)的步骤。可以采用通常利用的将硝基还原为氨基的反应条件,具体而言,例如可以采用使用铁-氯化铵、或铁-乙酸等的还原、使用氢氧化钡-氢的接触还原等。作为反应溶剂,可以使用甲醇、乙醇、水、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃等,在反应时间为10分钟~30小时、反应温度为室温~加热回流温度的条件下进行反应。

<步骤 3-6>为从吡啉衍生物(3g)向二氢吡啉衍生物(3h)还原的步骤。可以与<步骤 3-3>同样地进行。

<步骤 3-7><步骤 3-8>

使吡啉衍生物(3c或3g)或二氢吡啉衍生物(3d或3h)与化合物(1a)缩合得到吡啉衍生物(1d)或二氢吡啉衍生物(3i)的步骤。可以与<步骤 1A-1>同样地进行。

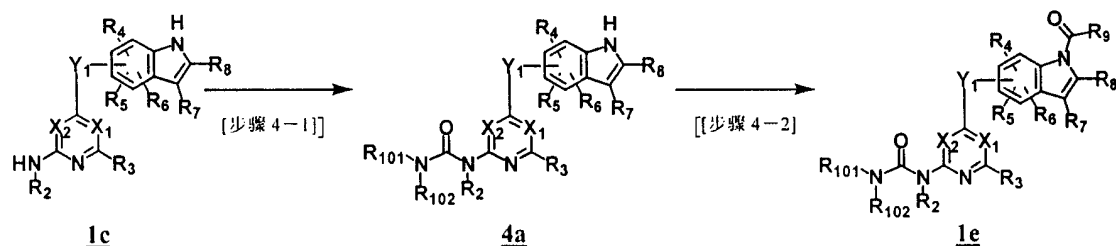
<步骤 3-9>

将二氢吡啉衍生物(3i)氧化为吡啉衍生物(1d)的步骤。作为氧化剂,例如可以使用2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)等,作为溶剂可以使用1,4-二氧六环、甲苯、苯等。或者也可以采用Tetrahedron Lett.29, 2151(1988)等报道的使用乙酸锰(III)作为氧化剂的方法等。

在上述各步骤中,在化合物(3g)、(3h)、(3c)或(3d)的 Y_1 是式 $-NR_Y-$ 、 R_Y 是氢原子的情况下,利用其与醛或酮的还原性氨基化反应,将氢原子转化成 C_{1-6} 烷基,将其分别用于随后的反应,从而得到 Y_1 为式 $-NR_Y-$ 、 R_Y 为 C_{1-6} 烷基的化合物(1d)。另外,

化合物(3i)、(1d)中的 Y_1 为式 $-NR_Y-$ 、 R_Y 为氢原子的情况下,也可以同样地转化成 Y_1 为式 $-NR_Y-$ 、 R_Y 为 C_{1-6} 烷基的化合物(3i)、(1d)。此时作为还原剂,可以使用氰基硼氢化钠、三甲氧基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠等,作为反应溶剂可以使用甲醇、四氢呋喃、二氯甲烷、二氯乙烷等。另外,也可以采用 Tetrahedron 47, 2683 (1991)报道的经由苯并三唑衍生物、使其经硼氢化钠还原的方法等。

[制造方法4] 化合物(1e)的其他制造方法



(式中、各符号的含义与上述定义相同。)

<步骤4-1>

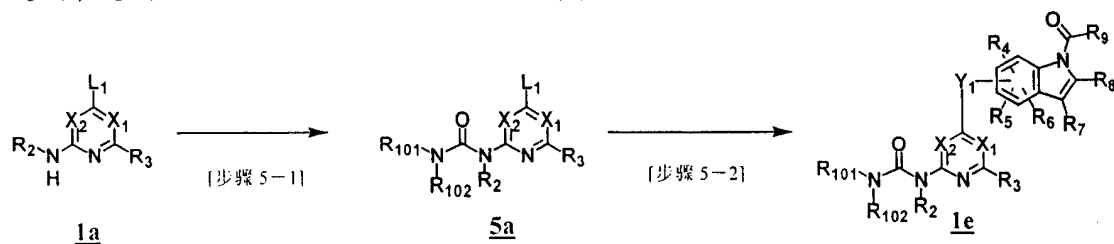
将化合物(1c)转化成化合物(4a)的步骤。可以与<步骤1A-3>同样地进行。

<步骤4-2>

将化合物(4a)的吡啶1位羧酰胺化得到化合物(1e)的步骤。可以与<步骤1A-2>同样地进行。

如[制造方法1-A]所述,在上述步骤之后,可以采用通常使用的氧化反应、还原反应、还原性氨基化反应、酯化反应、酰胺化反应、保护基引入反应、脱保护反应、水解反应等,也可以进行 R_2 、 R_9 、 R_{101} 、 R_{102} 上的取代基转化。

[制造方法5] 化合物(1e)的其他制造方法



(式中、各符号的含义与上述定义相同。)

<步骤5-1>

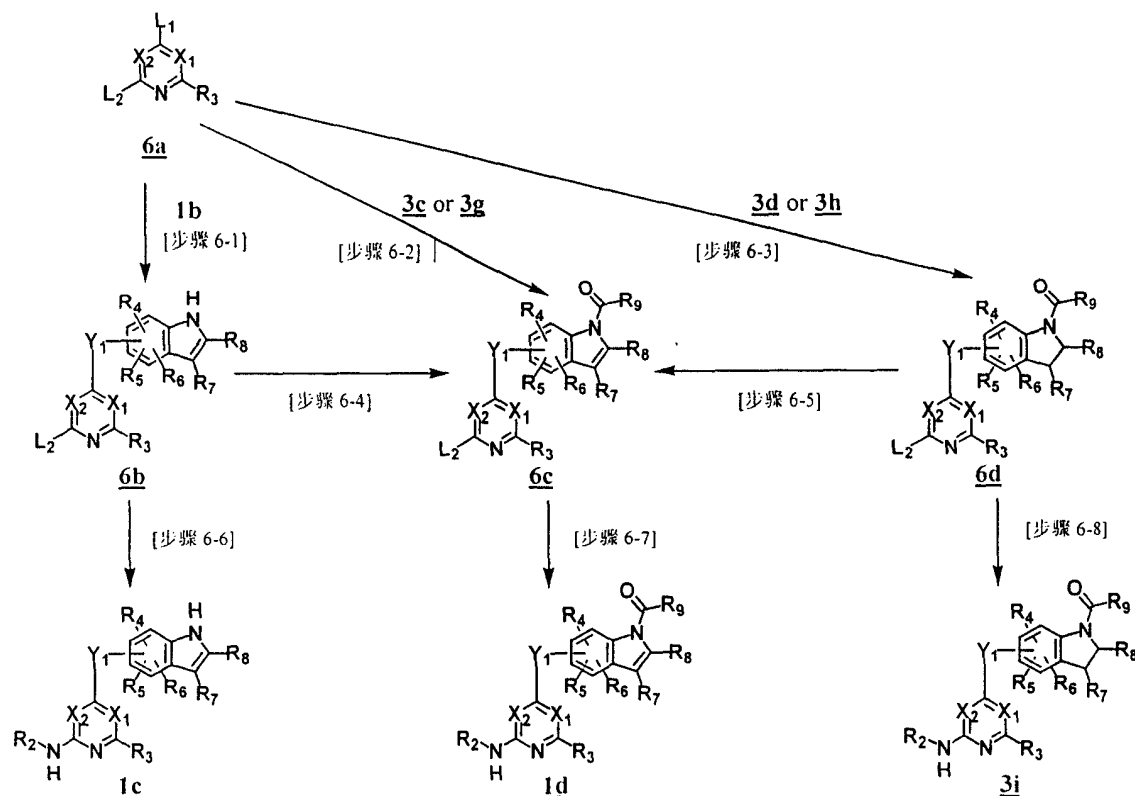
从嘧啶或吡啶衍生物 (1a) 转化成对应的脲衍生物 (5a) 的步骤。
可以与<步骤 1A-3>同样地进行。

<步骤 5-2>

从具有脲的嘧啶或吡啶衍生物 (5a) 得到化合物 (1e) 的步骤。
可以采用依次进行与<步骤 1A-1>、<步骤 1A-2>相同操作的方法、依次进行与<步骤 2-1>、<步骤 2-2>、<步骤 1A-2>相同操作的方法、与<步骤 3-7>相同的方法、依次进行与<步骤 3-8>、<步骤 3-9>相同操作的方法等。

如[制造方法 1-A]所述,在上述步骤之后,也可以采用通常使用的氧化反应、还原反应、还原性氨基化反应、酯化反应、酰胺化反应、保护基引入反应、脱保护反应、水解反应等,进行 R_2 、 R_9 、 R_{101} 、 R_{102} 上的取代基转化。

[制造方法 6] 化合物 (1c)、(1d)、(3i) 的其他制造方法



(式中、 L_2 表示离去基团; 各符号的含义与上述定义相同。)

<步骤 6-1> <步骤 6-2> <步骤 6-3>

使具有离去基团 L_1 、 L_2 的嘧啶、吡啶衍生物与吡啶或二氢吡啶衍

生物缩合的步骤。本步骤中， L_1 优选为反应性高于 L_2 的取代基，具体而言例如可以使用 L_1 为硝基、 L_2 为氯原子的组合等。可以使用吲哚衍生物（1b）、1 位具有羧酰胺基的吲哚衍生物（3c）和（3g）、1 位具有羧酰胺基的二氢吲哚衍生物（3d）和（3h），利用与<步骤 1A-1>相同的条件，分别得到化合物（6b）、（6c）、（6d）。

<步骤 6-4>

将化合物（6b）的吲哚 1 位羧酰胺化得到化合物（6c）的步骤。可以与<步骤 1A-2>同样地进行。

<步骤 6-5>

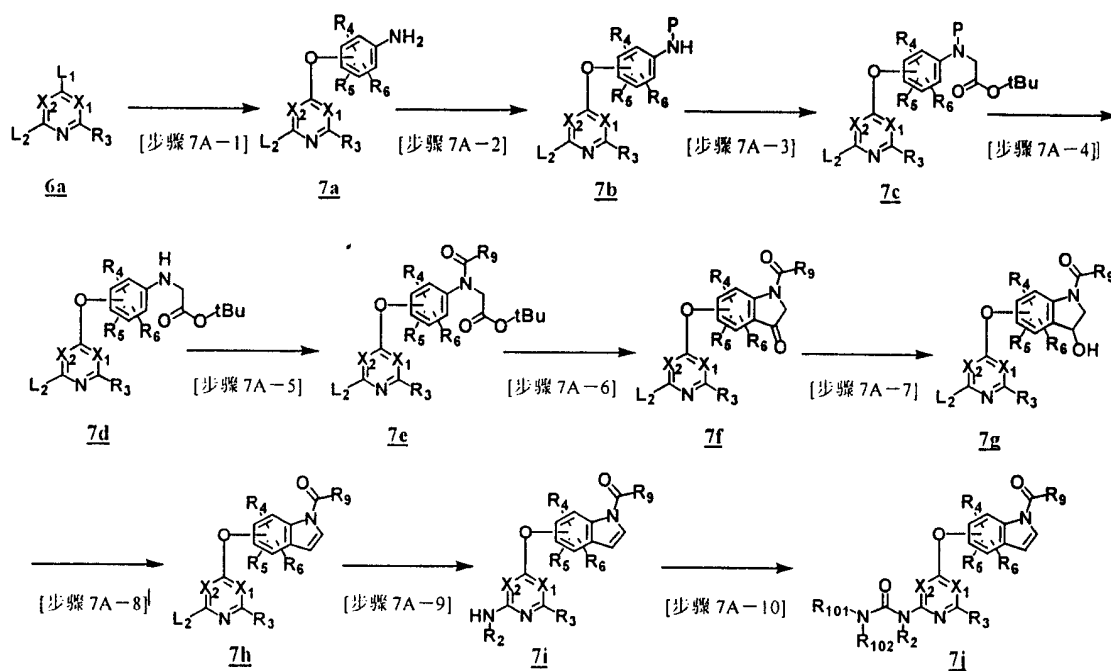
将二氢吲哚衍生物（6d）氧化成吲哚衍生物（6c）的步骤。可以使用<步骤 3-9>与相同的方法。

<步骤 6-6> <步骤 6-7> <步骤 6-8>

将嘧啶或吡啶衍生物（6b）、（6c）、（6d）的离去基团 L_2 转化成式 $-NHR_2$ （ R_2 的含义与上述定义相同）表示的基团，分别得到化合物（1c）、（1d）、（3i）的步骤。例如，可以使用氨水-乙醇溶液或对应的伯胺等，在密封管中，反应时间为 10 分钟~100 小时、反应温度为 60°C ~ 加热回流温度的条件下进行。

[制造方法 7] 式 (Ia) 表示化合物的中，Y 为氧原子、且吲哚 2, 3 位 (R_8 、 R_7) 均为氢原子的化合物 (7j) 的其他制造方法

[制造方法 7-A]



(式中、各符号的含义与上述定义相同。)

<步骤 7A-1>

在化合物(6a)中引起氨基苯氧基得到化合物(7a)的步骤。化合物(6a)中, L_1 优选为反应性高于 L_2 的取代基, 具体而言, 例如, 可以采用 L_1 为硝基、 L_2 为氯原子的组合等。可以使用化合物(6a)与氨基苯酚衍生物, 采用与<步骤 1A-1>相同的方法得到化合物(7a)。另外, 也可以使用硝基苯酚衍生物, 与<步骤 1A-1>同样地使上述物质缩合后, 通过使用钨催化剂等的接触加氢反应、或使用铁-氯化铵、铁-乙酸等的金属还原反应将硝基还原的方法。硝基的还原反应中, 作为反应溶剂, 可以使用甲醇、乙醇, 四氢呋喃、N, N-二甲基甲酰胺等, 接触加氢反应在常压或加压下进行。反应时间为10分钟~30小时、反应温度为室温~加热回流温度的条件下进行。

<步骤 7A-2>

将化合物(7a)的氨基保护得到化合物(7b)的步骤。例如, 可以使用苄氧基羰基等对应的氯甲酸酯引入苄氧基羰基作为保护基。

<步骤 7A-3>

由化合物(7b)得到化合物(7c)的方法。作为试剂, 使用溴代乙酸叔丁酯, 使用氢化钠等作为碱, 使用N, N-二甲基甲酰胺作为反应溶剂、四氢呋喃、二甲亚砜等。在反应时间为10分钟~30小时、

反应温度为室温~加热回流温度的条件下进行反应。

<步骤 7A-4>

将化合物(7c)脱保护得到化合物(7d) 步骤。例如可以举出利用苄氧基羰基的接触加氢反应进行的脱保护反应等。

<步骤 7A-5>

将羧酰胺基引入化合物(7d)得到化合物(7e)的步骤。作为试剂,可以使用异氰酸酯衍生物、氨基甲酸酯衍生物等。作为反应溶剂,可以使用N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲亚砜、甲苯等,可以适当添加三乙胺、吡啶等有机碱。在反应时间为10分钟~30小时、反应温度为0℃~加热回流温度的条件下进行反应。

<步骤 7A-6>

利用环化反应从化合物(7e)得到化合物(7f)的步骤。在酸性条件下,具体而言例如在三氟乙酸-三氟乙酸酐等之中进行反应。在反应时间为10分钟~30小时、反应温度为0℃~加热回流温度的条件下进行反应。

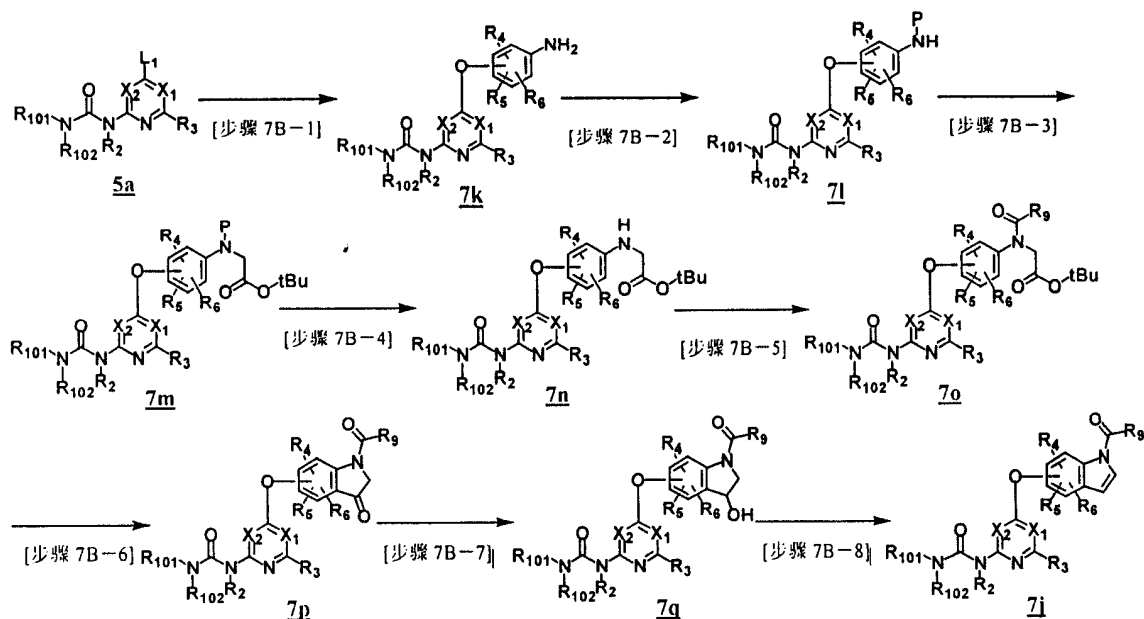
<步骤 7A-7><步骤 7A-8>

从3-氧代二氢吲哚衍生物(7f)出发经由化合物(7g)转化成吲哚衍生物(7h)的步骤。作为试剂,可以使用硼氢化钠等,作为反应溶剂,可以使用四氢呋喃、甲醇、乙醇等,将羰基还原,形成3-羟基二氢吲哚衍生物(7g)后,作为试剂,使用樟脑磺酸等,使用甲苯、二氯乙烷等作为反应溶剂,进行脱水反应得到化合物(7h)。

<步骤 7A-9><步骤 7A-10>

然后,分别利用与<步骤 6-6>、<步骤 1A-3>相同的条件导出化合物(7j)。

[制造方法 7-B]



(式中、各符号的含义分别与上述定义相同。)

<步骤 7B-1>

从化合物(5a)得到化合物(7k)的步骤。可以与<步骤 7A-1>同样地进行反应。

<步骤 7B-2>

保护化合物(7k)的氨基得到化合物(7l)的步骤。可以与<步骤 7A-2>同样地进行反应。

<步骤 7B-3>

从化合物(7l)得到化合物(7m)的方法。可以与<步骤 7A-3>同样地进行反应。

<步骤 7B-4>

将化合物(7m)脱保护得到化合物(7n)的步骤。可以与<步骤 7A-4>同样地进行反应。

<步骤 7B-5>

将羧酰胺基引入化合物(7n)得到化合物(7o)的步骤。可以与<步骤 7A-5>同样地进行反应。

<步骤 7B-6>

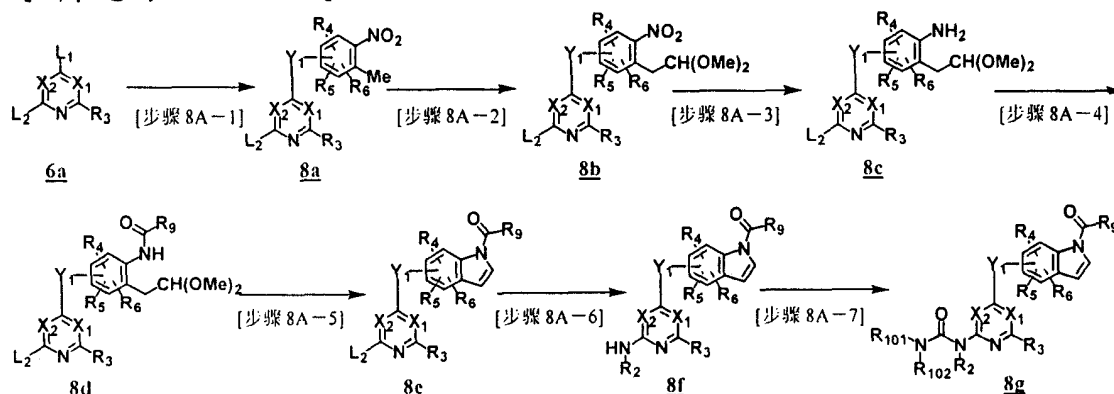
由化合物(7o)得到环化体(7p)的步骤。可以与<步骤 7A-6>同样地进行反应。

<步骤 7B - 7> <步骤 7B - 8>

从3-氧代二氢吡啶衍生物(7p)出发经由化合物(7q)转化成吡啶衍生物(7j)的步骤。可以与<步骤7A-7><步骤7A-8>同样地进行反应。

[制造方法8]式(Ia)表示的化合物中,吡啶2,3位(R_8 、 R_7)均为氢原子的化合物(8g)的其他制造方法

[制造方法8-A]



(式中、各符号的含义与上述定义相同。)

<步骤 8A - 1>

化合物(6a)与硝基苯衍生物的偶合反应。可以在与<步骤1A-1>相同的条件下得到化合物(8a)。

<步骤 8A - 2>

从化合物(8a)得到化合物(8b)的步骤。可以利用 Tetrahedron Lett.39, 71 (1998) 所述的条件进行反应。具体而言,可以将硝基甲苯衍生物与二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛,在N,N-二甲基甲酰胺中,反应时间为10分钟~30小时、反应温度为室温~加热回流温度下进行缩合,使其在酸性条件下、甲醇中、反应时间为10分钟~30小时、反应温度为室温~加热回流温度下反应,从而衍生出二甲基乙缩醛体。

<步骤 8A - 3>

将化合物(8b)还原为化合物(8c)的步骤。可以使用利用铁-氯化铵、铁-乙酸等的还原等。作为反应溶剂可以使用甲醇、乙醇,四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺等。可以在反应时间为10分钟~30

小时、反应温度为室温~加热回流温度的条件下进行反应。

<步骤 8A-4>

将化合物(8c)转化成脒衍生物得到化合物(8d)的步骤。可以与<步骤 7A-5>同样地进行反应。或者,也可以以四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺等为反应溶剂,例如使用氯甲酸苯酯等得到氨基甲酸酯衍生物后,使用 N,N-二甲基甲酰胺作为反应溶剂、二甲亚砜,在反应时间为 10 分钟~30 小时、反应温度为室温~加热回流温度的条件下使其与胺反应引入脒。

<步骤 8A-5>

将化合物(8d)环化成化合物(8e)的步骤。可以利用 Tetrahedron Lett.39, 71 (1998) 所述的条件进行反应。具体而言,可以举出在催化剂量的樟脑磺酸与喹啉存在下,在苯等溶剂中进行加热回流的方法等。

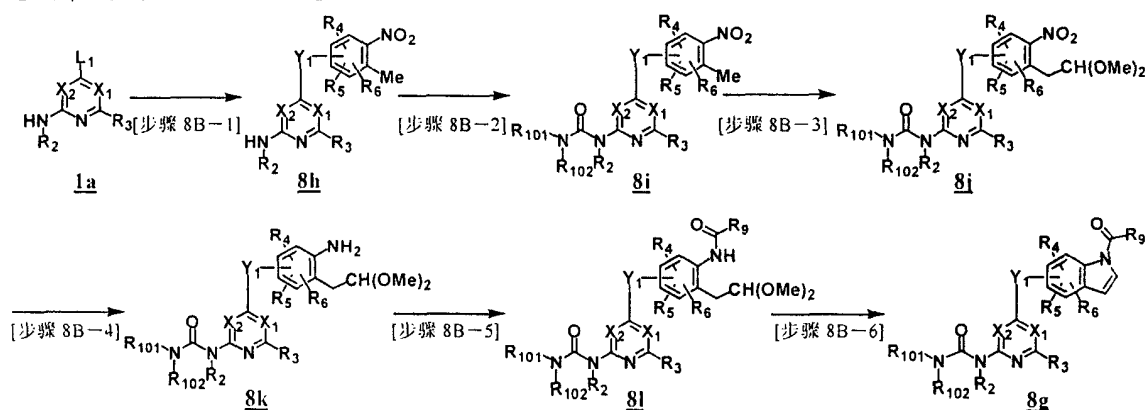
<步骤 8A-6>

由化合物(8e)得到化合物(8f)的步骤。可以与<步骤 6-6>同样地进行反应。

<步骤 8A-7>

由化合物(8f)得到化合物(8g)的步骤。可以与<步骤 7A-10>同样地进行反应。

[制造方法 8-B]



(式中、各符号的含义与上述定义相同。)

<步骤 8B-1>

利用化合物(1a)与硝基苯衍生物的偶合反应得到化合物(8h)

的步骤。可以与<步骤 1A-1>同样地进行反应。

<步骤 8B-2>

将脲引入化合物(8h)得到化合物(8i)的步骤。可以与<步骤 1A-3>同样地进行反应。

<步骤 8B-3>

使硝基甲苯衍生物(8i)与二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛缩合、继而衍生出二甲基乙缩醛体(8j)的步骤。可以与<步骤 8A-2>同样地进行反应。

<步骤 8B-4>

将化合物(8j)的硝基还原得到化合物(8k)的步骤。可以与<步骤 8A-3>同样地进行反应。

<步骤 8B-5>

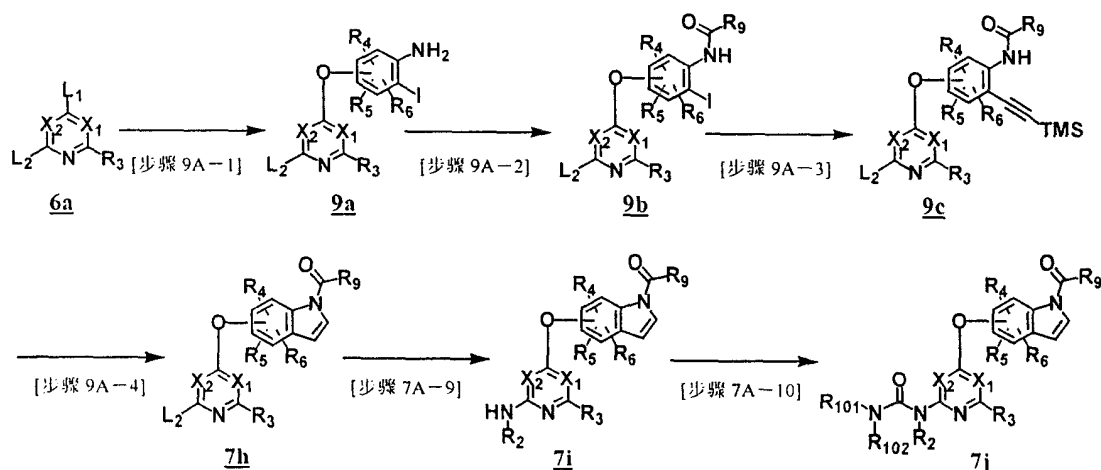
通过引入脲由化合物(8k)得到化合物(8l)的步骤。可以与<步骤 8A-4>同样地进行反应。

<步骤 8B-6>

将化合物(8l)环化成化合物(8g)的步骤。可以与<步骤 8A-5>同样地进行反应。

[制造方法 9] 化合物(7j)的其他制造方法

[制造方法 9-A]



(式中、各符号的含义与上述定义相同。)

<步骤 9A-1>

利用化合物(6a)与苯酚衍生物的偶合得到化合物(9a)的步骤。

具体而言, 例如、由利用 J.Org.Chem.62, 6507 (1997) 所述的方法得到的(2-碘-4-((三异丙基甲硅烷基)氧)苯基)氨基甲酸叔丁酯出发、在正丁基氟化铵等的作用下得到4-氨基-3-碘苯酚, 使用得到的物质, 在与<步骤 1A-1>相同的条件下得到对应的缩合体。

<步骤 9A-2>

将化合物(9a)转化成脲衍生物得到化合物(9b)的步骤。可以与<步骤 8A-4>同样地进行反应。

<步骤 9A-3>

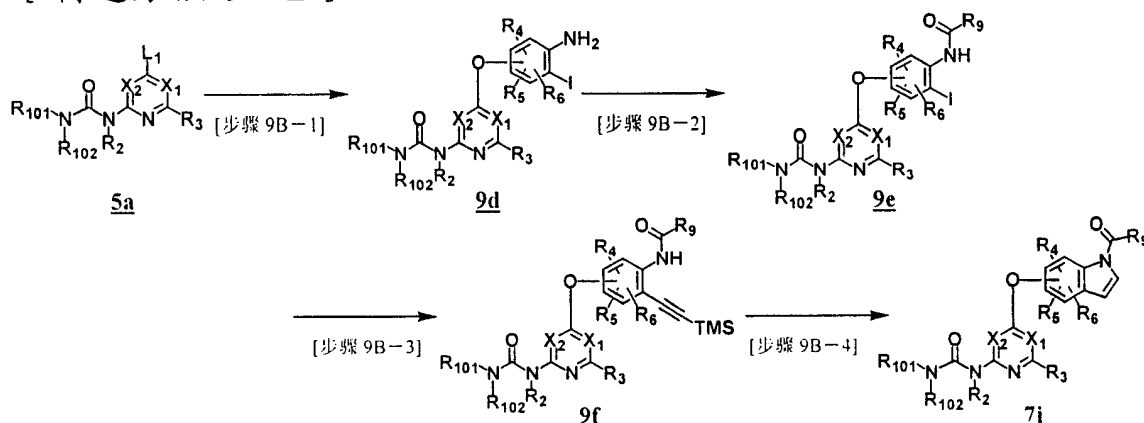
由碘体(9b), 利用三甲基甲硅烷基乙炔得到乙炔衍生物(9c)的步骤。可以在四(三苯基膦)钯或二氯双(三苯基膦)钯、碘化亚铜存在下进行缩合。反应溶剂可以使用 N,N-二甲基甲酰胺等, 反应温度为室温~加热回流温度, 反应时间为 10 分钟~30 小时。

<步骤 9A-4>

将乙炔衍生物(9c)在碘化亚铜存在下加热使其环化得到吲哚衍生物(7h)的步骤。作为反应溶剂, 可以使用 N,N-二甲基甲酰胺等, 反应温度为 80℃~加热回流温度, 反应时间为 5 分钟~10 小时。

下面如<步骤 7A-9>、<步骤 7A-10>所述将化合物(7h)转化成化合物(7j)。

[制造方法 9-B]



(式中、各符号的含义与上述定义相同。)

<步骤 9B-1>

利用化合物(5a)与苯酚衍生物的偶合得到化合物(9d)的步骤。

可以与<步骤 9A - 1>同样地进行反应。

<步骤 9B - 2>

将化合物 (9d) 转化成脘衍生物得到化合物 (9e) 的步骤。可以将其与<步骤 7A - 5>同样地进行反应。

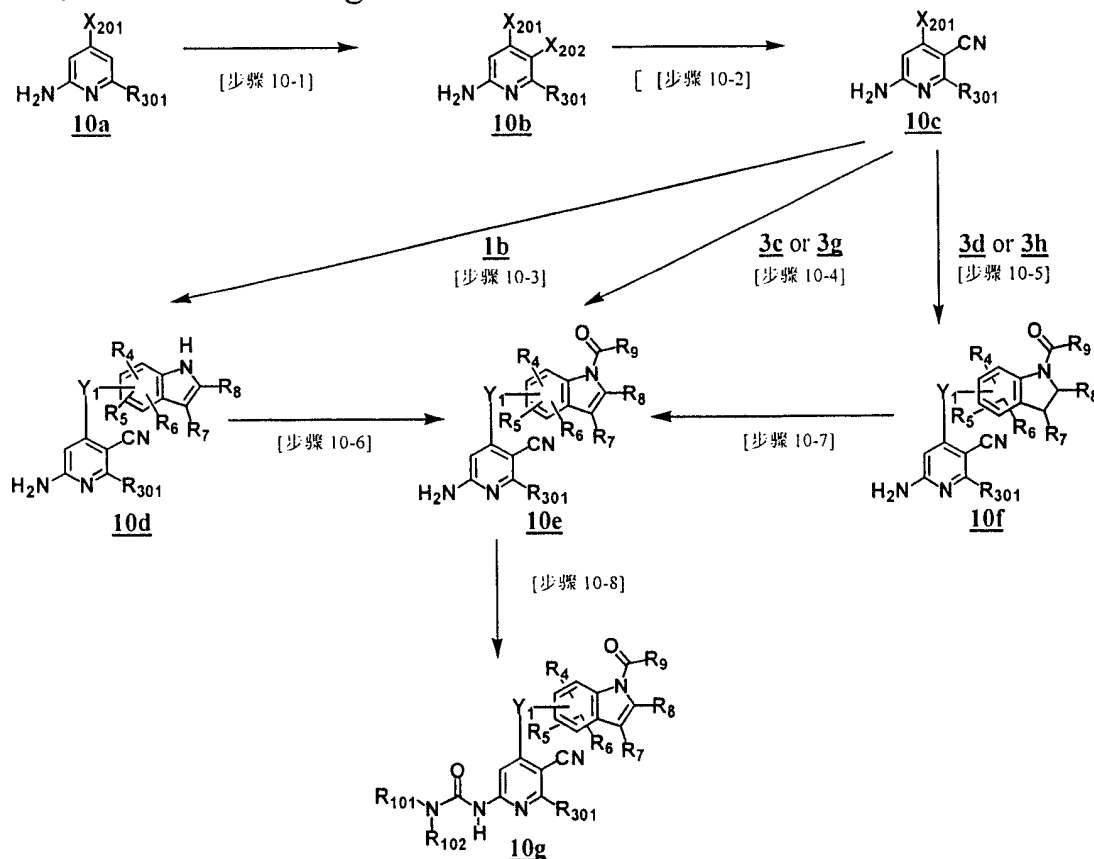
<步骤 9B - 3>

由碘体 (9e) 使用三甲基甲硅烷基乙炔得到乙炔衍生物 (9f) 的步骤。可以与<步骤 9A - 3>同样地进行反应。

<步骤 9B - 4>

在碘化亚铜存在下加热乙炔衍生物 (9f) 使其环化得到吲哚衍生物 (7j) 的步骤。可以使用与<步骤 9A - 4>相同的条件。

[制造方法 10] 式 (Ia) 表示的化合物中, Y 为氧原子、硫原子、或式 $-NR_Y-$ (R_Y 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基) 表示的基团, X_1 为式 $-C(CN)=$ 表示的基团, X_2 为式 $-CH=$ 表示的基团, R_2 为氢原子, R_3 为氢原子、也可以具有取代基的 C_{1-6} 烷基或也可以具有取代基的 C_3-8 环烷基的化合物 (10g) 的代表性制造方法



(式中, X_{201} 表示氯原子或溴原子; X_{202} 表示溴原子或碘原子; R_{301} 表示氢原子、也可以具有取代基的 C_{1-6} 烷基或也可以具有取代基的 C_{3-8} 环烷基; 作为 X_{201} 与 X_{202} 的组合, X_{201} 为氯原子时 X_{202} 优选为碘原子或溴原子, X_{201} 为溴原子时 X_{202} 优选为碘原子; 其他各符号的含义与上述定义相同。)

<步骤 10-1>

将 4 位具有氯原子或溴原子的 2-氨基吡啶衍生物 (10a) 的 5 位溴化或碘化得到化合物 (10b) 的步骤。例如, 可以使用碘、N-溴代琥珀酰亚胺、溴、N-碘代琥珀酰亚胺等卤化剂。可以使用例如 N, N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、二氯甲烷、乙腈作为反应溶剂。可以在反应时间为 10 分钟~48 小时、反应温度为 0°C ~加热回流温度的条件下进行反应。

<步骤 10-2>

将化合物 (10b) 的 X_{202} 转化为氰基得到化合物 (10c) 的步骤。例如在四(三苯基膦)钯或二氯双(三苯基膦)钯等钯催化剂的存在下, 使用相对于化合物 (10b) 为 0.5 当量~0.6 当量的氰化锌、或 1.0 当量~1.2 当量的氰化钾、三甲基甲硅烷基氰化物。作为反应溶剂, 例如可以使用 N, N-二甲基甲酰胺、二氧六环、四氢呋喃。可以在反应时间为 10 分钟~10 小时、反应温度为室温~加热回流温度的条件下进行反应。

<步骤 10-3><步骤 10-4><步骤 10-5>

使吡啶衍生物 (10c) 与吲哚或二氢吲哚衍生物缩合的步骤。可以使用吲哚衍生物 (1b)、1 位具有羧酰胺基的吲哚衍生物 (3c)、(3g)、1 位具有羧酰胺基的二氢吲哚衍生物 (3d)、(3h), 利用与<步骤 1A-1>相同的条件分别得到化合物 (10d)、(10e)、(10f)。

<步骤 10-6>

将化合物 (10d) 的吲哚 1 位羧酰胺化得到化合物 (10e) 的步骤。可以与<步骤 1A-2>同样地进行反应。

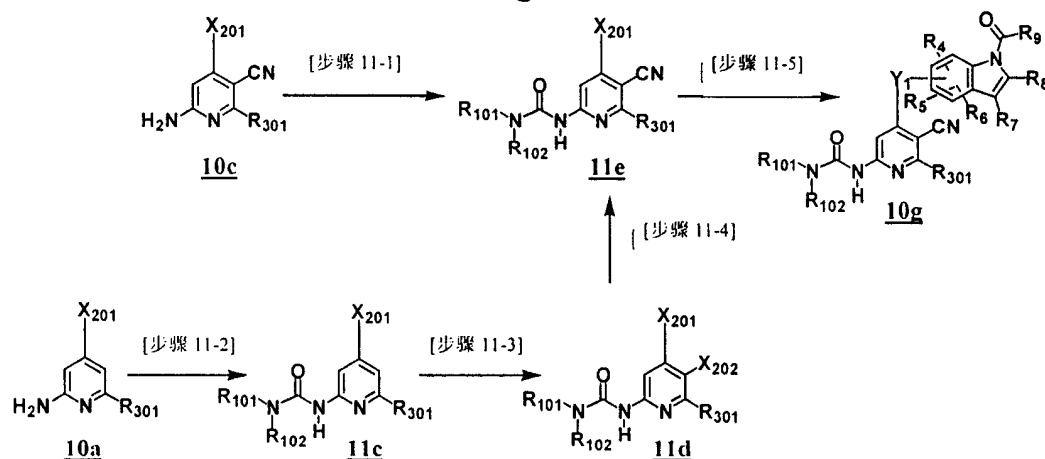
<步骤 10-7>

将二氢吡啶衍生物 (10f) 氧化成吡啶衍生物 (10e) 的步骤。可以使用与<步骤 3-9>相同的方法。

<步骤 10-8>

将化合物 (10e) 转化成化合物 (10g) 的步骤。可以与<步骤 1A-3>同样地进行反应。

[制造方法 11] 化合物 (10g) 的其他制造方法



(式中、各符号的含义与上述定义相同。)

<步骤 11-1> <步骤 11-2>

将氨基吡啶衍生物 (10c)、(10a) 分别转化成对应的脒衍生物 (11e)、(11c) 的步骤。可以与<步骤 1A-3>同样地进行反应。

<步骤 11-3>

将 4 位具有氯原子或溴原子的 2-脒基吡啶衍生物 (11c) 的 5 位碘化或溴化得到化合物 (11d) 的步骤。可以与<步骤 10-1>同样地进行反应。

<步骤 11-4>

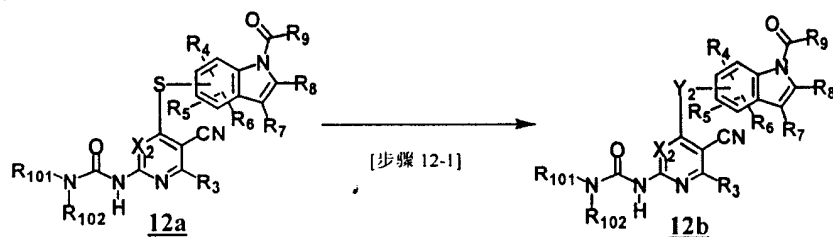
将化合物 (11d) 的 X_{202} 转化成氰基得到化合物 (11e) 的步骤。可以与<步骤 10-2>同样地进行反应。

<步骤 11-5>

从具有脒的吡啶衍生物 (11e) 得到化合物 (10g) 的步骤。可以与<步骤 5-2>同样地进行反应。

[制造方法 12] 式 (Ia) 表示的化合物中, Y 为亚磺酰基或磺酰基、 X_1 为式 $-C(CN)=$ 表示的基团、 R_2 为氢原子的化合物 (12b)

的制造方法

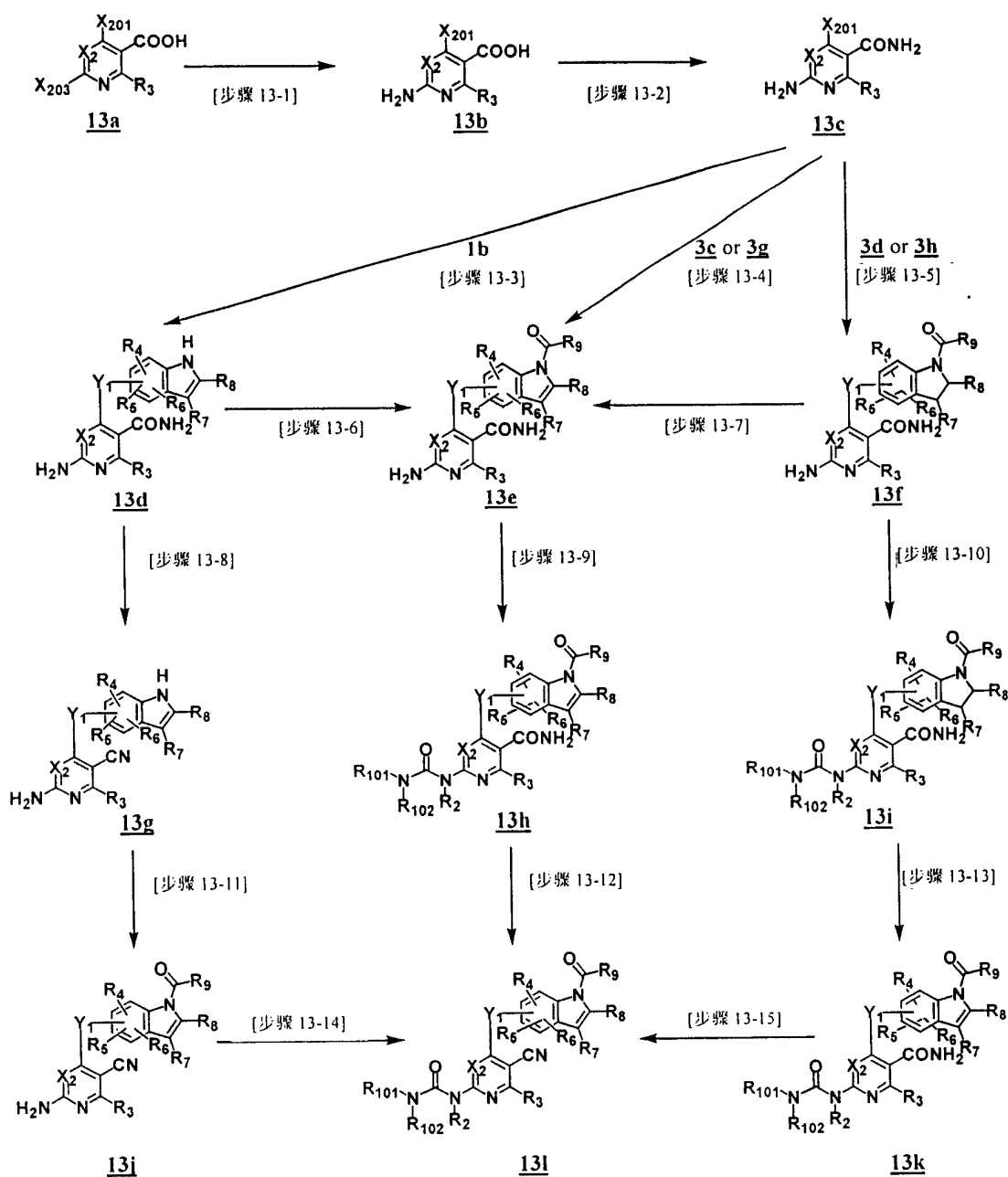


(式中、其他各符号的含义与上述定义相同。)

<步骤12-1>

将化合物(12a)氧化成化合物(12b)的步骤。可以与<步骤1B-1>同样地进行反应。

[制造方法13] 式(Ia)表示的化合物之中、Y为氧原子、硫原子或式 $-NR_Y-$ (R_Y 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基)、 X_1 为式 $-C(CN)=$ 表示的基团的化合物(131)的制造方法



(式中、 X_{203} 表示氯原子、溴原子或碘原子；其他各符号的含义与上述定义相同。)

<步骤 13-1>

例如、将 Acad. Nauk Ukr. SSSR, 1986, P. 36 报道的 4, 6-二氯烟酸之类 4, 6-二卤代烟酸或其类似化合物(13a)的 X_{203} 转化为氨基得到化合物 (13b) 的步骤。例如使用氨水-乙醇溶液等, 在反应时间为 10 分钟~100 小时、反应温度为 0°C ~ 加热回流温度的条件下进行反应。

<步骤 13 - 2>

将化合物 (13b) 的羧基转化为氨基甲酰基得到化合物 (13c) 的步骤。例如可以使用以下方法: 将乙二酰氯、亚硫酰氯在 0℃ ~ 加热回流温度下反应 10 分钟, ~ 24 小时后, 使氨水反应的方法; 或 Synthesis [SYNTBF] 1998, 1467 - 1475 公开的使用二乙基氰基磷酸酯、氯化铵、三乙胺的方法等。

<步骤 13 - 3><步骤 13 - 4><步骤 13 - 5>

将吡啶或嘧啶衍生物 (13c) 与吲哚或二氢吲哚衍生物缩合的步骤。可以使用吲哚衍生物 (1b)、1 位具有羧酰胺基的吲哚衍生物 (3c)、(3g)、1 位具有羧酰胺基的二氢吲哚衍生物 (3d)、(3h), 利用与<步骤 1A - 1>相同的条件分别得到化合物 (13d)、(13e)、(13f)。

<步骤 13 - 6><步骤 13 - 11>

将化合物 (13d)、(13g) 的吲哚 1 位羧酰胺化得到化合物 (13e)、(13j) 的步骤。可以与<步骤 1A - 2>同样地进行反应。

<步骤 13 - 8><步骤 13 - 12><步骤 13 - 15>

将化合物 (13d)、(13h)、(13k) 的氨基甲酰基转化成氰基得到化合物 (13g)、(13l) 的步骤。例如可以使用以下方法: 将氧氯化磷、亚硫酰氯、三氟乙酸酐在 0℃ ~ 加热回流温度的条件下反应 10 分钟 ~ 24 小时的方法。

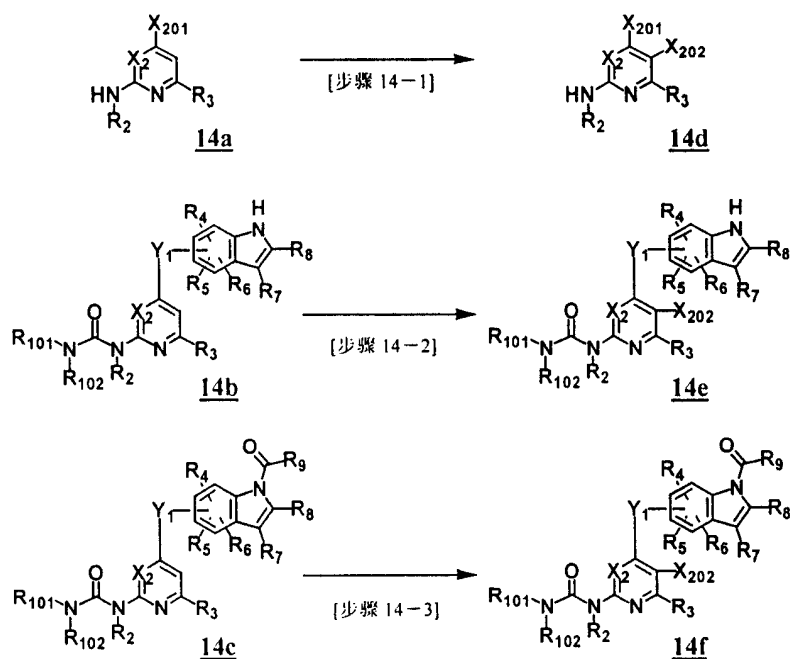
<步骤 13 - 9><步骤 13 - 10><步骤 13 - 14>

将氨基吡啶或氨基嘧啶衍生物 (13e)、(13f)、(13j) 转化成对应的脒衍生物 (13h)、(13i)、(13l) 的步骤。可以与<步骤 1A - 3>同样地进行反应。

<步骤 13 - 7><步骤 13 - 13>

将二氢吲哚衍生物 (13f)、(13i) 氧化成吲哚衍生物 (13e)、(13k) 的步骤。可以使用与<步骤 3 - 9>相同的方法。

[制造方法 14] 将化合物 (14a)、化合物 (14b)、化合物 (14c) 卤化得到化合物 (14d)、化合物 (14e)、化合物 (14f) 的代表性制造方法

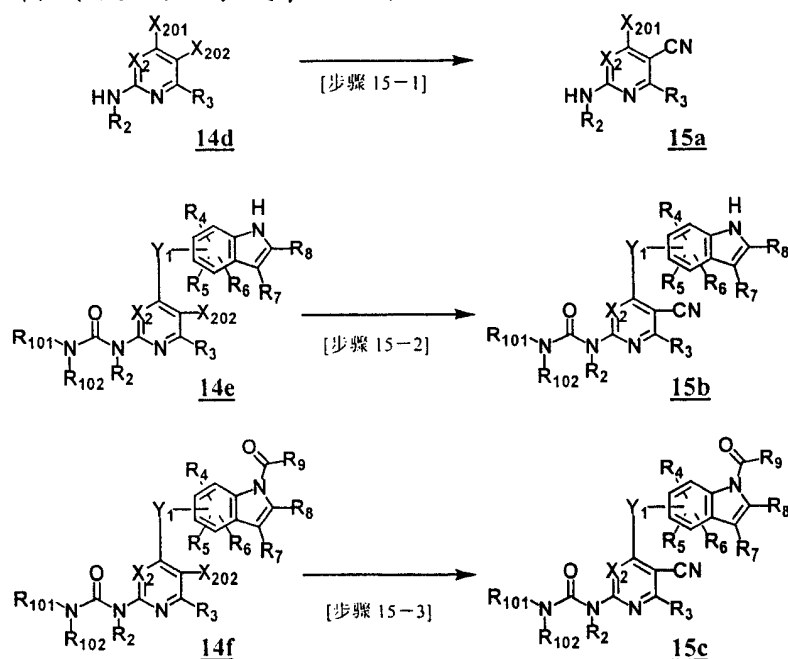


(式中、各符号的含义与上述定义相同。)

<步骤 14-1><步骤 14-2><步骤 14-3>

将6元杂环上取代基的氢原子取代成卤原子的步骤。可以与<步骤 10-1>同样地由化合物(14a)得到化合物(14d)、由化合物(14b)得到化合物(14e)、由化合物(14c)得到化合物(14f)。

[制造方法 15] 将化合物(14d)、化合物(14e)、化合物(14f)的6元杂环上的卤原子取代成氰基得到化合物(15a)、化合物(15b)、化合物(15c)的代表性制造方法



(式中、各符号的含义与上述定义相同。)

<步骤 15-1><步骤 15-2><步骤 15-3>

可以将6元杂环上的取代基由卤原子取代成氰基从而由化合物(14d)得到化合物(15a)、由化合物(14e)得到化合物(15b)、由化合物(14f)得到化合物(15c)的步骤。例如、相对于化合物(14d)、化合物(14e)、化合物(14f)使用0.5当量~2.0当量的氰化锌、或1.0当量~3.0当量的氰化亚铜、氰化钾、氰化钠、三甲基甲硅烷基氰化物等。为了加速反应的进行,作为催化剂,例如可以使用四(三苯基膦)钯或二氯双(三苯基膦)钯等钯催化剂、碘化亚铜、铜(0)等。作为反应溶剂,例如可以使用N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、二氧六环、四氢呋喃等。可以在反应时间为10分钟~2日、反应温度为室温~加热回流温度的条件下进行反应。

上述反应结束后,根据需要可以利用通常的处理方法,例如使用硅胶或吸附树脂等的柱色谱或用适当溶剂进行重结晶将其精制。

可以采用常用方法将本发明的化合物或其盐或它们的水合物制成片剂、散剂、微粒剂、颗粒剂、包衣剂、胶囊剂、糖浆剂、含片剂、吸入剂、栓剂、注射剂、软膏剂、眼膏剂、滴眼剂、滴鼻剂、滴耳剂、贴皮剂、洗剂等。制剂中可以使用通常使用的赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味矫臭剂及根据需要使用的稳定剂、乳化剂、吸收促进剂、表面活性剂、pH调节剂、防腐剂、抗氧化剂等,通常配合作为医药品制剂的原料使用的成分,利用常法进行制剂化。例如制备口服制剂时,在添加本发明化合物或其药理学允许的盐与赋形剂、以及根据需要添加的粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味矫臭剂等之后,利用常规方法制成散剂、微粒剂、颗粒剂、片剂、包衣剂、胶囊剂等。作为上述成分,例如可以举出大豆油、牛脂、合成甘油酯等动植物油;液体石蜡、角鲨烷、固体石蜡等烃;肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、肉豆蔻酸异丙酯等酯油;十六醇十八醇混合物、二十二烷醇等高级醇;硅树脂;硅油;聚氧乙烯脂肪酸酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯

硬化蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物等表面活性剂；羟基乙基纤维素、聚丙烯酸、羧基乙烯基聚合物、聚乙二醇、聚乙氧基吡咯烷酮、甲基纤维素等水溶性高分子；乙醇、异丙醇等低级醇；甘油、丙二醇、一缩二丙二醇、山梨糖醇等多元醇；葡萄糖、蔗糖等糖；无水硅酸、硅酸铝镁、硅酸铝等无机粉体、蒸馏水等。作为赋形剂，例如有乳糖、玉米淀粉、白糖、葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇、结晶纤维素、二氧化硅等；作为粘合剂，例如有聚乙氧基醇、聚乙氧基醚、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯树胶、黄芪胶、明胶、虫胶、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙氧基吡咯烷酮、聚丙二醇·聚氧乙烯·嵌段聚合物、泛影葡胺等；作为崩解剂，例如有淀粉、琼脂、明胶粉末、结晶纤维素、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钙、糊精、果胶、羧甲基纤维素·钙等；作为润滑剂，例如有硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、氧化硅、硬化植物油等；作为着色剂，有可以添加在医药品中的物质；作为矫味矫臭剂，有可可粉、薄荷脑、芳香散、薄荷油、龙脑、桂皮粉末等。上述片剂·颗粒剂中也可以适当被覆糖衣、其他必要包衣。另外，为了制备糖浆剂或注射用制剂等液剂，在本发明的化合物或其药理学允许的盐中添加 pH 调节剂、溶解剂、等渗剂等、以及根据需要添加的助溶剂、稳定剂等，利用常规方法制成制剂。制备外用制剂的方法没有限定，可以利用常规方法进行制备。即，作为制剂化时使用的基质原料，可以使用医药品、医药外用品、化妆品等之中通常使用的各种原料。作为使用的基质原料，具体而言、例如可以举出植物油、矿物油、酯油、蜡类、高级醇类、脂肪酸类、硅油、表面活性剂、磷脂类、醇类、多元醇类、水溶性高分子类、粘土矿物类、蒸馏水等原料，以及根据需要可以添加 pH 调节剂、抗氧化剂、螯合剂、防腐防霉剂、着色料、香料等，但是，本发明外用剂的基质原料并不限于此。另外，也可以根据需要配合具有分化诱导作用的成分、血流促进剂、杀菌剂、消炎剂、细胞活化剂、维生素类、氨基酸、保湿剂、角质溶解剂等成分。上述基质原料的添加量为在通常外用剂的制造时得到设定浓度的量。

给予本发明的化合物或其盐或它们的水合物时、对其给予方式并无特别限定,可以利用通常使用的方法进行经口给药,或非经口给药。例如可以制成片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、糖浆剂、含片剂、吸入剂、栓剂、注射剂、软膏剂、眼膏剂、滴眼剂、滴鼻剂、滴耳剂、贴皮剂、洗剂等剂型后进行给药。

本发明药物的给药量根据症状程度、年龄、性别、体重、给药方式、疾病种类等不同而各异,通常成人每1日1次~分数次给予100 μg ~ 10g。

本发明药物的给药形式没有特别限定,可以利用通常使用方法以经口或非经口方式给药。

本发明化合物的生化学活性及作为药物的作用效果(血管形成抑制活性、抗肿瘤活性等)可以利用以下方法进行评价。

下面示出以下的药理试验例中使用的省略符号。

DNA (deoxyribonucleic acid、脱氧核糖核酸)

VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor2、血管内皮生长因子受体2)

Hepes (N - [2 - Hydroxyethyl] piperazine - N' - [2 - ethanesulfonic acid]、HEPES(缓冲液))

MgCl₂ (Magnesium Chloride、氯化镁)

MnCl₂ (Manganese Chloride、氯化锰)

Na₃VO₄ (Sodium Orthovanadate (V)、钒(V)酸钠)

ATP (Adenosine 5' - Triphosphate、腺苷5' - 三磷酸)

EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid、乙二胺四乙酸)

HTRF (Homogenous Time - Resolved Fluorescence、时间分辨荧光法)

FGFR1 (Fibroblast growth factor receptor1、成纤维细胞生长受体1)

PDGFR β (Platelet derived growth factor receptor β 、血小板源生长因子受体 β)

HGFR (Hepatocyte growth factor receptor、肝细胞生长因子受体)

EGFR (Epidermal growth factor receptor、上皮生长因子受体)

Tris (Tris (hydroxymethyl) aminomethane、Tris(缓冲液))

NaCl (Sodium Chloride、氯化钠)

BSA (Bovine Serum Albumin、牛血清白蛋白)

HRP (Horseradish peroxidase、辣根过氧化物酶)

EGTA (Ethylene glycol bis (2 - aminoethyl ether) - N, N, N' , N' - tetraacetic acid、乙二醇双 (2 - 氨基乙基醚) - N, N, N' , N' - 四乙酸)

SDS (Sodium Dodecylsulfate、十二烷基硫酸钠)

NP - 40 (Nonidet P - 40、乙基苯基聚乙二醇)

PCR: Polymerase chain reaction, 聚合酶链反应

RT - PCR: reverse transcription - polymerase chain reaction, 逆转录聚合酶链反应

RNA: ribonucleic acid, 核糖核酸

cDNA: complementary DNA, 互补 DNA

cRNA: complementary RNA, 互补 RNA

dNTP: 由 dATP, dCTP, dGTP, dTTP 构成的混合物

UTP: Uridine 5' - triphosphate、尿嘧啶核苷 5' - 三磷酸

CTP: Cytidine 5' - triphosphate、胞嘧啶核苷 5' - 三磷酸

dATP: 2' - Deoxyadenosine 5' - triphosphate、2' - 脱氧腺苷 5' - 三磷酸

dCTP: 2' - Deoxycytidine 5' - triphosphate、2' - 脱氧胞嘧啶核苷 5' - 三磷酸

dGTP: 2' - Deoxyguanosine 5' - triphosphate、2' - 脱氧鸟嘌呤核苷 5' - 三磷酸

dUTP: 2' - Deoxyuridine 5' - triphosphate、2' - 脱氧尿嘧啶核苷 5' - 三磷酸

GAPDH: glyceraldehyde 3 - phosphate dehydrogenase

FBS: Fetal bovine Serum, 胎牛血清

PBS: Phosphate buffered saline, 磷酸缓冲生理盐水

MTT: MTT (3 - [4, 5 - Dimethylthiazol - 2 - yl] - 2, 5 - diphenyltetrazolium bromide; 噻唑蓝)

DMSO: Dimethyl sulfoxide, 二甲亚砜

PDGF: Platelet derived growth factor, 血小板源生长因子

EGF: Epidermal growth factor, 上皮生长因子

FGF2: Fibroblast growth factor2, 成纤维细胞生长因子 2

VEGF: Vascular endothelial growth factor, 血管内皮生长因子

HGF: Hepatocyte growth factor, 肝细胞生长因子

TNF - α : Tumor Necrosis factor alpha, 肿瘤坏死因子 α

FCS: Fetal calf serum

EGM - 2: Endothelial cell growth medium - 2

药理试验例 1: 对由血管形成因子刺激引起的血管内皮细胞的 Sandwich tube formation (管腔形成) 的抑制作用

按照报道的方法 (新生化学实验讲座 “细胞培养技术”、P.197 - 202) 分离人脐带静脉内皮细胞 (HUVEC), 在 5 % CO₂ 培养箱中 (37℃), 使用 EGM - 2 培养基 (由 Clonetics 社购入) 培养至融和。

在 24 孔板的各孔内分别注入 0.4ml 胶原: 5xRPMI1640: 重构用缓冲液 (以上物质均从新田明胶购入) 的 7: 2: 1 的冰冷混合液。在 5 % CO₂ 培养箱中 (37℃) 静置 40 分钟使其凝胶化后, 在各孔内分别加入 0.4ml 通过添加作为血管形成因子的 20ng/ml FGF2 (由 GIBCO BRL 社购入) 与 10ng/ml EGF (由 GIBCO BRL 社购入)、或者 25ng/ml VEGF (由和光纯药购入) 与 10ng/ml EGF、或者 30ng/ml HGF (由 R&D 社购入) 与 10ng/ml EGF 的内皮细胞培养用无血清培养基 (SFM、由 GIBCO 社购入) 所得到的 HUVEC 细胞悬浊液 (细胞数因使用的 HUVEC 漏斗不同而多少存在差异, 使用 $1 \sim 1.2 \times 10^5$ 个细胞), 在 5 % CO₂ 培养箱中 (37℃) 培养一夜。第二天、将上层培养基吸引除去后, 分别叠层胶原: 5xRPMI1640: 重构用缓冲液 (以

上均由新田明胶社购入)的 7: 2: 1 的冰冷混合液 0.4ml, 在 5% CO₂ 培养箱中 (37℃) 静置 4 小时使其凝胶化。在上层加入含有上述各血管形成因子和稀释后的待检物的 SFM 溶液 1.5ml, 在 5% CO₂ 培养箱中 (37℃) 进行培养。添加待检物后第 4 日, 将各孔的培养上清液吸引除去后, 在各孔内加入 0.4ml 在 PBS 中溶解了 3.3mg/ml MTT (由 Sigma 社购入) 的溶液, 在 5% CO₂ 培养箱中 (37℃) 培养约 2 小时。在各孔的胶原凝胶内形成的管腔 (tube) 被 MTT 染色, 用计算机 (Macintosh) 摄取管腔像, 用图像分析软件 “Mac Scope” (由三谷商事购入) 求出管腔的总长。求出添加了待检物质的孔内形成的管腔总长相对于未添加待检物质的孔内形成的管腔总长的比例, 用 % 表示, 由该比值求出各待检物质抑制管腔形成 50% 的必要浓度 (IC₅₀)。其结果如表 1 所示。

[表 1]

实施例编号	VEGF刺激管腔形成 IC ₅₀ (nM)	FGF2刺激管腔形成 IC ₅₀ (nM)
39	5.1	470
41	2.1	250
46	7.0	470
47	5.8	120
53	6.7	440
78	3.0	450
参考例1	35	>10000

药理试验例 2: 对受体型酪氨酸激酶活性的抑制能力测定

本试验确定待检物质对酪氨酸激酶活性的抑制能力。编码 VEGFR2 的细胞质结构域的 DNA 由全基因合成 (Edwards M、International Biotechnology Lab 5 (3)、19-25、1987) 或克隆得到。接下来、使其在适当的表达体系内进行表达, 从而得到具有酪氨酸激酶活性的多肽。例如、发现在昆虫细胞 (insect cell) 中利用重组蛋白质表达得到的 VEGFR2 的细胞质结构域表现出固有的酪氨酸激酶活性。VEGFR2 (Genbank 获取编号 L04947) 为编码细胞质结构域的 1.7kb

DNA 片段,从赖氨酸 791 开始,且包含终止密码子,将 Terman 等 (Oncogene、6 (9)、1677-1683、1991) 报道的 DNA 片段从 human placental cDNA library (由 CLONTECH 社购入) 分离,然后克隆入杆状病毒表达载体 (pFastBacHis (由 GIBCO BRL 社购入))。将其重组构建体转染至昆虫细胞 (*Spondoptea frugiperda*9 (Sf9)) ,制备重组杆状病毒 (重组杆状病毒的制备及使用可以参见标准文本 (Bac-To-Bac Baculovirus Expression System (GIBCO BRL 社)))。对应其他的酪氨酸激酶而言,为了用于试验,可以将从赖氨酸 398 开始的细胞质片段 (FGFR1、Genbank 获取编号 X52833)、从赖氨酸 558 开始的细胞质片段 (PDGFR β 、Genbank 获取编号 M21616) 或从赖氨酸 974 开始的细胞质片段 (HGFR、Genbank 获取编号 J02958) 按照相同的方法进行克隆及表达。EGFR 由 Sigma 社(产品编号 E-2645) 购入。

为了使 VEGFR2 的酪氨酸激酶表达,用 VEGFR2 重组病毒将 Sf9 细胞感染,然后在 48 小时后进行收集。将收集的细胞用冰冷的磷酸缓冲化生理盐水 (PBS) 洗涤,接下来对每 1.5×10^8 个细胞用 20ml 冰冷的 Lysis Buffer (50mM Tris-HCl (pH8.5)、5mM 2-巯基乙醇、100mM KCl、1mM 苯基甲基磺酰基氟化物)、1% (v/v) NP-40) 进行重悬。将悬浊液在 4℃ 下以 12000rpm 的转速离心分离 30 分钟,得到上清液。将该上清液添加至用 Buffer A (20mM Tris-HCl (pH8.5)、5mM 2-巯基乙醇、500mM KCl、20mM 咪唑、10% (v/v) 丙三醇) 平衡化的 Ni-NTA 琼脂糖柱 (3ml、由 Qiagen 社购入)。将该柱依次用 Buffer A 30ml、接下来 Buffer B (20mM Tris-HCl (pH8.5)、5mM 2-巯基乙醇、1M KCl、10% (v/v) 丙三醇) 6ml、以及 Buffer A 6ml 洗涤。洗涤后、用 Buffer C (20mM Tris-HCl (pH8.5)、5mM 2-巯基乙醇、100mM KCL、100mM 咪唑、10% (v/v) 丙三醇) 6ml 使其洗脱。将该洗脱液置于透析膜 (由 Spectrum Laboratories 社购入),用透析缓冲液 (20mM Tris-HCl (pH7.5)、10% (v/v) 丙三醇、1mM 二硫代苏糖醇、0.1mM Na_3VO_4 、0.1mM EGTA)

进行透析。透析后, 进行 SDS 电泳, 在考马斯亮蓝染色中, 将在分子量约 100kDa 处检出的重组蛋白质 (His6 - VEGFR2、N 末端融合了 6 个组氨酸的 VEGFR2 的细胞质结构域) 以 BSA (牛血清白蛋白、由 Sigma 社购入) 作为标准物质进行蛋白定量后, 在 -80°C 下保存至使用。FGFR1 的细胞质结构域、PDGFR β 的细胞质结构域或 HGFR 的细胞质结构域也采用相同的方法分别得到 N 末端融合了 6 个组氨酸的重组蛋白质 (His6 - FGFR1、His6 - PDGFR β 或 His6 - HGFR)。

酪氨酸激酶反应如下所述地进行。例如, 在 VEGFR2 的情况下, 96 孔圆底平板 (NUNC 社、产品编号 163320) 的各孔内添加激酶反应液 (200mM Hepes (pH7.4)、80mM MgCl_2 、16mM MnCl_2 、2mM Na_3VO_4) 10 μl 、生物素键合聚 (Glu4: Tyr1) (biotin - poly (GT)、由 CIS Diagnostic 社购入) 250ng (经蒸馏水稀释 15 倍得到的液体 6 μl)、His6 - VEGFR2 15ng (经 0.4% BSA 溶液稀释 240 倍得到的液体 10 μl) 及溶解在二甲亚砜中的待检物质 (经 0.1% BSA 溶液稀释 100 倍的液体 4 μl), 共 30 μl 。接下来, 添加 4 μM ATP (经蒸馏水稀释) 10 μl , 在 30°C 下培养 10 分钟后, 添加 500mM EDTA (pH8.0) 10 μl 。

酪氨酸磷酸化 biotin - poly (GT) 使用 Homogenous Time - Resolved Fluorescence 法 (HTRF 法) 进行测定 (Analytical Biochemistry, 269, 94 - 104, 1999)。即、将上述激酶反应溶液移入 96 孔黑色半孔板 (Coster 社、产品编号 3694), 添加标记了钕穴状化合物的抗磷酸酪氨酸抗体 (Eu (K) - PY20、由 CIS Diagnostic 社购入) 7.5ng (20mM Hepes (pH7.0)、0.5M KF、用 0.1% BSA 溶液稀释了 250 倍的液体 25 μl) 及标记了 XL665 的抗生蛋白链霉素 (XL665 - SA、由 CIS Diagnostic 社购入) 250ng (20mM Hepes (pH7.0)、0.5M KF、用 0.1% BSA 溶液稀释 62.5 倍的液体 25 μl), 在室温下放置 30 分钟后, 使用 Discovery HTRF 微孔板分析器 (惠普社制), 测定激发波长 337nm 照射时的 665nm 及 620nm 的荧光强度。Biotin - poly (GT) 的酪氨酸磷酸化率用 CIS Diagnostic 社的 HTRF 标准实验法正文所述 $\Delta F\%$

值表示。以不存在待检物质时添加 His6 - VEGFR2 得到的 $\Delta F\%$ 值为 100%、不存在待检物质及 His6 - VEGFR2 时的 $\Delta F\%$ 值为 0%，求出待检物质存在下的 $\Delta F\%$ 值的比例（%）。由该比例（%）计算抑制 VEGFR2 激酶的 50% 活性所必需的待检物质浓度（ IC_{50} ）。

对 FGFR1、EGFR 或 HGFR 激酶活性抑制能力的测定分别使用 15ng His6 - FGFR1、23ng EGFR 或 30ng His6 - HGFR、利用上述酪氨酸激酶反应及 HTRF 法。对 PDGFR β 激酶活性抑制能力的测定使用 50ng His6 - PDGFR β ，进行上述酪氨酸激酶反应后，按照以下的方法检测酪氨酸磷酸化 biotin - poly (GT)。即、将激酶反应液添加至 96 - well streptavidin - coated plate (PIERCE 社、产品编号 15129) 中，在室温下培养 30 分钟。用 150 μ l 洗涤液 (20mM Tris - HCl (pH7.6)、137mM NaCl、0.05% Tween - 20、0.1% BSA) 洗涤 3 次，添加 Anti - phosphotyrosine (PY20) - HRP conjugate (Transduction Laboratories 社、制造编号 P - 11625) 70 μ l (20mM Tris - HCl (pH7.6)、137mM NaCl、0.05% Tween - 20、以 1% BSA 稀释 2000 倍)，在室温下培养 1 小时。培养后，用 150 μ l 洗涤液洗涤 3 次，添加 100 μ l TMB Membrane Peroxidase Substrate (船越社、制造编号 50 - 5077 - 03) 开始反应。在室温下放置 10 分钟后，添加 100 μ l 的 1M 磷酸停止反应，利用微孔板读取器 (BIO KINETICS READER EL304、BIO - TEK INSTRUMENTS 社制) 测定 450nm 的吸光度。以不添加待检物质、添加了 His6 - PDGFR β 时的吸光度为 100%、未添加待检物质及 His6 - PDGFR β 时的吸光度为 0%，求出待检物质存在下的吸光度率。由该吸光度率求出抑制 PDGFR β 激酶 50% 活性所必需的待检物质浓度 (IC_{50})。其结果示于表 2。

[表 2]

实施例编号	VEGFR2 激酶 IC ₅₀ (nM)	FGFR1 激酶 IC ₅₀ (nM)
7	8.0	26
11	3.0	47
18	3.0	70
28	4.5	4.1
32	9.3	16
33	7.1	12
34	8.4	22
36	3.4	16
37	4.8	1.2
39	4.5	6.3
40	5.7	6.9
41	6.1	3.2
43	6.4	18
44	7.7	14
46	32	12
47	40	21
50	5.0	13
53	3.8	2.1
68	37	52
79	9.8	25
81	12	38
82	15	24
88	14	24
104	3.9	19
116	14	87
119	21	120
139	6.3	190
206	4.1	3.5
207	4.6	12
208	7.7	6.8
209	17	29
210	8.1	40
211	45	36
212	8.6	19
213	10	330
参考例1	45	600

药理试验例 3: 使用小鼠皮下气囊法的 in vivo 血管形成诱导活性的评价

(1) VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 表达载体的结构

以人 placenta cDNA library (东洋纺) 为模板, 以 VEGF 的序列编号 1 (5' CCGGATCCATGAACCTTTCTGCTG3') 以及序列编号 2 (5' GTGAATTCTGTATCGATCGTT3') 为引物进行 PCR。PCR 反应结束后将 5' 末端磷酸化, 用 1.2% 琼脂糖凝胶电泳分离约 600bp 的 DNA band。进行 Self ligation 聚合后, 用 EcoRI、BamHI 将 cDNA 切断, 插入至 pUC19 载体的 EcoRI、BamHI 位点。然后, 转化大肠杆菌 JM83, 从进行转化的克隆回收质粒。利用质粒, 在 HindIII、EcoRI 位点切割出 VEGFcDNA 片段后, 插入至 pIRES2 - rsGFP 载体, 得到蛋白质表达用的 pIRES2 - rsGFP/VEGF。

(2) VEGF 高表达株的制作

将人胰腺癌细胞株 KP - 1 (3×10^6 细胞) 在含有 10% FCS 的 RPMI1640 培养基中培养一夜后, 使用 Effctene Transfection Reagent Kit (QIAGEN) 将 3 μ g 的 pIRES2 - rsGFP/VEGF 引入 KP - 1 细胞。用含有 Geneticin 600 μ g/ml 的、含 10% FCS 的 RPMI1640 培养基进行培养, 选择耐药性细胞。再利用 cell sorter (Becton Dickinson) 采集 GFP 高表达细胞组, 得到 VEGF 高表达 KP - 1 细胞(KP - 1/VEGF)。

(3) 测定培养液上清液中的 VEGF 量

将 KP - 1/VEGF 调整为 5×10^5 细胞/ml, 在 24 孔板的各孔内注入 0.5ml, 在 37℃ 下培养 24 小时。回收培养上清液, 使用 VEGF 测定试剂盒 (株·免疫生物研究所) 对 VEGF 进行定量, 确认高表达。

(4) 使用小鼠皮下气囊法的 in vivo 血管形成诱导活性的评价

将微孔过滤器(日本 Millipore 社)用 0.45 μ m 的 Durapore 滤膜(日本 Millipore 社)密封制成小室。从注入口向该小室内注入重悬在 0.17ml 胶原凝胶中的 3×10^6 个人胰腺癌 KP - 1/VEGF 细胞, 将其密封。然后, 在麻醉下, 在 6 周龄的 C57BL/6N 雌性小鼠背部皮下注入约 10 ml 的空气, 制成气囊, 将上述小室移植入其中。移植结束后约 6 小时, 经口给予重悬在 0.5% 甲基纤维素内的待检物质 (0.1ml/10g 体重), 以后 1 日 1 次连续给予 4 日。

移植小室4日后, 由移植了小室的小鼠尾静脉注射0.2ml标记了

^{51}Cr (Amersham Pharmacia)的小鼠红细胞 ($2.5 \times 10^6 \text{cpm/ml}$)。一定小时后, 切除接触小室部分的皮肤, 冷冻后, 准确地切除仅接触小室的部分, 用 γ -计数器测定放射活性。由放射活性计算血液量, 作为in vivo血管形成诱导活性的指标。以从上述血液量中减去移植仅封入了胶原凝胶的小室时的血液量得到的数值为血管形成量。另外, 对照组(溶剂给予组)使用1组10只、化合物给药组使用1组5只进行实验。给予待检物质后的血管形成量相对于对照组的血管形成量的比例(%)示于表3。

[表3]

实施例编号	给药量(mg/kg/day)	
	30	100
46	59.9%	43.7%
47	87.4%	39.5%
53	43.3%	44.4%

药理试验例 4: 使用皮下移植模型对 KP-1/VEGF 细胞的抗肿瘤活性进行的评价

将以 $1 \times 10^7/\text{ml}$ 的浓度悬浊在 PBS 中的 VEGF 高表达胰腺癌细胞 (KP-1/VEGF) 按 0.1ml 的容量移植在 6 周龄雌性 Balb/c (nu/nu) 小鼠的右肋腹皮下部。从肿瘤体积达到约 100mm^3 的时间点开始, 按 1 周 5 天的时间表将待检物质每日 2 次、连续 2 周经口给药。将待检物质悬浊在 0.5% 甲基纤维素中, 使给药容量为 0.1ml/10g 体重。使用游标尺每周 2 次经时性地测定肿瘤尺寸。用游标尺测定肿瘤的长边与短边, 按 $1/2 \times (\text{长边} \times \text{短边} \times \text{短边})$ 计算肿瘤体积。另外, 对照组(溶剂给予组)使用 1 组 10 只、待检物质给药组使用 1 组 5 只进行实验。给予待检物质后的肿瘤体积相对于对照组的肿瘤体积的比例(%)示于表 4。

[表4]

实施例编号	给药量 (mg/kg/day)			
	6	20	60	200
46	77.7%	59.3%	60.0%	36.2%
47	80.5%	64.6%	45.3%	33.6%
53	73.1%	60.4%	48.4%	37.9%

药理试验例 5: 使用 Matrigel 对小鼠血管形成模型的血管形成抑制活性进行的评价

根据已经报道的方法 (Lab.Invest., 67 (4), 519 - 528, 1992) 进行实验。即, 将溶于 PBS 的 $10 \mu\text{g/ml}$ 重组 FGF-2 (由 Invitrogen 购入) 添加在 Matrigel Matrix (由 BD Biosciences 购入), 调制成浓度为 $1 \mu\text{g/ml}$, 将该 Matrigel Matrix 与重组 FGF-2 的混合物 $300 \mu\text{l}$ 注入 6 周龄 Balb/c nu/nu 小鼠腹部的正中线上的皮下。

然后, 将悬浊在 0.5% 甲基纤维素等之中的待检物质 1 日 1 次或 1 日 2 次连续 7 日经口给药。

7 日后, 取出移植后的 Matrigel, 添加 $300 \mu\text{l}$ 的水, 用剪子剪断。在冷暗处放置一夜, 充分萃取 Matrigel 中的血红蛋白后, 将离心得到的上清液 $100 \mu\text{l}$ 与 Drabkin's solution (由 Sigma 购入) $100 \mu\text{l}$ 在暗处、室温下反应 1 小时。然后, 在测定波长 550nm 、对照波长 660nm 下测定反应液的吸光度, 由以血红蛋白为标准求出的标准曲线计算 Matrigel 中的血红蛋白量 (g/ml)。

另外, 对照组 (溶剂给药组) 使用 1 组 8 只、化合物给药组使用 1 组 6 只进行实验。

[实施例]

本发明化合物可以采用例如以下实施例所述方法进行制造。但是, 下述实施例仅为举例, 本发明化合物在任何情况下均不受以下具体例的限制。

实施例 1 N1-乙基-5-(2-((甲氧基氨基)羰基)氨基-4-嘧啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

由 N1-乙基-5-(2-氨基-4-嘧啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺 (691mg , 2.32mmol) 与氯甲酸苯酯, 以与制造例 27-2 相同的方法得到淡褐色粉末状 N-(4-(1-(乙基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-嘧啶基)氨基甲酸苯酯粗产物 (546mg , 1.31mmol , 56.3%)。使氨基甲酸酯粗产物 (273mg , 0.65mmol) 溶于四氢呋喃 (7.0ml), 在室温搅拌下加入三乙胺 (0.91ml , 6.53mmol)、甲氧胺

盐酸盐 (273mg, 3.27mmol)。搅拌一夜后, 用乙酸乙酯与水对反应液进行分配, 用水、饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸钠进行干燥。蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱 (洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷 = 1: 1) 进行精制, 使结晶从乙酸乙酯 - 己烷 (1: 10) 中析出, 过滤, 经通风干燥, 得到目标化合物 (52.5mg, 0.14mmol, 21.7%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.17 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.20 - 3.40 (2H, m), 3.68 (3H, s), 6.45 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.21 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 9.31 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$).

初始原料按以下的方法进行合成。

制造例 1 - 1 4 - 氯 - 6 - (1H - 5 - 吡啶基氧) - 2 - 嘧啶胺

在氮气气氛下, 将氢化钠 (1.0g, 25mmol) 悬浊在二甲亚砜 (40ml) 中, 室温搅拌下缓慢加入 5 - 羟基吡啶 (3.33g, 25mmol)。20 分钟后, 加入 2 - 氨基 - 4, 6 - 二氯嘧啶 (3.28g, 20mmol), 加热至 100°C , 搅拌 3 小时。放冷至室温后, 用乙酸乙酯与 10% 氨水溶液使反应液分层, 用水、饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸钠进行干燥。蒸馏除去溶剂, 用 NH 硅胶柱色谱 (洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷 2: 1) 进行精制, 使结晶从乙酸乙酯中析出, 进行过滤, 经通风干燥得到目标化合物 (1.15g, 4.41mmol, 22.0%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.09 (2H, brs), 6.07 (1H, s), 6.57 (1H, m), 6.95 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.29 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.28 (1H, brs).

制造例 1 - 2 4 - (1H - 5 - 吡啶基氧) - 2 - 嘧啶胺

将 4 - 氯 - 6 - (1H - 5 - 吡啶基氧) - 2 - 嘧啶胺 (1.15g, 4.41mmol) 溶解在四氢呋喃 (50ml) - 三乙胺 (3.07ml) 中, 加入 10% 钨 - 碳 (50% wet 500mg), 在常压氢气气氛下搅拌一夜。

用氮气取代反应体系内的气体, 加入甲醇 (50ml) 进行搅拌后, 滤出催化剂, 将滤液减压浓缩, 得到淡灰色粉末状目标化合物 (826mg,

3.65mmol, 82.8%)。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.96 (2H, brs), 6.06 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.56 (1H, m), 6.97 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.26 – 7.28 (1H, m), 7.38 – 7.42 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.29 (1H, brs).

制造例 1-3 N1-乙基-5-(2-氨基-4-嘧啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

在氮气气氛下, 使氢氧化钠 (157mg, 3.93mmol) 悬浊在 N, N-二甲基甲酰胺 (10ml) 中, 室温搅拌下缓慢加入 4-(1H-5-吡啶基氧)-2-嘧啶胺 (826mg, 3.65mmol)。10 分钟后用冰水浴进行冷却, 加入 N-乙基氨基甲酸苯酯 (633mg, 3.83mmol), 升至室温, 搅拌 4 小时。用乙酸乙酯与水使反应液分层, 用水、饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸钠进行干燥。蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯: 己烷 = 3: 1 ~ 4: 1) 进行精制, 得到目标化合物 (691mg, 2.32mmol, 63.7%) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.54 (2H, m), 4.94 (2H, brs), 5.50 (1H, brs), 6.11 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

[0171]

实施例 2 5-(6-(3-(3-二乙基氨基丙基氨基)脲基)嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺

使 (6-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)嘧啶-4-基)氨基甲酸苯酯 (161 mg, 0.400 mmol) 溶解在 N, N-二甲基甲酰胺 (1.0 ml) 中, 室温搅拌下加入 3-(二乙基氨基)丙胺 (130 mg, 1.00 mmol)。搅拌一夜后, 用乙酸乙酯与水使反应液分层, 用水、饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸钠进行干燥。蒸馏除去溶剂, 用 NH 硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯: 甲醇 = 50: 1) 进行精制, 使结晶从乙酸乙酯-己烷中析出, 进行过滤, 经通风干燥得到目标化合物 (123 mg, 0.280 mmol, 70%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.93 (6H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.52 (2H, m), 2.32 - 2.46 (6H, m), 2.84 (3H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.12 (2H, m), 6.69 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz), 7.37 - 7.46 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.18 (1H, m), 8.27 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.37 (1H, s), 9.49 (1H, brs).

初始原料按照以下的方法进行合成。

制造例 2-1 N-甲基氨基甲酸苯酯

将盐酸甲胺 (16.9 g, 250 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (250 ml), 室温下在其中添加吡啶 (44 ml, 275 mmol), 进行搅拌。将其用冰冷却, 滴加氯甲酸苯酯 (35 ml, 275 mmol), 然后, 在室温下搅拌 24 小时。用乙酸乙酯-水使反应溶液分层, 用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁进行干燥、减压蒸馏除去溶剂。使得到的结晶悬浊在乙醚中, 将其用己烷稀释后过滤, 用乙醚: 己烷 = 1: 1 洗涤结晶, 进行吸引干燥后, 得到无色结晶状的目标化合物 (22.3 g, 147 mmol, 59.1 %)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.64 (3H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.17 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.35 (2H, dd, $J = 8.0$ Hz, 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, $J = 3.6$ Hz).

制造例 2-2 6-(1H-吡啶-5-基氧)嘧啶-4-基胺

在氮气气氛下, 使氢化钠 (400 mg, 10.0 mmol) 悬浊在二甲亚砜 (20 ml) 中, 室温搅拌下缓慢加入 5-羟基吡啶 (1.33 g, 10.0 mmol)。20 分钟后, 加入 6-氯嘧啶-4-基胺 (1.04 g, 8.00 mmol), 加热至 100°C, 搅拌 1 小时。放冷至室温后, 用乙酸乙酯与水使反应液分层, 用水、饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁进行干燥。蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯: 己烷 = 3: 1) 进行精制, 得到茶褐色油状的目标化合物 (1.07 g, 4.73 mmol, 59 %)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 5.54 (1H, s), 6.43 (1H, m), 6.71 (2H, brs), 6.85 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.40 - 7.45 (2H, m), 8.06 (1H, s), 11.20 (1H, brs).

制造例 2-3 5-(6-氨基嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺

在氮气气氛下，使氢化钠（199 mg, 4.97 mmol）悬浊在 N, N-二甲基甲酰胺（10 ml）中，室温搅拌下缓慢加入制造例 2-2 中合成的 6-(1H-吡啶-5-基氧)嘧啶-4-基胺（1.07 g, 4.73 mmol）。30 分钟后用冰水浴冷却，加入制造例 2-1 中合成的 N-甲基氨基甲酸苯酯（751 mg, 4.97 mmol），升至室温，搅拌 1 小时。用乙酸乙酯与水使反应液分层，用水、饱和食盐水洗涤有机层，用无水硫酸镁进行干燥。蒸馏除去溶剂，用硅胶柱色谱（洗脱液：乙酸乙酯）进行精制，得到目标化合物（847 mg, 2.99 mmol, 63 %）的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.85 (3H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.62 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.77 (2H, brs), 7.04 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, q, $J = 4.0$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

制造例 2-4 (6-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)嘧啶-4-基)氨基甲酸苯酯

将制造例 2-3 中合成的 5-(6-氨基嘧啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺(847 mg, 2.99 mmol)在氮气气氛下溶解在 N, N-二甲基甲酰胺（10 ml）中，在冰水浴冷却下依次滴加吡啶（0.290 ml, 11.5 mmol）、氯甲酸苯酯（0.394 ml, 3.15 mmol），搅拌 30 分钟后，加入三乙胺（0.417 ml, 2.99 mmol），搅拌下升至室温。30 分钟后，用乙酸乙酯与水使反应液分层，用水、饱和食盐水洗涤有机层，用无水硫酸镁进行干燥。蒸馏除去溶剂，用硅胶柱色谱（洗脱液：乙酸乙酯：己烷 = 3: 1）进行精制，使结晶从乙酸乙酯-己烷中析出，进行过滤，经通风干燥得到目标化合物（504 mg, 1.25 mmol, 42 %）的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.05 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.53 (1H, q, $J = 4.8$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.13 - 7.19 (2H, m), 7.23 - 7.29 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz),

7.36 – 7.44 (3H, m), 7.52 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.59 (1H, s), 9.99 (1H, brs).

实施例 3 5 - (6 - ((4 - 羟基哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 嘧啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用 (6 - (1 - 甲基氨基甲酰基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧) 嘧啶 - 4 - 基) 氨基甲酸苯酯 (161 mg, 0.400 mmol) 与 4 - 羟基哌啶, 按照与实施例 2 相同的方法得到目标化合物 (100 mg, 0.231 mmol, 58 %) 的白色粉末。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.24 – 1.34 (2H, m), 1.64 – 1.73 (2H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.0 Hz), 3.02 – 3.12 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.72 – 3.80 (2H, m), 4.69 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.68 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 7.20 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.17 (1H, q, J = 4.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.40 (1H, s), 9.72 (1H, brs).

实施例 4 5 - (6 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基氨基) 嘧啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用 (6 - (1 - 甲基氨基甲酰基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧) 嘧啶 - 4 - 基) 氨基甲酸苯酯 (161 mg, 0.400 mmol) 与 4 - (1 - 吡咯烷基) 哌啶, 按照与实施例 2 相同的方法得到目标化合物 (141 mg, 0.304 mmol, 76 %) 的白色结晶。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.23 – 1.36 (2H, m), 1.63 – 1.70 (4H, m), 1.74 – 1.84 (2H, m), 2.08 – 2.18 (1H, m), 2.42 – 2.50 (4H, m), 2.82 – 2.95 (5H, m), 3.90 – 3.98 (2H, m), 6.68 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 7.20 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.17 (1H, q, J = 4.0 Hz), 8.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.40 (1H, s), 9.71 (1H, brs).

实施例 5 5 - (2 - (3 - ((1R) - 1 - 氨基甲酰基 - 2 - 苯基乙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使 N - (4 - (1 - (甲基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 -

吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (104 mg, 0.200 mmol) 及三乙胺 (1 ml) 溶解在 N, N - 二甲基甲酰胺 (3 ml) 中, 加入 (2R) - 2 - 氨基 - 3 - 苯基丙酰胺 盐酸盐 (201 mg, 1.00 mmol), 搅拌 18 小时。用乙酸乙酯与饱和氯化铵水溶液使反应液分层, 用水、饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁进行干燥。蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯: 甲醇 = 50: 1) 进行精制, 使结晶从乙酸乙酯 - 己烷的混合溶剂中析出, 进行过滤, 经通风干燥得到目标化合物 (77.2 mg, 0.152 mmol, 76 %) 的白色结晶。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.81 (1H, dd, J = 8.0, 13.2 Hz), 2.84 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 4.8, 13.2 Hz), 4.38 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J = 2.4, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.86 (1H, s), 7.01 - 7.07 (2H, m), 7.15 - 7.30 (5H, m), 7.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.02 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.18 (1H, q, J = 4.4 Hz), 8.22 - 8.34 (2H, m), 9.11 (1H, s).

作为初始原料的 N - (4 - (1 - (甲基氨基) 羰基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧) 吡啶 - 2 - 基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯如下所述地合成。

制造例 5 - 1 N1 - 甲基 - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

在氮气气氛下, 使氢化钠 (430mg, 10.75mmol) 悬浊在 N, N - 二甲基甲酰胺 (25ml) 中, 室温搅拌下缓慢加入国际公开第 02/32872 号记载的 4 - (1H - 5 - 吡啶基氧) - 2 - 吡啶胺 (2.253g, 10.00mmol, CAS NO.417722 - 11 - 3)。10 分钟后用冰水浴冷却, 加入 N - 甲基氨基甲酸苯酯 (1.587g, 10.50mmol), 升至室温, 搅拌 2 小时。用乙酸乙酯与水使反应液分层, 用水、饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸钠进行干燥。蒸馏除去溶剂, 使结晶从乙酸乙酯中析出, 进行过滤, 经通风干燥得到淡褐色结晶状的目标化合物 (2.163g, 7.66mmol, 76.6%)。

^1H - NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.09 (3H, d, J =4.8Hz), 4.36

(2H, m), 5.49 (1H, m), 5.92 (1H, d, J=2.0Hz), 6.30 (1H, dd, J=2.0, 6.0Hz), 6.61 (1H, d, J=3.6Hz), 7.07 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.30 (1H, d, J=2.4Hz), 7.45 (1H, d, J=3.6Hz), 7.92 (1H, d, J=6.0Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz).

制造例 5-2 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯

使 N1-甲基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺(2.0 g, 7.1 mmol) 在室温下悬浊于四氢呋喃 (140 ml)、N, N-二甲基甲酰胺 (1.4 ml)中, 搅拌下加入三乙胺 (2.2 ml, 16 mmol)。将其用冰冷却, 加入氯甲酸苯酯 (1.8 ml, 15 mmol), 在室温下搅拌 1.5 小时。追加氯甲酸苯酯 (0.5 ml), 再在室温下搅拌 0.5 小时。在反应溶液中加入饱和食盐水, 将其用乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸镁进行干燥, 进行减压浓缩。在残渣中加入乙醚, 过滤析出的结晶, 将结晶用乙醚洗涤, 进行通风干燥, 得到淡褐色结晶状目标化合物 (3.3 g, 6.3 mmol, 89 %)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.30 (3H, d, J= 4.4 Hz), 6.66 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 2.4, 6.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.15 - 7.18 (4H, m), 7.27 - 7.31 (2H, m), 7.40 - 7.45 (5H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (1H, d, J= 3.6 Hz), 8.17 (1H, q, J = 4.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 6.0 Hz).

制造例 5-1 所示化合物(N1-甲基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺)也可以如下所述地合成。

N1-甲基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

将 5-(2-氨基吡啶-4-基氧)-2, 3-二氢-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺(40 mg, 0.14 mmol)溶解在乙酸(0.9 ml)中, 其中加入乙酸锰(III) (29 mg, 0.17 mmol), 在 70℃下搅拌 3.5 小时。追加乙酸锰(III) (29 mg, 0.17 mmol), 再在 70℃下搅拌 0.5 小时。放冷至室温后, 用乙酸乙酯-饱和碳酸氢钠水使反应溶液分层, 用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁进行干燥, 进行减压浓缩。使得到的结晶悬浊在乙醚: 丙酮 = 3: 1 中, 进行过滤, 将结晶用乙醚洗涤后通风干

燥，从而得到无色结晶状的目标化合物 (24 mg, 0.085 mmol, 61 %).

作为初始原料的 5 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基氧) - 2, 3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺如下所述地合成。

制造例 5 - 3 5 - 苄氧基 - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使氢化钠 (2.212 g, 55.30 mmol, 60 % in oil) 悬浊在 N, N - 二甲基甲酰胺(100 ml)中，室温、搅拌下，在其中加入 5 - 苄氧基吡啶(10.29 g, 46.09 mmol)，室温下搅拌 40 分钟。将其用冰冷浴冷却，加入 N - 甲基氨基甲酸苯酯(8.360 g, 55.30 mmol)，搅拌 30 分钟后，室温下搅拌 2.5 小时。在反应溶液中加入水，室温下搅拌 1 小时后，将得到的结晶过滤，用水、乙醚依次洗涤该结晶，进行通风干燥，得到淡黄色结晶状的目标化合物 (12.07 g, 43.06 mmol, 93.41 %).

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.80 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 5.10 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.30 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.37 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 8.00 (1H, m), 8.11 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

制造例 5 - 4 5 - 羟基 - 2, 3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

将 5 - 苄氧基 - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺 (10.00 g, 35.67 mmol) 溶解在甲醇(200 ml)、四氢呋喃(150 ml)中，加入 10 % 钨碳(0.9 g)，在氢气气氛中室温下搅拌 9 小时。滤出催化剂后，在减压下蒸馏除去溶剂，将残渣溶解在乙醇(400 ml)中，加入 10 % 钨碳(0.9 g)，在氢气气氛中室温下搅拌 26 小时。滤出催化剂后，减压下蒸馏除去溶剂，将得到的结晶悬浊在乙醚中，进行过滤，将结晶用乙醚洗涤后，进行通风干燥，得到灰白色结晶状的目标化合物 (6.522 g, 33.93 mmol, 95.12 %).

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.61 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 2.99 (2H, t, $J=8.6$ Hz), 3.76 (2H, t, $J=8.6$ Hz), 6.33 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 6.43 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 6.54 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=8.4$

Hz), 8.82 (1H, s).

制造例 5-5 5-(2-氨基吡啶-4-基氧)-2,3-二氢-1H-吲哚-1-羧酸 甲基酰胺

使氢氧化钠 (202 mg, 3.89 mmol, 60 % in oil) 悬浊在二甲亚砜(5.0 ml)中, 在室温、氮气气氛中加入 5-羟基-2,3-二氢-1H-吲哚-1-羧酸 甲基酰胺(971 mg, 5.06 mmol)、2-氨基-4-氯吡啶(500 mg, 3.89 mmol), 在氮气气氛中 160℃下加热搅拌 12 小时。放冷至室温后, 用乙酸乙酯-水使反应溶液分层, 用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥, 减压下进行浓缩。将残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIA BW-300, 洗脱液; 乙酸乙酯~乙酸乙酯: 甲醇=85: 15)进行精制, 将含有目标产物的部分浓缩后, 再用硅胶柱色谱(富士 SILYSIA NH, 洗脱液; 乙酸乙酯~乙酸乙酯: 甲醇=90: 10)进行精制。使得到的结晶悬浊在乙醚: 丙酮=3: 1 中, 进行过滤, 将结晶用乙醚洗涤后, 进行通风干燥, 得到淡绿色结晶状的目标化合物 (51 mg, 0.18 mmol, 4.6 %).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.65 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.09 (2H, t, J=8.6 Hz), 3.86 (2H, t, J=8.6 Hz), 5.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 5.85 (2H, brs), 6.07 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.56 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.81 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 6.90 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.73 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.83 (1H, d, J=8.4 Hz).

实施例 6 5-(2-(3-((1S)-1-氨基甲酰基-2-苯基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吲哚-1-羧酸 甲基酰胺

使制造例 5-1 中合成的 N1-甲基-5-((2-氨基-4-吡啶基)氧)-1H-1-吲哚羧酰胺 (100 mg, 0.354 mmol) 及三乙胺 (0.3 ml) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (3 ml) 中, 在室温下滴加氯甲酸苯酯 (0.0888 ml, 0.708 mmol), 搅拌 30 分钟。加入 (2S)-2-氨基-3-苯基丙酰胺 (290 mg, 1.77 mmol), 搅拌 3 日。用乙酸乙酯-四氢呋喃的混合溶剂与水使反应液分层, 用水、饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁进行干燥。蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱(洗脱液; 乙

酸乙酯：甲醇 = 20: 1) 进行精制，使结晶从乙酸乙酯 - 己烷的混合溶剂中析出，进行过滤，经通风干燥得到目标化合物 (69.4 mg, 0.147 mmol, 41 %) 的白色结晶。

实施例 7 5 - (2 - (3 - (2 - 氧代 - 2 - (吡咯烷 - 1 - 基) 乙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使叔丁氧基羰基氨基乙酸(876 mg, 5.00 mmol)及 N - 甲基吗啉(506 mg, 5.00 mmol) 溶解在四氢呋喃(20 ml)中，- 15℃以下的温度下滴加氯甲酸异丁基酯(683 mg, 5.00 mmol)，搅拌 30 分钟后，在 - 15℃以下的温度下加入吡咯烷(782 mg, 11.0 mmol)，在 0℃下再搅拌 30 分钟。用乙酸乙酯与 1N - 氢氧化钠水溶液使反应液分层，用 1N - 盐酸、饱和碳酸氢钠水、饱和食盐水洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥后，蒸馏除去溶剂，使得到的残渣溶解在乙酸乙酯(10 ml) - 四氢呋喃(5 ml) 的混合溶液中，加入 4N - 盐酸乙酸乙酯溶液(5 ml)，在室温下搅拌 18 小时。蒸馏除去溶剂后，在粗产物中加入乙酸乙酯，使结晶析出，进行过滤，经通风干燥得到 2 - 氨基 - 1 - (吡咯烷 - 1 - 基) 乙酮 盐酸盐 (573 mg, 4.16 mmol, 84 %) 的白色结晶。

使用在制造例 5 - 2 中合成的 N - (4 - (1 - (甲基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (104 mg, 0.200 mmol) 及在先得到的 2 - 氨基 - 1 - (吡咯烷 - 1 - 基) 乙酮 盐酸盐 (165 mg, 1.00 mmol)，按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (74.7 mg, 0.171 mmol, 86 %) 的白色结晶。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.71 - 1.81 (2H, m), 1.83 - 1.93 (2H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.0 Hz), 3.26 - 3.40 (4H, m), 3.90 (2H, d, J = 4.4 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 2.0, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.0, 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.12 - 8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.28 (1H, s).

实施例 8 5 - (2 - (3 - (2 - (4 - 羟基 - 4 - 甲基哌啶 - 1 - 基) - 2 - 氧代乙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲

基酰胺

使 4-羟基-4-甲基哌啶一盐酸盐 (113 mg, 0.745 mmol) 悬浊在 N,N-二甲基甲酰胺 (3 ml) 中, 加入三乙胺 (1 ml), 在其中加入苯并三唑-1-基氧三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸酯 (201 mg, 0.454 mmol)、((4-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)氨基羰基氨基)乙酸 (145 mg, 0.378 mmol), 在室温下搅拌 2 小时。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯-四氢呋喃萃取, 将有机层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。将残渣用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIA NH 硅胶、乙酸乙酯~乙酸乙酯: 甲醇 = 20: 1~10: 1) 进行精制。减压浓缩后用乙醚使其固化, 将其悬浊后, 过滤固形物, 用乙醚洗涤, 经通风干燥得到无色非晶形的目标化合物 (137 mg, 0.285 mmol, 75.4 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.10 (3H, s), 1.38 - 1.44 (4H, m), 2.83 (3H, d, $J=3.6$ Hz), 3.02 (2H, m), 3.90 (2H, m), 3.96 (2H, d, $J=4.0$ Hz), 4.37 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.91 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.17 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 9.27 (1H, s).

初始原料按以下的方法进行合成。

制造例 8-1 ((4-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)氨基羰基氨基)乙酸

使氨基乙酸甲酯盐酸盐 (300 mg, 2.3 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (4 ml) 中, 加入三乙胺 (1 ml), 在其中加入制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (250 mg, 0.48 mmol), 在室温下搅拌 22 小时。在反应液中加入水, 用乙酸乙酯-四氢呋喃混合液进行萃取, 将有机层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。将残渣用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIA BW-300、乙酸乙酯) 精制。将得到的淡黄色油状物溶于四氢呋喃 (2 ml)、甲醇 (1 ml)

的混合液中，加入 4N 氢氧化锂水溶液(0.48 ml)，室温下搅拌 1 小时。加入 1N 盐酸 (2 ml)，将其用乙酸乙酯 - 四氢呋喃混合液进行萃取，将有机层用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。将其在进行减压浓缩，得到无色结晶状的目标化合物 (145 mg, 0.38 mmol, 79 %)。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.83 (3H, d, $J=3.6$ Hz), 3.81 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 6.57 (1H, m), 6.68 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.84 (1H, s), 7.05 (1H, dd, $J=2.0, 9.2$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.16 - 8.30 (3H, m), 9.33 (1H, brs).

制造例 8 - 2 (4 - 羟基 - 4 - 甲基哌啶 - 1 - 基) 羧酸苄基酯

使 (4 - 氧代哌啶 - 1 - 基) 羧酸苄基酯 (4.7 g, 20 mmol) 溶于四氢呋喃 (200 ml) 中，在氮气气氛中 - 78℃ 下边搅拌边滴加甲基锂乙醚溶液 (9.0 ml (1.02 M) + 11.6 ml (1.14 M), 总计 22 mmol) (内温 - 60℃ 以下)，保持该状态继续搅拌 1.5 小时。在其他的容器中使用哌啶 - 4 - 酮 - 1 - 羧酸苄基酯 (1.1 g, 5.0 mmol)，进行同样的反应。在各反应溶液中加入饱和氯化铵水溶液后，合并二个反应溶液，用乙酸乙酯进行萃取，用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。将其在进行减压浓缩，用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIABW - 300、己烷 - 乙酸乙酯体系) 精制，得到无色结晶状的目标化合物 (4.5 g, 18 mmol, 73 %)。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.10 (3H, s), 1.32 - 1.44 (4H, m), 3.17 (2H, m), 3.61 (2H, dt, $J=3.6, 9.2$ Hz), 4.34 (1H, s), 5.04 (2H, s), 7.27 - 7.37 (5H, m).

制造例 8 - 3 4 - 羟基 - 4 - 甲基哌啶一盐酸盐

使 (4 - 羟基 - 4 - 甲基哌啶 - 1 - 基) 羧酸苄基酯 (4.5 g, 18 mmol) 溶于甲醇 (90 ml) 中，加入 10% 钨 - 碳粉末 (0.60 g)，在氢气气氛中室温下搅拌一夜。滤出催化剂，进行减压浓缩，得到淡黄色油状的 4 - 羟基 - 4 - 甲基哌啶粗产物 (2.1 g)。将其溶于乙醇，加入 1N 盐酸 (17.5 ml)，减压下蒸馏除去溶剂。使得到的结晶悬浊在丙酮中，进行过滤，将结晶用丙酮洗涤，经通风干燥得到无色结晶状的目标化合物 (2.1 g, 14 mmol, 77 %)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.14 (3H, s), 1.55 – 1.69 (4H, m), 3.00 (4H, m), 4.68 (1H, brs), 8.77 (1H, brs), 8.89 (1H, brs).

实施例 9 5 - (2 - (3 - ((1S) - 1 - 氨基甲酰基乙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吲哚 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使制造例 5 - 1 中合成的 N1 - 甲基 - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吲哚羧酰胺 (100 mg, 0.354 mmol) 及三乙胺 (1 ml) 溶于四氢呋喃 (3 ml) , 在室温下滴加氯甲酸苯酯 (0.0888 ml, 0.708 mmol) , 搅拌 2 小时。减压蒸馏除去溶剂后, 使残渣溶于 N, N - 二甲基甲酰胺 (3 ml) , 加入 (2S) - 2 - 氨基丙酰胺 盐酸盐 (220 mg, 1.77 mmol) 及三乙胺 (1 ml) , 搅拌 18 小时。将反应液用乙酸乙酯与饱和氯化铵水溶液分层, 将有机层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱 (洗脱液; 乙酸乙酯: 甲醇 = 20: 1) 进行精制, 使结晶从乙酸乙酯 - 己烷的混合溶剂中析出, 进行过滤, 经通风干燥, 得到目标化合物 (38.5 mg, 0.0971 mmol, 27 %) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.21 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.85 (3H, d, J = 4.0 Hz), 4.17 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.70 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.93 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.46 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.11 (1H, brs), 8.20 (1H, q, J = 4.0 Hz), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.21 (1H, brs).

实施例 10 5 - (2 - (3 - ((1S) - 1 - 氨基甲酰基 - 3 - 甲基丁基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吲哚 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用制造例 5 - 1 中合成的 N1 - 甲基 - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吲哚羧酰胺 (100 mg, 0.354 mmol) 及 (2S) - 2 - 氨基 - 4 - 甲基戊酸 酰胺 盐酸盐 (295 mg, 1.77 mmol) , 按照与实施例 9 相同的方法得到目标化合物 (59.5 mg, 0.135 mmol, 38 %) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.83 – 0.91 (6H, m),

1.35 - 1.50 (2H, m), 1.58 (1H, m), 2.85 (3H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.17 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J = 2.4, 6.0$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.92 - 7.01 (2H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.98 - 8.12 (2H, m), 8.19 (1H, q, $J = 4.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.09 (1H, s).

实施例 11 5 - (2 - (3 - 氨基甲酰基甲基脒基)吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用制造例 5 - 2 中合成的 N - (4 - (1 - (甲基氨基)羧基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羧基)氨基甲酸苯酯 (104 mg, 0.200 mmol) 及甘氨酸 盐酸盐 (111 mg, 1.00 mmol), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (52.8 mg, 0.138 mmol, 69 %) 的白色结晶。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.85 (3H, d, $J = 4.0$ Hz), 3.70 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J = 2.4, 5.8$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.34 - 7.42 (2H, m), 7.89 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 8.14 - 8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 9.21 (1H, s).

实施例 12 5 - (2 - (3 - 环丙基氨基甲酰基甲基脒基)吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用制造例 5 - 2 中合成的 N - (4 - (1 - (甲基氨基)羧基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羧基)氨基甲酸苯酯 (104 mg, 0.200 mmol) 及用与实施例 7 相同的方法由叔丁氧基羧基氨基乙酸与环丙胺得到的 2 - 氨基 - N - 环丙基乙酰胺 盐酸盐 (151 mg, 1.00 mmol), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (50.7 mg, 0.120 mmol, 60 %) 的白色粉末。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.36 - 0.42 (2H, m), 0.57 - 0.63 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.85 (3H, d, $J = 4.4$ Hz), 3.68 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J = 2.0, 6.0$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.4$

Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.00 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.14 – 8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.21 (1H, s).

实施例 13 5 - (2 - (3 - ((1S) - 1 - 氨基甲酰基 - 2 - 羟基乙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用制造例 5 - 1 中合成的 N1 - 甲基 - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺 (100 mg, 0.354 mmol) 及 (2S) - 2 - 氨基 - 3 - 羟基丙酰胺 盐酸盐 (249 mg, 1.77 mmol), 按照与实施例 9 相同的方法得到目标化合物 (52.1 mg, 0.126 mmol, 36 %) 的白色结晶。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 4.8, 6.4 Hz), 3.62 (1H, dd, J = 4.8, 6.4 Hz), 4.13 (1H, m), 4.94 (1H, brs), 6.53 (1H, dd, J = 2.4, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.99 (1H, s), 7.02 – 7.10 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.10 – 8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.22 (1H, s).

实施例 14 5 - (2 - (3 - ((1R) - 1 - 氨基甲酰基 - 2 - 羟基乙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用制造例 5 - 2 中合成的 N - (4 - (1 - (甲基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (104 mg, 0.200 mmol) 及按与实施例 7 相同的方法使用 (2R) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 羟基丙酸与氨水合成的 (2R) - 2 - 氨基 - 3 - 羟基丙酰胺 盐酸盐 (167 mg, 1.00 mmol), 按照与实施例 9 相同的方法得到目标化合物 (56.0 mg, 0.136 mmol, 68 %) 的白色结晶。

实施例 15 (2S) - 2 - (3 - (4 - (1 - 甲基氨基甲酰基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧) 吡啶 - 2 - 基) 脲基) - 1, 5 - 戊二酸 二酰胺

使用在制造例 5 - 1 中合成的 N1 - 甲基 - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺 (100 mg, 0.354 mmol) 及 (2S) - 2 - 氨基 - 1, 5 - 戊二酸 二酰胺 盐酸盐 (321 mg, 1.77 mmol), 按照与实施例 6 相同的方法得到目标化合物 (82.5 mg, 0.189 mmol, 51 %)

的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.66 - 2.28 (4H, m), 2.85 (3H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.17 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J = 2.4, 6.0$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.72 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.01 - 7.10 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.18 (1H, q, $J = 4.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.13 (1H, s).

实施例 16 (2S) - 2 - (3 - (4 - (1 - 甲基氨基甲酰基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧) 吡啶 - 2 - 基) 脲基) 琥珀酰胺

使用制造例 5 - 1 中合成的 N1 - 甲基 - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺 (100 mg, 0.354 mmol) 及 (2S) - 2 - 氨基琥珀酰胺 盐酸盐 (297 mg, 1.77 mmol), 按照与实施例 6 相同的方法得到目标化合物 (65.7 mg, 0.150 mmol, 42 %) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.45 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.85 (3H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.40 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J = 2.4, 6.0$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.88 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.28 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.18 (1H, q, $J = 4.0$ Hz), 8.26 (1H, brs), 8.30 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 9.19 (1H, s).

实施例 17 5 - (2 - (3 - ((1S) - 1 - 环丙基氨基甲酰基 - 2 - 羟基乙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用制造例 5 - 2 中合成的 N - (4 - (1 - (甲基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (104 mg, 0.200 mmol) 及按与实施例 7 相同的方法由 (2S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 羟基丙酸与环丙胺得到的 (2S) - 2 - 氨基 - N - 环丙基 - 3 - 羟基丙酰胺 盐酸盐 (181 mg, 1.00 mmol), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (72.0 mg, 0.159 mmol, 80 %) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.35 - 0.44 (2H, m), 0.54 - 0.63 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.0 Hz), 3.45 - 3.58 (2H, m), 4.09 (1H, m), 4.91 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 2.0, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.98 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.09 - 8.24 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.18 (1H, s).

实施例 18 5 - (2 - (3 - ((1S) - 1 - 羟基甲基 - 2 - 氧代 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用在制造例 5 - 2 中合成的 N - (4 - (1 - (甲基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (104 mg, 0.200 mmol) 及按与实施例 7 相同的方法由 (2S) - 2 - (叔丁氧基羰基氨基) - 3 - 羟基丙酸与吡咯烷合成的 (2S) - 2 - 氨基 - 3 - 羟基 - 1 - (吡咯烷 - 1 - 基) 丙 - 1 - 酮 盐酸盐 (165 mg, 0.848 mmol), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (67.6 mg, 0.145 mmol, 73 %) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.72 - 1.81 (2H, m), 1.81 - 1.90 (2H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.22 - 3.36 (2H, m), 3.46 - 3.60 (4H, m), 4.54 (1H, m), 4.98 (1H, brs), 6.54 (1H, dd, J = 2.0, 5.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.13 - 8.23 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.18 (1H, s).

实施例 19 5 - (2 - (3 - ((1R) - 1 - 羟基甲基 - 2 - 氧代 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用在制造例 5 - 2 中合成的 N - (4 - (1 - (甲基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (366 mg, 0.700 mmol) 及按与实施例 7 相同的方法由 (2R) - 2 -

(叔丁氧基羰基氨基)-3-羟基丙酸与吡咯烷合成的(2R)-2-氨基-3-羟基-1-(吡咯烷-1-基)丙-1-酮 盐酸盐,按照与实施例5相同的方法得到目标化合物(305 mg, 0.654 mmol, 93%)的白色粉末。

实施例 20 5-(2-(3-((1S)-1-羟基甲基-2-氧代-2-哌啶-1-基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸甲基酰胺

使用在制造例5-2中合成的N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯(157 mg, 0.300 mmol)及按与实施例7相同的方法由(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-羟基丙酸与哌啶合成的(2S)-2-氨基-3-羟基-1-(哌啶-1-基)丙-1-酮 盐酸盐(312 mg, 1.50 mmol),按照与实施例5相同的方法得到目标化合物(124 mg, 0.258 mmol, 86%)的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.36-1.61 (6H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.40-3.53 (6H, m), 4.76 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.54 (1H, dd, J = 2.4, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.10-8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.21 (1H, s).

实施例 21 5-(2-(3-((1R)-1-羟基甲基-2-氧代-2-哌啶-1-基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸甲基酰胺

使(2R)-2-苄氧基羰基氨基-3-羟基丙酸(1.91 g, 8.00 mmol)及N-甲基吗啉(809 mg, 8.00 mmol)溶于四氢呋喃(20 ml),在-15℃以下滴加氯甲酸异丁基酯(1.09 g, 8.00 mmol),搅拌30分钟后,在-15℃以下加入吡咯烷(1.13 g, 16.0 mmol),在0℃下再搅拌30分钟。将反应液用乙酸乙酯与水分层,将有机层用1N-盐酸、1N-氢氧化钠水溶液、饱和碳酸氢钠水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥后,

蒸馏除去溶剂,使得到的残渣溶于甲醇(15 ml)-四氢呋喃(15 ml)的混合溶液,加入10%钨-碳(含水物)(300 mg),在氢气流中、室温下搅拌90分钟。滤出催化剂后,减压蒸馏除去滤液中的溶剂,得到无色油状的(2R)-2-氨基-3-羟基-1-(哌啶-1-基)丙-1-酮(684 mg, 3.97 mmol, 50%)。使用制造例5-2中合成的N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯(157 mg, 0.300 mmol)及先前得到的(2R)-2-氨基-3-羟基-1-(哌啶-1-基)丙-1-酮(228 mg, 1.32 mmol),按照与实施例5相同的方法得到目标化合物(107 mg, 0.223 mmol, 74%)的白色结晶。

实施例 22 5-(2-(3-((1S)-1-羟基甲基-2-(4-羟基哌啶-1-基)-2-氧代乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺

使用制造例5-2中合成的N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯(179 mg, 0.343 mmol)及按与实施例7相同的方法由(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-羟基丙酸与4-羟基哌啶合成的(2S)-2-氨基-3-羟基-1-(4-羟基哌啶-1-基)丙-1-酮 盐酸盐(385 mg, 1.71 mmol),按照与实施例5相同的方法得到目标化合物(118 mg, 0.238 mmol, 69%)的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.16-1.40 (2H, m), 1.61-1.80 (2H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.0 Hz), 2.98-3.50 (5H, m), 3.63-3.95 (3H, m), 4.76 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.55 (1H, dd, J = 2.0, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.08-8.26 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.26 (1H, s).

实施例 23 5-(2-(3-((1S)-1-羟基甲基-2-(吗啉-4-基)-2-氧代乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺

使用制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (157 mg, 0.300 mmol) 及按与实施例 7 相同的方法由 (2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-羟基丙酸与吗啉合成的 (2S)-2-氨基-3-羟基-1-(吗啉-4-基)丙-1-酮 盐酸盐 (316 mg, 1.50 mmol), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (121 mg, 0.251 mmol, 84 %) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.36-3.62 (10H, m), 4.74 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.54 (1H, dd, J = 2.4, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.14-8.28 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.25 (1H, s).

实施例 24 5-(2-(3-(2-环丙基氨基甲酰基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺

使用制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (157 mg, 0.300 mmol) 及按与实施例 7 相同的方法由 3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸与环丙胺合成的 3-氨基-N-环丙基丙酰胺 盐酸盐 (247 mg, 1.50 mmol), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (117 mg, 0.268 mmol, 89 %) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.32-0.38 (2H, m), 0.54-0.60 (2H, m), 2.19 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.60 (1H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.25-3.33 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J = 2.0, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.93 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.96-8.06 (2H, m), 8.18 (1H, q, J = 4.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.08 (1H, s).

实施例 25 5-(2-(3-(3-氧代-3-(吡咯烷-1-基)丙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺

使用制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (157 mg, 0.300 mmol) 及按与实施例 7 相同的方法由 3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸与吡咯烷合成的 3-氨基-1-(吡咯烷-1-基)丙-1-酮 盐酸盐 (268 mg, 1.50 mmol), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (122 mg, 0.270 mmol, 90%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.70 - 1.78 (2H, m), 1.80 - 1.88 (2H, m), 2.40 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 2.85 (3H, d, $J = 4.4$ Hz), 3.24 - 3.38 (6H, m), 6.52 (1H, dd, $J = 2.0, 5.6$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.98 - 8.10 (2H, m), 8.18 (1H, q, $J = 4.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 9.10 (1H, s).

实施例 26 5-(2-(3-(3-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-3-氧代丙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸甲基酰胺

使用 3-(3-(4-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)脲基)丙酸(200 mg, 0.503 mmol)、4-羟基-4-甲基哌啶一盐酸盐 (114 mg, 0.755 mmol、制造例 8-3)进行与实施例 8 相同的反应, 得到无色结晶状的目标化合物 (177 mg, 0.358 mmol, 71.1%)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.07(3H, s), 1.23 - 1.41 (4H, m), 2.44 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 2.83 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 2.98 (1H, m), 3.23 - 3.30 (3H, m), 3.46 (1H, m), 3.93 (1H, m), 4.32 (1H, s), 6.49 (1H, dd, $J=2.0, 6.0$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 8.00 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.06 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 26-1 3-(3-(4-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)脲基)丙酸

使 4-氨基丙酸乙酯 盐酸盐 (588 mg, 3.8 mmol) 悬浊在 N, N-二甲基甲酰胺 (3.0 ml) 中, 加入 5N 氢氧化钠水溶液 (0.77 ml, 3.8 mmol), 在室温下搅拌。在其中加入 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (400 mg, 0.77 mmol、制造例 5-2), 在室温下搅拌 0.75 小时。在反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯-四氢呋喃进行萃取, 将有机层用无水硫酸镁干燥, 减压下进行浓缩, 将残渣用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIA BW-300、乙酸乙酯) 进行精制, 得到淡褐色油状物。将其溶解在四氢呋喃 (4.0 ml)、甲醇 (2.0 ml) 中, 在室温下加入 4N 氢氧化锂 (0.77 ml), 在室温下搅拌 1.5 小时。在室温搅拌下加入 1N 盐酸 (3.1 ml), 用乙酸乙酯-四氢呋喃进行萃取, 用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 将其在进行减压浓缩。在得到的非晶形物质中加入少量的丙酮, 将其用乙醚稀释。过滤结晶, 用乙醚进行洗涤, 经通风干燥得到无色结晶状目标化合物 (200 mg, 0.50 mmol, 66%)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.39 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.84 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 3.30 (2H, m), 6.51 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.87 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8.16 (1H, m), 8.17 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 8.29 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 9.10 (1H, s), 12.24 (1H, s).

实施例 27 N1-乙基-5-(2-((2-乙氧基乙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使 N-(4-(1-(乙基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯 (100mg, 0.24mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (1.0ml), 在室温搅拌下加入 2-乙氧基乙胺 (0.063ml, 0.6mmol)。1 小时后, 将反应液用乙酸乙酯与水分层, 将有机层用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂, 使结晶从乙酸乙酯-己烷 (1: 5) 中析出, 进行过滤, 经通风干燥得到目标化合物 (100mg, 0.24mmol, 定量的) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.09 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$),

1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 3.21 – 3.45 (8H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.87 (1H, brs), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.91 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz), 8.12 (1H, m), 8.22 (1H, t, J=4.8Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.08 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 27-1 N1-乙基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

在氮气气氛中,使氢化钠(573mg, 14.32mmol)悬浊在 N, N-二甲基甲酰胺(30ml)中,在室温搅拌下缓慢加入国际公开第 02/32872 号记载的 4-(1H-5-吡啶基氧)-2-吡啶胺(3.00g, 13.32mmol, CAS NO.417722-11-3)。10 分钟后用冰水浴冷却,加入 N-乙基氨基甲酸苯酯(2.31g, 13.98mmol),升至室温,搅拌 2 小时。将反应液用乙酸乙酯与水分层,将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂,使结晶从乙酸乙酯中析出,进行过滤,经通风干燥得到目标化合物(3.168g, 10.69mmol, 80.3%)的淡褐色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.32 (3H, t, J=7.2Hz), 2.40 – 2.50 (2H, m), 5.74 (1H, d, J=2.4Hz), 5.83 (2H, brs), 6.12 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.66 (1H, d, J=3.6Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4Hz), 7.75 (1H, d, J=5.6Hz), 7.88 (1H, d, J=3.6Hz), 8.19 (1H, t, J=5.6Hz), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz).

制造例 27-2 N-(4-(1-(乙基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯

在氮气气氛中,使制造例 27-1 中合成的 N1-乙基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺(3.168g, 10.69mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(30ml),在冰水浴冷却下依次滴加吡啶(1.25ml, 15.40mmol)、氯甲酸苯酯(1.61ml, 12.83mmol),在搅拌下升至室温。1 小时后将反应液用乙酸乙酯与水分层,将有机层用水、饱和食盐水进行洗涤,用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂,使结晶从乙酸乙

酯中析出, 进行过滤, 经通风干燥得到目标化合物 (1.530g, 3.67mmol, 34.4%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.53 (2H, m), 5.48 (1H, m), 6.58 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.15 (2H, m), 7.20 – 7.27 (1H, m), 7.30 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.37 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.10 – 8.15 (3H, m).

实施例 28 N1-甲基-5-(2-(4-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使制造例 5-1 中合成的 N1-甲基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺 (150mg, 0.53mmol) 溶于四氢呋喃 (3ml), 在室温下滴加三乙胺 (0.37ml, 2.66mmol)、氯甲酸苯酯 (0.15ml, 1.2mmol), 搅拌 30 分钟。加入 1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪 (412mg, 2.39mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3ml) 溶液, 搅拌 3 日。将反应液用乙酸乙酯与水分层, 将有机层用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯: 甲醇 = 95: 5) 进行精制, 使结晶从乙醚-己烷 (1: 2) 中析出, 进行过滤, 经通风干燥得到目标化合物 (189.4mg, 0.39mmol, 74.2%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.28 (6H, s), 2.83 (3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 3.10 – 3.50 (8H, m), 5.43 (1H, s), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.16 (1H, q, $J=4.0\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.21 (1H, s).

1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪按以下的方法合成。

制造例 28-1 4-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-羧酸苄基酯

使哌嗪-1-氨基甲酸苄基酯 (2.203g, 10.0mmol) 溶于四氢呋喃

(50ml), 加入 2-羟基-2-甲基丙酸 (1.25g, 12.0mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺 盐酸盐 (2.30g, 12.0mmol)、1-羟基-1H-苯并三唑一水合物 (1.84g, 12.0mmol)、三乙胺 (3.35ml, 24.0mmol), 室温下搅拌 7 小时。将反应液用乙酸乙酯与 1N 盐酸分层, 将有机层用水、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂, 在减压下干燥, 得到无色油状的目标化合物 (2.823g, 9.21mmol, 92.1%)。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.50 (6H, s), 3.52 – 3.55 (4H, m), 3.60 – 3.70 (4H, m), 3.93 (1H, s), 5.16 (2H, s), 7.34 – 7.38 (5H, m).

制造例 28-2 1-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪

在氮气气氛下, 使制造例 28-1 中合成的 4-(2-羟基-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-氨基甲酸苄基酯 (2.82g, 9.20mmol) 溶于甲醇 (100ml), 加入 10% 钨-酮-碳 (50% 重量、1.96g), 用常压氢气取代反应体系内的气体, 搅拌一夜。用氮气取代反应体系内的气体后, 滤出催化剂, 用甲醇洗涤, 合并滤液、洗涤液, 蒸馏除去溶剂, 减压下干燥得到无色油状的目标化合物 (1.58g, 9.20mmol, 定量的)。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.49 (6H, s), 2.84 – 2.94 (4H, m), 3.49 (1H, s), 3.62 – 3.70 (4H, m).

实施例 29 N1-甲基-5-(2-((3-(二乙基氨基)丙基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苄酯 (121mg, 0.30mmol) 与 3-(二乙基氨基)丙胺, 按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物 (96.4mg, 0.22mmol, 73.3%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.91 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.50 (2H, m), 2.30 – 2.44 (6H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 3.23 (2H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.82 (1H, s), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.10 – 8.17 (2H, m), 8.29 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.04 (1H, s).

初始原料按照以下的方法合成。

制造例 29-1 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯

在氮气气氛下、使制造例 5-1 中合成的 N1-甲基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧)-1H-1-吡啶羧酰胺 (2.163g, 7.66mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50ml), 在冰水浴冷却下依次滴加吡啶 (0.93ml, 11.5mmol)、三乙胺 (2.4ml, 17.24mmol)、氯甲酸苯酯 (1.44ml, 11.5mmol), 搅拌下升至室温。1 小时后将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 将有机层用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯) 进行精制, 使结晶从乙酸乙酯-己烷 (1: 10) 中析出, 进行过滤, 经通风干燥得到目标化合物 (2.731g, 6.79mmol, 88.6%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.09 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.52 (1H, m), 6.62 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.89 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.14 - 7.40 (7H, m), 7.47 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

实施例 30 N1-甲基-5-(2-((3-(4-羟基吡啶子基)丙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯 (150mg, 0.37mmol、制造例 29-1) 与 1-(3-氨基丙基)-4-羟基吡啶, 按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物 (51.3mg, 0.11mmol, 29.5%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.29 - 1.38 (2H, m), 1.50 - 1.55 (2H, m), 1.64 - 1.68 (2H, m), 1.88 - 1.92 (2H, m), 2.20 - 2.24 (2H, m), 2.62 - 2.66 (2H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 3.06 - 3.12 (2H, m), 3.39 (1H, m), 4.49 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.05 (1H, m), 8.16 (1H, q, $J=4.4\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.02 (1H, s).

实施例 31 N1-甲基-5-(2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基)-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯 (150mg, 0.37mmol、制造例 29-1) 与 1-(3-氨基丙基)-4-甲基哌嗪, 按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物 (133.2mg, 0.29mmol, 76.8%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.53 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.11-2.40 (10H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 3.09 (2H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.05 (1H, m), 8.16 (1H, q, $J=4.0\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.01 (1H, s).

实施例 32 5-(2-(3-(4-氧代-4-(吡咯烷-1-基)丁基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺

使用 4-((4-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)氨基羰基氨基)丁酸(130 mg, 0.31 mmol)、吡咯烷 (0.053 ml, 0.63 mmol) 进行与实施例 8 相同的反应, 得到无色结晶状的目标化合物 (113 mg, 0.24 mmol, 77%)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.64 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.20 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.83 (3H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 3.09 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.22 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.33 (2H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.8\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.00 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 9.00 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 32-1 4-((4-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)氨基羰基氨基)丁酸

使 4-氨基丁酸乙酯 盐酸盐 (1.0 g, 6.0 mmol) 悬浊在 N, N-

二甲基甲酰胺 (6.7 ml), 加入 5N 氢氧化钠水溶液 (1.2 ml, 6.0 mmol), 在室温下进行搅拌。加入 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (700 mg, 1.3 mmol、制造例 5-2), 在室温下搅拌 1.2 小时。将反应溶液用乙酸乙酯-水分层, 将有机层用无水硫酸镁干燥, 进行减压浓缩, 将残渣用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIA BW-300, 乙酸乙酯) 精制, 得到淡黄色油状物。将其溶于四氢呋喃 (6.0 ml)、甲醇 (3.0 ml), 在室温下加入 4N 氢氧化锂 (1.1 ml), 在室温下搅拌 3.5 小时。在室温、搅拌下加入 1N 盐酸 (4.4 ml), 水 (2 ml), 用乙酸乙酯进行萃取, 用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 进行减压浓缩。使析出的结晶悬浊在乙醚: 己烷 = 1: 1 中后, 进行结晶过滤, 用乙醚进行洗涤, 经通风干燥得到无色结晶状的目标化合物 (411 mg, 1.0 mmol, 75 %)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.63 (2H, m), 2.20 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.83 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 3.10 (2H, m), 6.52 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.87 (1H, s), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.03 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 8.29 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 9.03 (1H, s), 12.05 (1H, s).

实施例 33 5-(2-(3-(3-(环丙基氨基甲酰基)丙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺

使用 4-((4-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)氨基羰基氨基)丁酸 (200 mg, 0.49 mmol、制造例 32-1)、环丙胺 (0.028 ml, 0.58 mmol), 进行与实施例 8 相同的反应得到无色结晶状的目标化合物 (166 mg, 0.37 mmol, 76 %)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.33 - 0.37 (2H, m), 0.54 - 0.59 (2H, m), 1.62 (2H, m), 2.02 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.58 (1H, m), 2.85 (3H, m), 3.08 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 6.70 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.04 (1H, m),

8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.19(1H, d, J=4.2 Hz), 8.31 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.04 (1H, s).

实施例 34 5 - (2 - (3 - (4 - (4 - 羟基 - 4 - 甲基哌啶 - 1 - 基) - 4 - 氧代丁基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用 4 - ((4 - (1 - 甲基氨基甲酰基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧) 吡啶 - 2 - 基) 氨基羧基氨基) 丁酸(200 mg, 0.486 mmol、制造例 32 - 1)、4 - 羟基 - 4 - 甲基哌啶一盐酸盐 (110 mg, 0.729 mmol), 进行与实施例 8 相同的反应, 得到无色结晶状的目标化合物 (195 mg, 0.383 mmol, 78.9 %).

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.08 (3H, s), 1.22 - 1.44 (4H, m), 1.62 (2H, m), 2.27 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.83 (3H, d, J=4.0 Hz), 2.97 (1H, m), 3.08 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.89 (1H, m), 4.33 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.87 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.36 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.01 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=9.2 Hz), 9.00 (1H, m).

实施例 35 5 - (2 - (3 - (3 - (二乙基氨基甲酰基) 丙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用 4 - ((4 - (1 - 甲基氨基甲酰基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧) 吡啶 - 2 - 基) 氨基羧基氨基) 丁酸(130 mg, 0.31 mmol、制造例 32 - 1)、二乙胺 (0.066 ml, 0.63 mmol), 进行与实施例 8 相同的反应, 得到无色结晶状的目标化合物 (94 mg, 0.20 mmol, 64 %).

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.96 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.04 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.63 (2H, m), 2.25 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.83 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.09 (2H, m), 3.22 (4H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.02 (2H, m), 8.16 (1H, d, J=4.4 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.00 (1H, s).

实施例 36 5 - (2 - (3 - (3 - (甲基氨基甲酰基) 丙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用 4 - ((4 - (1 - 甲基氨基甲酰基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧) 吡啶 - 2 - 基) 氨基羰基氨基) 丁酸(150 mg, 0.36 mmol、制造例 32 - 1)、盐酸甲胺 (49 mg, 0.73 mmol), 进行与实施例 8 相同的反应, 得到无色结晶状的目标化合物 (107 mg, 0.25 mmol, 69 %).

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.61 (2H, m), 2.03 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.51 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 2.83 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 3.06 (2H, q, $J=6.4$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 9.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.71 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.03 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 9.01 (1H, s).

实施例 37 N1 - 甲基 - 5 - (2 - (吡咯烷 - 1 - 基羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用制造例 5 - 2 中合成的 N - (4 - (1 - (甲基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (532mg, 1.02mmol) 与吡咯烷 (0.42ml, 5.0mmol), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (265mg, 0.70mmol, 69%) 的白色结晶。

MS Spectrum (ESI): 380 (M+1), 759 (2M+1).

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.78 - 1.84 (4H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.22 - 3.36 (4H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.3, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.3, 8.7\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 8.59 (1H, s).

实施例 38 N1 - 甲基 - 5 - (2 - (哌啶 - 1 - 基羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用制造例 5 - 2 中合成的 N - (4 - (1 - (甲基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (463mg, 0.885mmol) 与哌啶 (0.44ml, 4.4mmol), 按照与实施例 5

相同的方法得到目标化合物 (265mg, 0.674mmol, 76%) 的白色结晶。

MS Spectrum (ESI): 394 (M+1), 787 (2M+1)

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.37 - 1.57 (6H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 3.26 - 3.45 (4H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.4\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 9.05 (1H, s).

实施例 39 N1-甲基-5-(2-((4-羟基哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 29-1 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯 (402mg, 1.0mmol) 与 4-羟基哌啶, 按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物 (86.7mg, 0.21mmol, 21.2%) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.60 - 1.70 (2H, m), 1.75 (1H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 2.95 - 3.01 (2H, m), 3.55 - 3.65 (2H, m), 3.71 - 3.76 (2H, m), 4.64 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.16 (1H, q, $J=4.4\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.10 (1H, s).

实施例 40 N1-甲基-5-(2-(4-氧代哌啶-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (440mg, 0.841mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (5 ml), 加入三乙胺 (0.543ml, 3.90mmol) 的 4-哌啶酮盐酸盐一水合物 (0.530g, 3.93mmol), 搅拌 2 小时, 将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 将有机层浓缩, 得到无色非晶形的目标化合物 (0.202g, 0.496mmol, 59%)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.32 (4H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 2.82 (3H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 3.68 (4H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 6.55 (1H, dd, $J=2.3, 5.6\text{Hz}$),

6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.3, 8.6Hz), 7.37 (2H, s), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.09 (1H, d, J=5.6Hz), 8.17 (1H, m), 8.28 (1H, t, J=8.6Hz), 9.37 (1H, s).

实施例 41 5 - (2 - ((4 - 羟基 - 4 - 甲基哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使 4 - 羟基 - 4 - 甲基哌啶一盐酸盐 (508 mg, 3.83 mmol、制造例 8 - 3)溶于 N, N - 二甲基甲酰胺 (8 ml), 加入三乙胺 (2 ml), 在室温下搅拌。加入 N - (4 - (1 - (甲基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (500 mg, 0.957 mmol、制造例 5 - 2), 在室温下搅拌 8 小时。将反应溶液用乙酸乙酯 - 水分层, 将有机层用无水硫酸镁干燥, 进行减压浓缩, 将残渣用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIABW - 300, 乙酸乙酯 ~ 乙酸乙酯: 甲醇 = 20: 1 ~ 10: 1) 进行精制。在得到的非晶形物质中加入乙醚: 丙酮 = 2: 1 进行结晶化, 将其过滤, 用乙醚进行洗涤, 经通风干燥得到无色结晶状的目标化合物 (385 mg, 0.909 mmol, 95.0 %).

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.08 (3H, s), 1.33 - 1.40 (4H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.14 (2H, m), 3.63 (2H, m), 4.27 (1H, s), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.04 (1H, s).

实施例 42 N1 - 甲基 - 5 - (2 - ((4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 哌啶子基) 羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用制造例 5 - 1 中合成的 N1 - 甲基 - 5 - ((2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺 (150mg, 0.53mmol) 与 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 哌啶 (342mg, 2.39mmol), 按照与实施例 28 相同的方法得到目标化合物 (71.1mg, 0.16mmol, 29.7%) 的白色结晶。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 0.99 (6H, s), 1.03 - 1.09 (2H, m), 1.30 (1H, m), 1.60 - 1.64 (2H, m), 2.54 - 2.61 (2H, m), 2.83

(3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.08 (1H, s), 4.10 - 4.15 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.16 (1H, q, $J=4.0\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.04 (1H, s).

4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 哌啶按以下的方法合成。

制造例 42 - 1 4 - 乙氧基羰基哌啶 - 1 - 羧酸苄基酯

使 4 - 乙氧基羰基哌啶 (1.572g, 10.0mmol) 溶于四氢呋喃 (50ml), 在冰水浴冷却下滴加三乙胺 (2.79ml, 20.0mmol)、氯甲酸苄酯 (1.71ml, 12.0mmol), 在室温下搅拌一夜。将反应液用乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠水溶液进行分层, 将有机层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱 (洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷 = 1: 3) 精制, 得到无色油状的目标化合物 (2.315g, 7.95mmol, 79.5%)。

^1H - NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.60 - 1.70 (2H, m), 1.80 - 2.00 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.80 - 3.00 (2H, m), 4.00 - 4.20 (2H, m), 4.15 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.13 (2H, s), 7.29 - 7.38 (5H, m).

制造例 42 - 2 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 哌啶 - 1 - 羧酸苄基酯

在氮气气氛下、使制造例 42 - 1 中合成的 4 - 乙氧基羰基哌啶 - 1 - 羧酸苄基酯 (2.315g, 7.95mmol) 溶于四氢呋喃 (25ml), 在冰水浴冷却下滴加甲基溴化镁 (0.93M) 的四氢呋喃溶液 (32.5ml, 30.2mmol), 室温下搅拌一夜。将反应液用乙酸乙酯与饱和氯化铵水溶液分层, 将有机层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱 (洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷 = 1: 1) 精制, 得到无色油状的目标化合物 (1.786g, 6.44mmol, 81.0%)。

^1H - NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (6H, s), 1.18 - 1.27 (2H, m), 1.40 - 1.48 (1H, m), 1.74 - 1.78 (2H, m), 2.60 - 2.80 (2H, m), 4.20 - 4.40 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.27 - 7.37 (5H, m).

制造例 42 - 3 4 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基乙基) 哌啶

在氮气气氛下、使制造例 42-2 中合成 4-(1-羟基-1-甲基乙基)哌啶-1-羧酸苄基酯(1.786g, 6.44mmol)溶于甲醇(100ml)中, 加入 10%钨-酮-碳(50%重量、1.37g), 用常压氢气取代体系内的气体, 搅拌一夜。用氮气取代体系内的气体后, 滤出催化剂, 用甲醇进行洗涤, 合并滤液、洗涤液, 蒸馏除去溶剂, 减压下干燥, 得到目标化合物(922mg, 6.44mmol, 定量)的淡灰色结晶。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.18 (6H, s), 1.26 - 1.42 (3H, m), 1.74 - 1.80 (2H, m), 2.57 - 2.64 (2H, m), 3.14 - 3.22 (2H, m), 3.48 (1H, s).

实施例 43 5-(2-((4-(3-甲基氨基甲酰基丙基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺

使 4-(1-((4-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)氨基羰基)哌啶-4-基)丁酸(170 mg, 0.35 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺(7.0 ml), 加入盐酸甲胺(48 mg, 0.71 mmol)、苯并三唑-1-基氧三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸酯(314 mg, 0.71 mmol)、三乙胺(0.35 ml), 在室温下搅拌 2 小时。将反应液用乙酸乙酯-水进行分层, 将有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。用硅胶柱色谱(富士 SILYSIANH 硅胶、己烷-乙酸乙酯-甲醇体系)精制, 在得到的非晶形物质中加入少量的丙酮、乙酸乙酯后, 用乙醚稀释, 过滤固形物, 用乙醚进行洗涤, 经通风干燥得到无色非晶形的目标化合物(30 mg, 0.061 mmol, 17%)。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.87 - 1.00 (2H, m), 1.13 (2H, m), 1.33 (1H, m), 1.46 (2H, m), 1.57 (2H, m), 1.99 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.52 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 2.65 (2H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 4.03 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.66 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 9.05 (1H, s).

初始原料如下所述地合成。

制造例 43-1 4-(3-乙氧基羰基丙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

使国际公开第 02/32872 号记载的 4-(2-(甲苯-4-磺酰基氧)乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (7.55 g, 19.7 mmol、CAS NO.89151-45-1) 溶于乙醇, 加入丙二酸二乙酯 (3.3 ml, 21.3 mmol)、乙醇钠 (1.45 g, 21.3 mmol), 在氮气气氛下加热回流 2.5 小时。放冷至室温后加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取, 用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。将其溶于二甲亚砜 (20 ml), 加入氯化锂 (1.7 g, 40 mmol)、水 (0.36 ml, 20 mmol), 在 185 °C 下加热搅拌 1.5 小时, 再在 195 °C 下加热搅拌 2 小时。放冷至室温后, 将反应液用乙酸乙酯-饱和食盐水分层, 将有机层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。将残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIA BW-300、己烷-乙酸乙酯体系)精制, 得到淡黄色油状的目标化合物 (2.60 g, 8.7 mmol, 43 %)。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.02 - 1.13 (2H, m), 1.23 - 1.29 (5H, m), 1.39 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.62 - 1.69 (4H, m), 2.29 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.67 (2H, m), 4.07 (2H, m), 4.13 (2H, q, J=7.2 Hz).

制造例 43-2 4-(哌啶-4-基)丁酸乙酯

使 4-(3-乙氧基羰基丙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.2 g, 4.0 mmol、制造例 43-1) 溶于三氟乙酸 (3.0 ml), 室温下搅拌 20 分钟。将其减压浓缩, 再与甲苯共沸, 将得到的残渣用乙酸乙酯-饱和碳酸氢钠水分层, 将有机层用无水硫酸镁干燥。再将水层减压浓缩, 使其干燥固化, 将得到的固形物悬浊于四氢呋喃中, 滤去不溶物, 与先前的有机层合并。将其用硅胶柱色谱(富士 SILYSIA NH、己烷-乙酸乙酯-甲醇体系)精制, 得到黄色油状的目标化合物 (1.15 g, 定量)。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 1.26 (3H, m), 1.28 - 1.37 (2H, m), 1.40 - 1.52 (3H, m), 1.64 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.29 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.82 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.13 (2H, m).

制造例 43-3 5-(2-(4-(3-乙氧基羰基丙基)哌啶

-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺

使 4-(吡啶-4-基)丁酸乙酯(650 mg, 2.0 mmol、制造例 43-2) 悬浊在 N,N-二甲基甲酰胺 (3.35 ml) 中, 加入 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (350 mg, 0.67 mmol、制造例 5-2), 在室温下搅拌 1 小时。将反应溶液用乙酸乙酯-水分层, 将有机层用无水硫酸镁干燥, 进行减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIABW-300、己烷-乙酸乙酯-甲醇体系)精制, 得到淡黄色油状的目标化合物 (271 mg, 0.54 mmol, 80%)。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.05 - 1.16 (2H, m), 1.22 - 1.28 (5H, m), 1.43 (1H, m), 1.62 (2H, m), 1.71 (2H, m), 2.27 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.80 (2H, m), 2.95 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 3.99 (2H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.09 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 6.46 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

制造例 43-4 4-(1-(4-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)氨基羰基)吡啶-4-基)丁酸

使 5-(2-(4-(3-乙氧基羰基丙基)吡啶-1-基羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 甲基酰胺(271 mg, 0.54 mmol、制造例 43-3)溶于四氢呋喃 (3.0 ml)、甲醇 (1.5 ml), 在室温下加入 4N 氢氧化锂 (0.54 ml), 在室温下搅拌 3.5 小时。在室温搅拌下加入 1N 盐酸 (2.2 ml), 过滤析出的结晶, 用水、乙醚依次洗涤后, 经通风干燥得到无色结晶状的目标化合物 (170 mg, 0.35 mmol, 66%)。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.93 (2H, m), 1.16 (2H, m), 1.36 (1H, m), 1.47 (2H, m), 1.58 (2H, m), 2.15 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.66 (2H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.2$ Hz), 4.02 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J=6.0$ Hz),

6.67 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.31 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.15 (1H, d, J=4.2 Hz), 8.27 (1H, d, J=9.2 Hz), 9.02 (1H, s).

实施例 44 5 - (2 - ((4 - (3 - 氨基甲酰基丙基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使 4 - (哌啶 - 4 - 基) 丁酰胺 (547 mg, 1.41 mmol) 溶于 N, N - 二甲基甲酰胺 (3 ml), 加入 N - (4 - (1 - (甲基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (210 mg, 0.402 mmol、制造例 5 - 2), 在室温下搅拌 1.5 小时。将反应溶液用乙酸乙酯 - 水分层, 将有机层用无水硫酸镁干燥, 进行减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIANH、乙酸乙酯 - 甲醇体系) 进行精制。在得到的非晶性物质中加入乙醚, 使其结晶化, 悬浊在少量的乙醇中后用己烷进行稀释。过滤结晶, 用乙醚进行洗涤, 经通风干燥得到无色结晶状的目标化合物 (157 mg, 0.328 mmol, 81.7 %)。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 0.87 - 1.00 (2H, m), 1.10 - 1.16 (2H, m), 1.35 (1H, m), 1.42 - 1.50 (2H, m), 1.58 (2H, m), 1.98 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.65 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=4.0 Hz), 4.03 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.67 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 7.20 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.2 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.05 (1H, s).

初始原料如下所述地合成。

制造例 44 - 1 4 - (3 - 氨基甲酰基丙基) 哌啶 - 1 - 羧酸叔丁酯

使 4 - (3 - 乙氧基羰基丙基) 哌啶 - 1 - 羧酸叔丁酯 (0.60 g, 2.0 mmol、制造例 43 - 1) 与甲酰胺 (0.27 ml, 6.7 mmol) 溶于 N, N - 二甲基甲酰胺 (1.0 ml), 在 100℃、加热搅拌下加入乙醇钠 (0.095 g, 1.4 mmol), 在氮气气氛中, 100℃下加热搅拌 2 小时。放冷至室温后, 将反应溶液用水 - 乙酸乙酯分层, 将有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用

无水硫酸镁干燥，减压下蒸馏除去溶剂。残渣用硅胶柱色谱（洗脱液：己烷 - 乙酸乙酯 = 95: 5 ~ 85: 15）精制，得到无色油状的目标化合物（0.38 g, 1.4 mmol, 70 %）。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.03 - 1.14 (2H, m), 1.26 - 1.31 (2H, m), 1.35 - 1.45 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.63 - 1.71 (4H, m), 2.22 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.67 (2H, m), 4.07 (2H, brs), 5.30 (1H, brs), 5.39 (1H, brs).

制造例 44 - 2 4 - (哌啶 - 4 - 基) 丁酰胺

使 4 - (3 - 氨基甲酰基丙基) 哌啶 - 1 - 羧酸叔丁酯 (0.38 g, 1.4 mmol、制造例 44 - 1) 溶于三氟乙酸 (2 ml)，在室温下搅拌 20 分钟。将其减压浓缩，再与甲苯共沸，将得到的残渣用四氢呋喃 - 饱和碳酸氢钠水分层，将有机层用无水硫酸镁干燥，将其减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱（富士 SILYSIANH，乙酸乙酯 - 甲醇体系）精制，得到淡黄色油状的目标化合物 (0.55 g, 定量)。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO} - d_6$) δ (ppm): 0.90 - 1.01 (2H, m), 1.09 - 1.15 (2H, m), 1.26 (1H, m), 1.45 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.98 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.43 (2H, m), 2.91 (2H, m), 6.65 (1H, s), 7.20 (1H, s).

实施例 45 5 - (2 - ((4 - ((吡咯烷 - 1 - 基) 羰基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用制造例 5 - 2 中合成的 N - (4 - (1 - (甲基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (157 mg, 0.300 mmol) 及按与实施例 21 相同的方法由 N - 苄氧基羰基异哌啶酸与吡咯烷合成的 (哌啶 - 4 - 基) - (吡咯烷 - 1 - 基) 甲酮 (328 mg, 1.50 mmol)，按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (134 mg, 0.273 mmol, 91 %) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO} - d_6$) δ (ppm): 1.35 - 1.48 (2H, m), 1.56 - 1.65 (2H, m), 1.71 - 1.80 (2H, m), 1.82 - 1.91 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.73 - 2.84 (2H, m), 2.85 (3H, d, $J = 4.4$ Hz), 3.22 - 3.28 (2H, m),

3.44 – 3.50 (2H, m), 4.04 – 4.12 (2H, m), 6.56 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.34 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.18 (1H, q, J = 4.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 9.2 Hz), 9.16 (1H, s).

实施例 46 N1-甲基-5-(2-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯 (121mg, 0.30mmol、制造例 29-1) 与 4-(1-吡咯烷基)哌啶, 按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物 (88.5mg, 0.19mmol, 63.8%) 的白色结晶。

N1-甲基-5-(2-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺也可以按照以下的方法进行合成。

使制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (12.1g, 23.2mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(150ml), 加入 4-(1-吡咯烷基)哌啶(14.4g, 93.3mmol), 室温下搅拌 16 小时。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 将有机层用饱和食盐水进行洗涤后, 将残渣浓缩至约 100ml, 在 5℃下放置一整夜, 过滤析出的结晶, 用乙酸乙酯进行洗涤, 得到目标化合物 (7.8g, 16.9mmol, 73%) 的白色结晶。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20 – 1.33 (2H, m), 1.60 – 1.70 (4H, m), 1.70 – 1.80 (2H, m), 2.40 – 2.60 (5H, m), 2.77 – 2.84 (5H, m), 3.90 – 4.00 (2H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.31 (1H, s), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.11 (1H, s).

实施例 47 N1-甲基-5-(2-((4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2

-吡啶基)氨基甲酸苯酯(121mg, 0.30mmol、制造例 29-1)与 4-哌啶子基哌啶,按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物(94.6mg, 0.20mmol, 66.2%)的白色结晶。

N1-甲基-5-(2-((4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶酰胺也可以按以下的方法进行合成。

使制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯(15.5g, 29.7mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(180ml),加入 4-哌啶子基哌啶(20.0g,119mmol),在室温下搅拌 9 小时。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层,将有机层用饱和食盐水进行洗涤后,将残渣浓缩至约 100ml,在 5℃下放置一整夜,过滤析出的结晶,用乙酸乙酯进行洗涤,得到目标化合物(4.0g, 8.4mmol, 28%)的白色结晶。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20-1.65 (10H, m), 2.31-2.40 (5H, m), 2.66 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 4.08 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, q, J=4.4Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.09 (1H, s).

实施例 48 N1-甲基-5-(2-((4-乙基哌嗪-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶酰胺

使用 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯(121mg, 0.30mmol、制造例 29-1)与 1-乙基哌嗪,按照与实施例 27 相同的方法,得到目标化合物(73.2mg, 0.17mmol, 57.8%)的白色粉末。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.97 (3H, t, J=7.2Hz), 2.25-2.32 (6H, m), 2.83 (3H, d, J=4.0Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.07

(1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, q, J=4.0Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.13 (1H, s).

实施例 49 N1-甲基-5-(2-((4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯 (150mg, 0.37mmol、制造例 29-1) 与 1-(2-羟基乙基)哌嗪, 按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物 (97.6mg, 0.22mmol, 59.7%) 的淡粉色粉末。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.30-2.40 (6H, m), 2.83 (3H, d, J=4.0Hz), 3.20-3.40 (4H, m), 3.46 (2H, m), 4.39 (1H, t, J=5.6Hz), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 (1H, q, J=4.0Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 9.12 (1H, s).

实施例 50 N1-甲基-5-(2-((3-甲基磺酰基丙基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-甲基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺 (150mg, 0.53mmol、制造例 5-1) 与 3-甲基磺酰基丙胺盐酸盐 (410mg, 2.36mmol), 按照与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (166.8mg, 0.37mmol, 70.5%) 的白色结晶。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.70-1.90 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 2.94 (3H, s), 3.04-3.09 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.86 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.03 (1H, d, J=5.6Hz), 8.10-8.17 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.07 (1H, s).

实施例 51 N1-甲基-5-(2-((4-(2-二甲基氨基乙酰基)哌嗪-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-甲基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶

羧酰胺 (150mg, 0.53mmol、制造例 5-1) 与 1-(2-二甲基氨基乙酰基)哌嗪 (500mg, 2.92mmol), 按照与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (189.8mg, 0.40mmol, 74.5%) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.14 (6H, s), 3.04 (3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 3.29 (2H, s), 3.20 - 3.49 (8H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.16 (1H, q, $J=4.0\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.24 (1H, s).

1-(2-二甲基氨基乙酰基)哌嗪按以下的方法合成。

制造例 51-1 4-(2-二甲基氨基乙酰基)哌嗪-1-羧酸苄基酯

使哌嗪-1-氨基甲酸苄基酯 (2.203g, 10.0mmol) 溶于四氢呋喃 (50ml), 加入 2-二甲基氨基乙酸 (1.24g, 12.0mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺 盐酸盐 (2.30g, 12.0mmol)、1-羟基-1H-苯并三唑-4-水合物 (1.84g, 12.0mmol)、三乙胺 (3.35ml, 24.0mmol), 在室温下搅拌 7 小时。将反应液用乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠水溶液进行分层, 有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂, 用 NH 硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯: 己烷 = 3: 1) 进行精制, 得到无色油状的目标化合物 (954mg, 3.12mmol, 31.2%)。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.26 (6H, s), 3.11 (2H, s), 3.45 - 3.65 (8H, m), 5.15 (2H, s), 7.32 - 7.38 (5H, m).

制造例 51-2 1-(2-二甲基氨基乙酰基)哌嗪

在氮气气氛下、使制造例 51-1 中合成的 4-(2-二甲基氨基乙酰基)哌嗪-1-氨基甲酸苄基酯 (954mg, 3.12mmol) 溶于甲醇 (50ml) 后, 加入 10% 钨-酮-碳 (50% 重量、665mg), 用常压氢气取代体系内的气体, 搅拌一夜。用氮气取代体系内的气体后, 滤出催化剂, 用甲醇进行洗涤, 合并滤液、洗涤液, 蒸馏除去溶剂, 在减压下进行干燥, 得到无色油状的目标化合物 (508mg, 2.97mmol, 95.0%)。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.28 (6H, s), 2.80 – 2.88 (4H, m), 3.11 (2H, s), 3.52 – 3.62 (4H, m).

实施例 52 N1-甲基-5-(2-((4-环己基哌嗪-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯 (150mg, 0.37mmol、制造例 29-1) 与 1-环己基哌嗪, 按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物 (121.3mg, 0.25mmol, 68.2%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.00 – 1.20 (6H, m), 1.53 (2H, m), 1.60 – 1.80 (4H, m), 2.19 (2H, m), 2.30 – 2.45 (5H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.16 (1H, q, $J=4.0\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.09 (1H, s).

实施例 53 N4-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-4-吗啉羧酰胺

使用 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基)-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯 (121mg, 0.30mmol、制造例 29-1) 与吗啉, 按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物 (58.6mg, 0.15mmol, 49.4%) 的白色粉末。

N4-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-4-吗啉羧酰胺也可以如下所述地进行合成。

使制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (20 g, 38 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (190 ml), 加入吗啉 (13.3 mg, 153 mmol), 在室温下搅拌 9 小时。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 将有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。得到的残渣用乙酸乙酯与少量的四氢呋喃溶解, 滤出硅胶, 依次流过乙酸乙酯、乙酸乙酯: 甲醇 = 20: 1、10: 1、5: 1, 将滤液

减压浓缩。将其溶于乙醚 (40 ml), 加入己烷(200 ml), 除去出现的毡状不溶物, 将剩余的溶液再次进行减压浓缩。残渣用乙酸乙酯 (300 ml)溶解, 室温下放置。析出结晶后将其过滤, 用乙酸乙酯洗涤后干燥, 得到目标化合物的粗结晶 (10.3 g)。然后, 取出 9 g 悬浊在四氢呋喃、N, N-二甲基甲酰胺 (各 3 ml) 中, 将其用乙醇 (60 ml)稀释, 过滤结晶, 用乙醇洗涤后干燥, 得到无色结晶状的目标化合物 (7.70 g, 19 mmol)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.83 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 3.34 - 3.38 (4H, m), 3.50 - 3.53 (4H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.17 (1H, q, $J=4.4\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.19 (1H, s).

实施例 54 N1-甲基-5-(2-(1, 1-二氧代硫代吗啉-4-基羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺

使 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (150 mg, 0.287 mmol、制造例 5-2)溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (1.5 ml), 加入 5N 氢氧化钠水溶液 (0.29 ml)、1, 1-二氧代硫代吗啉盐酸盐 (246 mg, 1.44 mmol), 在室温下搅拌 5 小时。将反应溶液用乙酸乙酯-水分层, 将有机层用无水硫酸镁干燥, 进行减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIA BW-300、乙酸乙酯)进行精制。在其中加入乙醚, 进行结晶化, 使其悬浊, 进行过滤, 用乙醚洗涤, 经通风干燥得到无色结晶状的目标化合物 (100 mg, 0.226 mmol, 78.5 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.83 (3H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 3.10 (4H, m), 3.81 (4H, m), 6.57 (1H, dd, $J=1.2, 5.6\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.0, 9.2\text{ Hz}$), 7.32 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=5.6\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 9.54 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 54-1 硫代吗啉-4-羧酸叔丁酯

使硫代吗啉 (5.0 ml, 53 mmol)溶于四氢呋喃 (200 ml), 加入三乙胺 (8.1 ml, 58 mmol), 在室温下搅拌。加入叔丁氧基羰基 二羧酸酯 (13.3 ml, 58 mmol), 在室温下搅拌 10 小时。将其减压浓缩, 用硅胶柱 (洗脱液; 己烷: 乙酸乙酯 = 80: 20 ~ 75: 25 ~ 70: 30) 精制, 得到无色结晶状的目标化合物 (10.4 g, 51 mmol)。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.46 (9H, s), 2.57 (4H, m), 3.69 (4H, m).

制造例 54-2 1, 1-二氧化硫代吗啉-4-羧酸叔丁酯

使硫代吗啉-4-羧酸叔丁酯 (1.91 g, 9.42 mmol)溶于二氯甲烷 (50 ml), 用冰冷浴冷却, 进行搅拌, 在氮气气氛下缓慢加入间氯过苯甲酸 (5.0 g, 19 mmol), 然后, 室温下搅拌 12 小时。加入饱和硫代硫酸钠水溶液, 搅拌后, 用乙酸乙酯进行萃取, 用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 将其减压浓缩。加入得到的结晶三乙胺 (8.1 ml, 58 mmol), 在室温下搅拌。加入叔丁氧基羰基 二羧酸酯 (13.3 ml, 58 mmol), 在室温下搅拌 10 小时。将其减压浓缩, 使得到的结晶悬浊在乙醚: 乙醇 = 10: 1 中进行过滤, 用乙醚洗涤, 经通风干燥得到无色结晶状的目标化合物 (2.03 g, 8.63 mmol, 91.6 %).

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.40 (9H, s), 3.09 (4H, t, $J=5.2$ Hz), 3.72 (4H, t, $J=5.2$ Hz).

制造例 54-3 硫代吗啉 1, 1-二氧化物一盐酸盐

使 1, 1-二氧化硫代吗啉-4-羧酸叔丁酯 (2.03 g, 8.63 mmol)溶于盐酸甲醇 10 (20 ml、由东京化成工业株式会社购入)、四氢呋喃 (20 ml), 在室温、搅拌下, 加入盐酸 (4.0 ml), 在室温下搅拌 3 小时。将其减压浓缩, 在得到的结晶中加入甲醇 (20 ml)、四氢呋喃 (20 ml)、盐酸 (4.0 ml)。再在其中加入水 (10 ml)使其完全溶解, 保持该状态继续在室温下搅拌 1 小时。将溶剂减压浓缩, 使得到的结晶悬浊在甲醇中, 进行过滤, 将结晶用甲醇洗涤后, 经通风干燥得到无色结晶状的目标化合物 (1.49 g, 8.65 mmol, 定量)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 3.54 (8H, m), 9.83 (2H, brs).

实施例 55 5 - (2 - (3 - ((1R) - 1 - 羟基甲基 - 2 - 氧代 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 乙基酰胺

使用 N - (4 - (1 - (乙基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (161 mg, 0.300 mmol) 及按与实施例 21 相同的方法由 (2R) - 2 - 苄氧基羰基氨基 - 3 - 羟基丙酸与吡咯烷合成的 (2R) - 2 - 氨基 - 3 - 羟基 - 1 - (吡咯烷 - 1 - 基) 丙 - 1 - 酮 (265 mg, 1.67 mmol), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (118 mg, 0.246 mmol, 82 %) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.19 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.70 - 1.90 (4H, m), 3.20 - 3.60 (8H, m), 4.54 (1H, m), 4.98 (1H, brs), 6.55 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.05 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.08 - 8.28 (2H, m), 8.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.21 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 55 - 1 N - (4 - (1 - (乙基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯

使用 N1 - 乙基 - 5 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶羧酰胺 (2.9 g, 9.9 mmol、制造例 27 - 1)、四氢呋喃、三乙胺、氯甲酸苯酯, 进行与制造例 5 - 2 相同的反应, 进行萃取, 在洗涤后的残渣中加入乙醚: 己烷 = 1: 1, 使其结晶化, 进行过滤, 用乙醚洗涤, 经通风干燥得到淡粉色结晶的目标化合物 (3.7 g, 6.9 mmol, 70 %)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.17 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.29 (2H, m), 6.66 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 2.0, 5.8$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 7.17 (4H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.41 - 7.44 (5H, m), 7.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 8.22

(1H, m), 8.31 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.8 Hz).

实施例 56 5 - (2 - (3 - ((1S) - 1 - 羟基甲基 - 2 - 氧代 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 乙基酰胺

使用制造例 55 - 1 中合成的 N - (4 - (1 - (乙基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (161 mg, 0.300 mmol) 及 (2S) - 2 - 氨基 - 3 - 羟基 - 1 - (吡咯烷 - 1 - 基) 丙 - 1 - 酮 盐酸盐 (作为实施例 18 的中间体进行合成), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (132 mg, 0.275 mmol, 92 %) 的白色结晶。

实施例 57 5 - (2 - (3 - ((1R) - 1 - 羟基甲基 - 2 - 氧代 - 2 - 哌啶 - 1 - 基乙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 乙基酰胺

使用制造例 55 - 1 中合成的 N - (4 - (1 - (乙基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (161 mg, 0.300 mmol) 及 (2R) - 2 - 氨基 - 3 - 羟基 - 1 - (哌啶 - 1 - 基) 丙 - 1 - 酮 (228 mg, 1.32 mmol, 作为实施例 21 的中间体进行合成), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (127 mg, 0.257 mmol, 86 %) 的白色结晶。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.19 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 - 1.61 (6H, m), 3.25 - 3.53 (8H, m), 4.75 (1H, m), 4.92 (1H, brs), 6.54 (1H, dd, J = 2.4, 6.0 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2.4, 9.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.92 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.08 - 8.27 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.21 (1H, s).

实施例 58 5 - (2 - (3 - ((1S) - 1 - 羟基甲基 - 2 - 氧代 - 2 - 哌啶 - 1 - 基乙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 乙基酰胺

使用制造例 55 - 1 中合成的 N - (4 - (1 - (乙基氨基) 羰基 -

1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (80.1 mg, 0.150 mmol) 及 (2S)-2-氨基-3-羟基-1-(哌啶-1-基)丙-1-酮 盐酸盐 (156 mg, 0.748 mmol, 作为实施例 20 的中间体进行合成), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (54.4 mg, 0.110 mmol, 73 %) 的白色结晶。

实施例 59 5-(2-(3-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基))-2-氧代乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸乙基酰胺

使用 ((4-(1-乙基氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)氨基羰基氨基)乙酸 (149 mg, 0.37 mmol)、4-羟基-4-甲基哌啶一盐酸盐 (68 mg, 0.45 mmol、制造例 8-3) 进行与实施例 5 相同的反应, 用硅胶柱 (富士 SILYSIA BW-300, 乙酸乙酯: 甲醇 = 9: 1、接下来为富士 SILYSIA NH、乙酸乙酯: 甲醇 = 10: 1, 然后再用富士 SILYSIA BW-300、乙酸乙酯-甲醇体系) 精制, 使得到的结晶悬浊在乙醚中, 进行过滤, 用乙醚进行洗涤, 经通风干燥得到无色结晶状的目标化合物 (40 mg, 0.081 mmol, 22 %)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.10 (3H, s), 1.16 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.43 (4H, m), 3.01 (2H, m), 3.36 (2H, m), 3.89 (2H, m), 3.96 (2H, d, $J=4.4$ Hz), 4.37 (1H, s), 6.52 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.91 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.17 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 9.27 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 59-1 ((4-(1-乙基氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)氨基羰基氨基)乙酸

使氨基乙酸甲酯盐酸盐 (292 mg, 2.33 mmol) 悬浊在 N,N-二甲基甲酰胺 (4 ml)、三乙胺 (1 ml) 中, 在室温、搅拌下加入 N-(4-(1-(乙基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (250 mg, 0.466 mmol、制造例 55-1),

在室温下搅拌 2 日。将反应溶液用乙酸乙酯 - 水分层, 有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠进行干燥后, 进行减压浓缩。得到的残渣用四氢呋喃 (2 ml)、甲醇 (1 ml) 溶解, 在室温、搅拌下加入 4N 氢氧化锂水溶液, 在室温下搅拌 1.5 小时。加入 1N 盐酸后, 用乙酸乙酯 - 四氢呋喃进行萃取, 用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 将其减压浓缩, 得到的结晶悬浊在乙醚中, 过滤结晶, 将结晶用乙醚进行洗涤, 经通风干燥得到无色结晶状的目标化合物 (149 mg, 0.375 mmol, 80.5 %)。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.17 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.36 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 3.81 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 6.54 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.04 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.20 - 8.30 (3H, m), 9.27 (1H, s), 12.55 (1H, s).

实施例 60 N1 - 乙基 - 5 - (2 - (((1 - 甲基 - 4 - 哌啶基) 甲基) 氨基) 羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用 N - (4 - (1 - (乙基氨基) 羰基) - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) 氨基甲酸苯酯 (150mg, 0.36mmol、制造例 27 - 2) 与 4 - 氨基甲基 - 1 - 哌啶羧酸叔丁酯, 按照与实施例 27 相同的方法得到 4 - ((((4 - ((1 - (乙基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧) - 2 - 吡啶基) 氨基) 羰基) 氨基) 甲基) 哌啶 - 1 - 羧酸叔丁酯粗产物。室温下在其中加入三氟乙酸, 搅拌 30 分钟, 减压蒸馏除去三氟乙酸后, 在残渣中添加三乙胺 - 甲醇进行中和, 再在减压蒸馏除去溶剂。残渣用四氢呋喃 (4.0ml) - 甲醇 (4.0ml) 溶解后, 在室温下加入乙酸 (0.1ml)、37% 甲醛水溶液 (0.5ml)、氰基硼氢化钠 (90.5mg, 1.44mmol), 搅拌 1 小时。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 将有机层用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂, 用 NH 硅胶柱色谱 (洗脱液; 乙酸乙酯: 甲醇 = 98: 2) 精制, 使结晶从乙醚中析出, 进行过滤, 经通风干燥得到目标化合物 (197.0mg, 0.44mmol, 60.7%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.08 – 1.19 (5H, m), 1.30 (1H, m), 1.54 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.09 (3H, m), 2.70 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.20 – 3.40 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.85 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.08 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.00 (1H, s).

实施例 61 N1-乙基-5-(2-((2-(二乙基氨基)乙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N-(4-(1-((乙基氨基)羰基)-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯 (150mg, 0.36mmol、制造例 27-2) 与 2-(二乙基氨基)乙胺, 按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物 (140.9mg, 0.32mmol, 89.2%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.93 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.17 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.40 – 2.49 (6H, m), 3.13 (2H, m), 3.20 – 3.40 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.82 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.20 – 8.25 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.11 (1H, s).

实施例 62 N1-乙基-5-(2-((2-(吗啉-4-基)乙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N-(4-(1-((乙基氨基)羰基)-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯 (150mg, 0.36mmol、制造例 27-2) 与 4-(2-氨基乙基)吗啉, 按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物 (155.0mg, 0.34mmol, 95.1%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.67 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.30 – 2.40 (6H, m), 3.20 (2H, m), 3.20 – 3.40 (2H, m), 3.54 – 3.57 (4H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.10 – 8.25 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.11

(1H, s).

实施例 63 N1-乙基-5-(2-((2-(4-羟基哌啶子基)乙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N-(4-(1-(乙基氨基)羰基)-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯 (125mg, 0.30mmol、制造例 27-2) 与 1-(2-氨基乙基)-4-羟基哌啶 二盐酸盐, 按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物 (49.1mg, 0.11mmol, 35.1%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.17 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.36 (2H, m), 1.66-1.70 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.40 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.83 (1H, s), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.10-8.23 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.11 (1H, s).

实施例 64 N1-甲基-5-(2-((2-(4-羟基哌啶子基)乙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基)-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯 (402mg, 1.0mmol、制造例 29-1) 与 1-(2-氨基乙基)-4-羟基哌啶 二盐酸盐, 按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物 (114.3mg, 0.25mmol, 25.3%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.32-1.38 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 2.31-2.34 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 3.15-3.18 (2H, m), 3.42 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.51 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.14-8.16 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.11 (1H, s).

实施例 65 N1-乙基-5-(2-((3-(二乙基氨基)丙基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N-（4-（（1-（（乙基氨基）羰基）-1H-5-吡啶基）氧）-2-吡啶基）氨基甲酸苯酯（150mg, 0.36mmol、制造例 27-2）与 3-（二乙基氨基）丙胺，按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物（159.9mg, 0.35mmol, 98.1%）的白色结晶。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.91 (6H, t, J=7.2Hz), 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 1.50 (2H, m), 2.32-2.41 (6H, m), 3.10 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.81 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=3.6Hz), 7.90 (1H, d, J=2.4Hz), 8.00 (1H, d, J=5.6Hz), 8.12 (1H, m), 8.22 (1H, t, J=5.2Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.03 (1H, s).

实施例 66 N1-乙基-5-（2-（（3-（吗啉-4-基）丙基）氨基）羰基）氨基-4-吡啶基）氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N-（4-（（1-（（乙基氨基）羰基）-1H-5-吡啶基）氧）-2-吡啶基）氨基甲酸苯酯（125mg, 0.30mmol、制造例 27-2）与 4-（3-氨基丙基）吗啉，按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物（135.0mg, 0.29mmol, 96.4%）的白色结晶。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 1.55 (2H, m), 2.20-2.40 (6H, m), 3.11 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.51-3.55 (4H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz), 8.04 (1H, m), 8.21 (1H, t, J=5.6Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.02 (1H, s).

实施例 67 N1-乙基-5-（2-（（3-（4-甲基哌嗪-1-基）丙基）氨基）羰基）氨基-4-吡啶基）氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N-（4-（（1-（（乙基氨基）羰基）-1H-5-吡啶基）氧）-2-吡啶基）氨基甲酸苯酯（125mg, 0.30mmol、制造例 27-2）与 1-（3-氨基丙基）-4-甲基哌嗪，按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物（141.9mg, 0.30mmol, 98.6%）的白色结晶。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=7.2Hz),

1.54 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.11 – 2.40 (10H, m), 3.08 (2H, m), 3.20 – 3.40 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, d, J=5.6Hz), 8.04 (1H, m), 8.22 (1H, t, J=5.6Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 9.01 (1H, s).

实施例 68 N1 - 环丙基 - 5 - (2 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

在国际公开第 02/32872 号记载的 N1 - 环丙基 - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺 (2.85g, 9.25mmol、CAS NO.417722 - 12 - 4) 中加入四氢呋喃(30ml)、三乙胺 (3.87ml、27.8mmol), 在 0℃、搅拌下加入氯甲酸苯酯 (2.57ml, 20.4mmol), 室温下搅拌 2 小时。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 浓缩有机层, 得到 N - (4 - (1 - 环丙基氨基羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) 氨基甲酸苯酯与 N - (4 - (1 - 环丙基氨基羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯的混合物 3.30g。将 0.524g 该混合物溶于 N, N - 二甲基甲酰胺(5ml), 加入 4 - (1 - 吡咯烷基) 哌啶(0.736g, 4.80mmol), 搅拌 5 小时, 将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 浓缩有机层得到目标化合物 (280mg, 0.57mmol) 的白色结晶。

MS Spectrum (ESI): 489 (M+1).

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 0.57 – 0.75(4H,m), 1.18 – 1.30(2H,m), 1.58 – 1.80(6H,m), 2.03 – 2.12(1H,m), 2.38 – 2.48(4H,m), 2.72 – 2.87(3H,m), 3.88 – 3.96(2H,m), 6.53 (1H, dd, J=2.7, 6.1Hz), 6.64 (1H, d, J=3.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.7, 8.9Hz), 7.30 (1H, d, J=2.7Hz), 7.35 (1H, d, J=2.7Hz), 7.86 (1H, d, J=3.4Hz), 8.06 (1H, d, J=6.1Hz), 8.24 – 8.29 (2H, m), 9.08 (1H, s).

实施例 69 5 - (2 - (3 - ((1R) - 1 - 羟基甲基 - 2 - 氧代 - 2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 环丙基酰胺

使用作为实施例 68 中间体的 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯与 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯的混合物 (165 mg) 及 (2R)-2-氨基-3-羟基-1-(吡咯烷-1-基)丙-1-酮 (265 mg, 1.67 mmol, 作为实施例 55 的中间体进行合成), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (113 mg, 0.229 mmol) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.58 - 0.66 (2H, m), 0.70 - 0.78 (2H, m), 1.72 - 1.90 (4H, m), 2.78 (1H, m), 3.20 - 3.60 (6H, m), 4.54 (1H, m), 4.98 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J = 2.0, 6.0$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.16 (1H, brs), 8.25 - 8.34 (2H, m), 9.18 (1H, s).

实施例 70 5-(2-(3-((1S)-1-羟基甲基-2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 环丙基酰胺

使用作为实施例 68 中间体的 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯与 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯的混合物 (165 mg) 及 (2S)-2-氨基-3-羟基-1-(吡咯烷-1-基)丙-1-酮 盐酸盐 (作为实施例 18 的中间体进行合成), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (117 mg, 0.237 mmol) 的白色结晶。

实施例 71 5-(2-(3-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸 环丙基酰胺

使用作为实施例 68 中间体的 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯与 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯的混合物 (165 mg) 及 2-氨基-1-(吡咯烷-1-基)

乙酮 盐酸盐(247 mg, 1.50 mmol, 作为实施例 7 的中间体进行合成), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物(90.9 mg, 0.197 mmol) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.58 - 0.66 (2H, m), 0.71 - 0.79 (2H, m), 1.72 - 1.80 (2H, m), 1.83 - 1.91 (2H, m), 2.78 (1H, m), 3.28 - 3.40 (4H, m), 3.89 (2H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.54 (1H, dd, $J = 2.0, 6.0$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.17 (1H, brs), 8.26 - 8.35 (2H, m), 9.28 (1H, s).

实施例 72 5 - (2 - (3 - (3 - 氧代 - 3 - (吡咯烷 - 1 - 基) 丙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 环丙基酰胺

使用作为实施例 68 中间体的 N - (4 - (1 - 环丙基氨基羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯与 N - (4 - (1 - 环丙基氨基羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) 氨基甲酸苯酯的混合物(165 mg) 及 3 - 氨基 - 1 - (吡咯烷 - 1 - 基) 丙 - 1 - 酮 盐酸盐(268 mg, 1.50 mmol, 作为实施例 25 的中间体进行合成), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物(113 mg, 0.237 mmol) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.58 - 0.66 (2H, m), 0.71 - 0.79 (2H, m), 1.70 - 1.79 (2H, m), 1.79 - 1.88 (2H, m), 2.40 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.78 (1H, m), 3.24 - 3.38 (6H, m), 6.51 (1H, dd, $J = 2.0, 6.0$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.98 - 8.10 (2H, m), 8.26 - 8.34 (2H, m), 9.09 (1H, s).

实施例 73 5 - (2 - (3 - ((1R) - 1 - 羟基甲基 - 2 - 氧代 - 2 - 吡啶 - 1 - 基乙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 环丙基酰胺

使用作为实施例 68 中间体的 N - (4 - (1 - 环丙基氨基羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯

与 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯的混合物 (165 mg) 及 (2R)-2-氨基-3-羟基-1-(哌啶-1-基)丙-1-酮 (228 mg, 1.32 mmol, 作为实施例 57 的中间体进行合成), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (106 mg, 0.209 mmol) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.58 - 0.66 (2H, m), 0.70 - 0.78 (2H, m), 1.38 - 1.62 (6H, m), 2.79 (1H, m), 3.38 - 3.53 (6H, m), 4.75 (1H, m), 4.93 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.54 (1H, dd, $J = 2.0, 6.0$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.10 - 8.34 (3H, m), 9.20 (1H, s).

实施例 74 5-(2-(3-((1S)-1-羟基甲基-2-氧代-2-哌啶-1-基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)-1H-吡啶-1-羧酸环丙基酰胺

使用作为实施例 68 中间体的 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯与 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯的混合物 (82.3 mg) 及 (2S)-2-氨基-3-羟基-1-(哌啶-1-基)丙-1-酮 盐酸盐 (156 mg, 0.748 mmol, 作为实施例 20 的中间体进行合成), 按照与实施例 5 相同的方法得到目标化合物 (66.8 mg, 0.132 mmol) 的白色结晶。

实施例 75 N1-苯基-5-(2-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用国际公开第 02/32872 号记载的 N1-苯基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺 (CAS NO.417721-87-0) 与 3-二乙基氨基丙胺, 与实施例 28 同样地得到目标产物。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.91 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 1.47 - 1.53 (2H, m), 2.30 - 2.44 (6H, m), 3.05 - 3.14 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J=6.0, 2.0$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.09 (1H,

dd, J=9.2, 2.4Hz), 7.13 (1H, t, J=7.6Hz), 7.38 (2H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.42 (1H, d, J=2.4Hz), 7.64 (2H, d, J=7.6Hz), 8.02 (1H, d, J=6.0Hz), 8.10 - 8.14 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 9.05 (1H, brs), 10.10 (1H, brs).

实施例 76 N1-苯基-5-(2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用国际公开第 02/32872 号记载的 N1-苯基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺 (CAS NO.417721-87-0) 与 1-(3-氨基丙基)-4-甲基哌嗪与实施例 28 同样地得到目标产物。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.52 - 1.59 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.15 - 2.45 (10H, m), 3.08 - 3.15 (2H, m), 6.54 (1H, dd, J=6.0, 2.0Hz), 6.79 (1H, d, J=3.6Hz), 6.89 (1H, brs), 7.10 (1H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.15 (1H, t, J=7.6Hz), 7.40 (2H, t, J=7.6Hz), 7.44 (1H, d, J=2.4Hz), 7.66 (2H, d, J=7.6Hz), 8.03 - 8.07 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=3.6Hz), 8.29 (1H, d, J=9.2Hz), 9.05 (1H, brs), 10.10 (1H, brs).

实施例 77 N1-乙基-5-(2-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺

在 N1-乙基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺 (1.91g, 6.45mmol、制造例 27-1) 中加入四氢呋喃(20ml)、三乙胺 (2.70 ml, 19.4mmol), 0℃ 搅拌下加入氯甲酸苯酯 (1.79ml, 14.2mmol), 室温下搅拌 2 小时。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 浓缩有机层, 得到 N-(4-(1-(乙基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯与 N-(4-(1-(乙基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯的混合物(2.95g)。取 0.454g 该混合物溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 ml), 加入 4-(1-吡咯烷基)哌啶(0.522g, 3.39mmol), 搅拌 5 小时, 将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 浓缩有机层, 得到的固体用己烷: 乙醚 = 1: 1 进行洗涤, 得到目标化合物 (205mg, 0.43mmol) 的结晶。

MS Spectrum (ESI): 477 (M+1), 953 (2M+1).

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.12 - 1.22(5H,m), 1.57 - 1.81(6H,m), 2.05 - 2.15(1H,m), 2.38 - 2.50(4H,m), 2.77 - 2.78(2H,m), 3.28 - 3.37(2H,m), 3.87 - 3.97(2H,m), 6.53(1H, dd, $J=2.5, 5.4\text{Hz}$), 6.66(1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=2.5, 8.9\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 8.20 (1H, m), 8.27 (1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 9.08 (1H, s).

实施例 78 5 - (2 - ((4 - 羟基 - 4 - 甲基哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 乙基酰胺

使用 4 - 羟基 - 4 - 甲基哌啶一盐酸盐 (216 mg, 1.42 mmol、制造例 8 - 3)、N - (4 - (1 - (乙基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (170 mg, 0.317 mmol、制造例 55 - 1) 进行与实施例 41 相同的反应, 得到无色结晶状的目标化合物 (124 mg, 0.283 mmol, 89.4 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.08 (3H, s), 1.17 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.38 - 1.44 (4H, m), 3.13 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.63 (2H, m), 4.27 (1H, s), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 6.0\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.21 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.04 (1H, s).

实施例 79 N1 - 乙基 - 5 - (2 - ((4 - 羟基哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用 N - (4 - ((1 - ((乙基氨基) 羰基) - 1H - 5 - 吡啶基) 氧) - 2 - 吡啶基) 氨基甲酸苯酯 (125mg, 0.30mmol、制造例 27 - 2) 与 4 - 羟基哌啶, 按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物 (18.7mg, 0.044mmol, 14.7%) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.13 - 1.27 (5H, m), 1.63 - 1.67 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.20 - 3.40 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.74 (2H, m), 4.64 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$),

7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.21 (1H, t, J=5.2Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 9.09 (1H, s).

实施例 80 N1-乙基-5-(2-(哌啶-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

在实施例 77 中得到的 N-(4-(1-(乙基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯与 N-(4-(1-(乙基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯的混合物(0.336g)中加入 N,N-二甲基甲酰胺(4ml)、哌啶(0.31ml, 3.13mmol), 搅拌一整夜, 将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 浓缩有机层, 得到目标化合物(182mg, 0.45mmol)的结晶。

MS Spectrum (ESI): 408 (M+1), 815 (2M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 1.35-1.57 (6H, m), 3.23-3.33 (6H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.4Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.7Hz), 7.30 (1H, d, J=2.4Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.4Hz), 8.06 (1H, d, J=5.5Hz), 8.21 (1H, t, J=5.5Hz), 8.27 (1H, d, J=8.7Hz), 9.05 (1H, s).

实施例 81 N1-乙基-5-(2-(吡咯烷-1-基羰基)氨基)-4-吡啶基)氧)-1H-1-吡啶羧酰胺

在实施例 77 中得到的 N-(4-(1-(乙基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯与 N-(4-(1-(乙基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯的混合物(0.461g)中加入 N,N-二甲基甲酰胺 5ml、吡咯烷(0.36ml, 4.3mmol), 搅拌一整夜, 将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 浓缩有机层, 得到目标化合物(245mg, 0.623mmol)的结晶。

MS Spectrum (ESI): 394 (M+1), 787 (2M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.16 (3H, t, J=7.6Hz), 1.70-1.82 (4H, m), 3.22-3.40 (6H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.5Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.7Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.41 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.4Hz), 8.06 (1H, d, J=5.5Hz), 8.21

(1H, t, J=5.5Hz), 8.27 (1H, d, J=8.7Hz), 8.59 (1H, s).

实施例 82 N4 - (4 - (1 - (乙基氨基)羰基 - 1H - 5 - 吡啶基)氧) - 2 - 吡啶基) - 4 - 吗啉羧酰胺

在实施例 77 中得到的 N - (4 - (1 - (乙基氨基)羰基 - 1H - 5 - 吡啶基)氧 - 2 - 吡啶基)氨基甲酸苯酯与 N - (4 - (1 - (乙基氨基)羰基 - 1H - 5 - 吡啶基)氧 - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯的混合物 (0.401 g) 中加入 N,N - 二甲基甲酰胺 (5 ml)、吗啉 (0.326 ml, 3.73 mmol), 搅拌一整夜, 将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 浓缩有机层, 用己烷: 乙醚 = 1: 1 洗涤固体, 得到目标化合物 (255mg, 0.62mmol)。

MS Spectrum (ESI): 410 (M+1), 819 (2M+1).

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=7.7Hz), 3.25 - 3.42 (6H, m), 3.48 - 3.53 (4H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.6, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.6, 8.7Hz), 7.29 (1H, d, J=2.6Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 8.20 (1H, t, J=5.6Hz), 8.28(1H, t, J=5.6Hz), 9.19(1H, s).

实施例 83 N1 - 乙基 - 5 - (2 - (1, 1 - 二氧代硫代吗啉 - 4 - 基羰基)氨基)吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用 1, 1 - 二氧代硫代吗啉盐酸盐 (248 mg, 1.42 mmol, 制造例 54 - 3)、N - (4 - (1 - (乙基氨基)羰基 - 1H - 5 - 吡啶氧基) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (170 mg, 0.317 mmol、制造例 55 - 1) 进行与实施例 54 相同的反应, 得到无色结晶状的目标化合物 (116 mg, 0.253 mmol, 80.0 %).

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.10 (4H, m), 3.29 (2H, m), 3.80 (4H, m), 6.58 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.22 (1H, t, J=5.4 Hz), 8.28 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.54 (1H, s).

实施例 84 N1 - 乙基 - 5 - (2 - ((甲氧基氨基)羰基)氨基 -

4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N-(4-((1-((乙基氨基)羰基)-1H-5-吡啶基)氧)-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯 (150mg, 0.36mmol、制造例 27-2) 与甲氧基胺 盐酸盐, 按照与实施例 27 相同的方法得到目标化合物 (94.3mg, 0.26mmol, 70.9%) 的白色结晶。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 3.20-3.40 (2H, m), 3.59 (3H, s), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.16 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 8.21 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.95 (1H, s), 10.15 (1H, s).

实施例 85 N1-环丙基-5-(2-((4-羟基哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

在实施例 68 中得到的 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯与 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯的混合物(470 mg)中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (5 ml)、4-羟基哌啶 (433 mg, 4.29 mmol), 搅拌一整夜, 将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 浓缩有机层, 得到目标化合物 (220mg, 0.51mmol, 39%) 的白色结晶。

MS Spectrum (ESI): 436(M+1), 871(2M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58-0.63 (2H, m), 0.69-0.76 (2H, m), 1.18-1.30 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.70-2.80 (1H, m), 2.93-3.02 (2H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.69-3.77 (2H, m), 4.63 (1H, d, J=4.4Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.8Hz), 6.64 (1H, d, J=3.6Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.5Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.86 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.8Hz), 8.24-8.29 (2H, m), 9.08 (1H, s).

实施例 86 N1-环丙基-5-(2-(((4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 4-羟基-4-甲基哌啶一盐酸盐 (221 mg, 1.46 mmol、制造例 8-3)、N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯与 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯的混合物(200 mg、实施例 68 中间体) 进行与实施例 41 相同的反应, 得到无色结晶状的目标化合物 (109 mg, 0.242 mmol)得到。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.61 (2H, m), 0.73(2H, m), 1.08 (3H, s), 1.30 - 1.41 (4H, m), 2.76(1H, m), 3.14 (2H, m), 3.63 (2H, m), 4.27 (1H, s), 6.53(1H, d, J=5.4 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.27 (2H, m), 9.04 (1H, s).

实施例 87 N4-(4-(1-(环丙基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-4-吗啉羧酰胺

在实施例 68 中得到的 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯与 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯的混合物 (470mg) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺(5 ml)、吗啉(0.373 ml, 4.28 mmol), 搅拌一整夜, 将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 浓缩有机层, 将固体用己烷: 乙醚 = 1: 1 洗涤, 得到目标化合物 (255 mg, 0.58 mmol, 95 %).

MS Spectrum (ESI): 422 (M+1), 843 (2M+1).

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.58 - 0.75 (4H, m), 2.72 - 2.81 (1H, m), 3.26 - 3.40 (4H, m), 3.50 (4H, t, J=4.8Hz), 6.56 (1H, dd, J=2.5, 5.6Hz), 6.65 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.5, 8.8Hz), 7.30 (1H, d, J=2.5Hz), 7.36 (1H, d, J=2.5Hz), 7.86 (1H, d, J=3.4Hz), 8.08 (1H, d, J=5.5Hz), 8.24 - 8.30 (2H,m), 9.18 (1H, s).

实施例 88 N1-环丙基-5-(2-(吡咯烷-1-基羰基)氨基)-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

在实施例 68 中得到的 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-

吡啶基)氧-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯与 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯的混合物 (470 mg)中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (5 ml)、吡咯烷 (0.35ml,4.2mmol), 搅拌一整夜, 将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 浓缩有机层, 得到目标化合物 (200 mg, 0.49 mmol) 的白色结晶。

MS Spectrum (ESI): 406 (M+1), 811 (2M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58-0.78 (4H, m), 1.70-1.83 (4H, m), 2.73-2.81 (1H, m), 3.23-3.45 (4H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.2, 5.7Hz), 6.65 (1H, d, J=3.5Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.2, 8.7Hz), 7.36 (1H, d, J=2.2Hz), 7.41 (1H, d, J=2.2Hz), 7.86 (1H, d, J=3.5Hz), 8.06 (1H, d, J=5.7Hz), 8.16-8.30 (2H, m), 8.59 (1H, s).

实施例 89 N1-环丙基-5-(2-(吡啶-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

在实施例 68 中得到的 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯与 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯的混合物 (467 mg)中加入 N,N-二甲基甲酰胺(5 ml)、吡啶 (0.42ml, 4.2mmol), 搅拌一整夜, 将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 浓缩有机层, 将固体用己烷: 乙醚 = 1: 1 洗涤, 得到目标化合物的结晶 (241mg, 0.57mmol)。

MS Spectrum (ESI): 420 (M+1), 839 (2M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.58-0.77 (4H, m), 1.34-1.55 (6H, m), 2.72-2.81 (1H, m), 3.27-3.40 (4H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.6, 5.6Hz), 6.64 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.6, 8.7Hz), 7.30 (1H, d, J=2.6Hz), 7.35 (1H, d, J=2.6Hz), 7.87 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.23-8.30 (2H, m), 9.03 (1H, s).

实施例 90 N4-(4-(1-(环戊基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-4-吗啉羧酰胺

使 N - (4 - (1 - 环戊基氨基羰基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (200 mg, 0.35 mmol) 溶于 N, N - 二甲基甲酰胺 (1.5 ml), 加入吗啉 (0.15 ml, 1.73 mmol), 在室温下搅拌一整夜。将反应溶液用乙酸乙酯 - 水分层, 用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIA BW - 300, 乙酸乙酯 ~ 乙酸乙酯: 甲醇 = 10: 1) 精制, 在得到的无色油状物中加入乙醚, 使其结晶, 过滤、用乙醚洗涤结晶, 经通风干燥得到无色结晶状的目标化合物 (140 mg, 0.31 mmol, 90 %).

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.48 - 1.64 (4H, m), 1.66 - 1.76 (2H, m), 1.88 - 1.98 (2H, m), 3.35 (4H, m), 3.51 (4H, m), 4.14 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 6.65 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.18 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 90 - 1 N - 环戊基氨基甲酸苯酯

使环戊胺 (9.9 ml, 100 mmol) 溶于四氢呋喃 (400 ml), 在其中加入吡啶 (8.9 ml, 110 mmol) 进行搅拌。将其用冰冷却, 搅拌下用 5 分钟滴加氯甲酸苯酯 (13.8 ml, 110 mmol), 然后, 在室温下搅拌 24.5 小时。将反应溶液用水 - 乙酸乙酯分层, 用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。得到的结晶悬浊在己烷: 乙酸乙酯 = 5: 1 中后, 进行过滤, 用己烷洗涤结晶后, 经通风干燥得到无色结晶状的目标化合物 (16.6 g, 81 mmol, 81 %).

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.47 (4H, m), 1.63 (2H, m), 1.81 (2H, m), 3.81 (1H, m), 7.07 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.17 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.35 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=6.8$ Hz).

制造例 90 - 2 N1 - 环戊基 - 5 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使国际公开第 02/32872 号记载的 4 - (1H - 5 - 吡啶基氧) - 2

-吡啶胺 (2.50 g, 11.1 mmol、CAS NO.417722-11-3)溶于N,N-二甲基甲酰胺 (30 ml), 在室温下加入氢化钠 (0.530 g, 13.3 mmol), 搅拌 30 分钟。在室温、搅拌下加入N-环戊基氨基甲酸苯酯 (2.50 g, 12.2 mmol), 搅拌 30 分钟。在反应溶液中加入水, 过滤析出的结晶, 用水进行洗涤。将其溶于甲醇, 用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIA NH、己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1 ~ 乙酸乙酯 ~ 乙酸乙酯: 甲醇 = 98: 2) 精制。得到的结晶悬浊在己烷: 乙醇 = 10: 1 中后, 进行过滤, 用己烷洗涤结晶, 经通风干燥得到无色结晶状的目标化合物 (2.08 g, 6.18 mmol, 55.7 %)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.56 (4H, m), 1.71 (2H, m), 1.92 (2H, m), 4.14 (1H, m), 5.74 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 5.83 (2H, s), 6.12 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

制造例 90-3 N-(4-(1-环戊基氨基羰基-1H-吡啶-5-基氧))-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯

使 N1-环戊基-5-(2-氨基吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺 (1.55 g, 4.58 mmol)溶于四氢呋喃 (90 ml), 加入三乙胺 (1.43 ml, 10.31 mmol)、吡啶 (0.56 ml, 6.88 mmol), 进行搅拌。将其用冰冷却, 滴加氯甲酸苯酯 (1.44 ml, 11.45 mmol), 在室温下搅拌 2.5 小时。将反应溶液用水-乙酸乙酯分层, 有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 进行减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIABW-300、己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1 ~ 1: 3) 精制, 得到无色非晶形的目标化合物 (2.516 g, 4.36 mmol, 95.2 %)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.50 - 1.63 (4H, m), 1.66 - 1.74 (2H, m), 1.88 - 1.98 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.65 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.16 (4H, d, $J=7.6$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.42 (4H, d, $J=7.6$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=3.8$ Hz),

8.01 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.6 Hz).

实施例 91 5 - (2 - ((4 - 羟基哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 环戊基酰胺

使用 N - (4 - (1 - 环戊基氨基羰基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (200 mg, 0.346 mmol、制造例 90 - 3)、4 - 羟基哌啶 (175 mg, 1.73 mmol) 进行与实施例 90 相同的反应, 得到无色结晶状的目标化合物 (129 mg, 0.278 mmol, 80.2 %).

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.23 (2H, m), 1.48 - 1.77 (8H, m), 1.92 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.73 (2H, m), 4.15 (1H, m), 4.64 (1H, d, J=4.4 Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.96 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.99 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.24 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.09 (1H, s).

实施例 92 N1 - 环戊基 - 5 - (2 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用 N - (4 - (1 - 环戊基氨基羰基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (200 mg, 0.346 mmol、制造例 90 - 3)、4 - (1 - 吡咯烷基) 哌啶 (268 mg, 1.73 mmol) 进行与实施例 90 相同的反应, 得到无色结晶状的目标化合物 (83 mg, 0.161 mmol, 46.3 %).

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.18 - 1.30 (2H, m), 1.50 - 1.80 (12H, m), 1.87 - 1.98 (2H, m), 2.08 (1H, m), 2.43 (4H, m), 2.81 (2H, m), 3.91 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.96 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.99 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.06 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.25 (1H, d, J=9.0 Hz), 9.08 (1H, s).

实施例 93 N1 - (3 - 甲基丁基) - 5 - (2 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡

咪羧酰胺

在 N1 - (3 - 甲基丁基) - 5 - ((2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧) - 1H - 1 - 咪羧酰胺 (1.45g, 4.29 mmol) 中加入 N, N - 二甲基甲酰胺 (30 ml)、吡啶 (0.52 ml, 6.4 mmol) 与三乙胺 (1.35 ml, 9.69 mmol), 在 0℃ 搅拌下加入氯甲酸苯酯 (0.81 ml, 6.4 mmol), 室温下搅拌 1 小时。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 浓缩有机层, 放入硅胶柱色谱, 得到 N - (4 - (1 - ((3 - 甲基丁基) 氨基) 羰基 - 1H - 5 - 咪基) 氧 - 2 - 吡啶基) 氨基甲酸苯酯与 N - (4 - (1 - ((3 - 甲基丁基) 氨基) 羰基 - 1H - 5 - 咪基) 氧 - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯的混合物 (2.0 g)。取 0.4g 该混合物溶于 N, N - 二甲基甲酰胺 (4 ml), 加入 4 - (1 - 吡咯烷基) 哌啶 (0.43g, 2.8mmol), 搅拌 2 小时, 将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 浓缩有机层, 用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIANH、乙酸乙酯: 甲醇 = 10: 1) 精制, 得到目标化合物 (275 mg, 0.53 mmol) 的白色结晶。

MS Spectrum (ESI): 519(M+1).

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 0.91 (6H, d, J=7.6Hz), 1.18 - 1.30 (3H, m), 1.47 (2H, q, J=7.6Hz), 1.57 - 1.80 (6H, m), 2.03 - 2.22 (1H, m), 2.37 - 2.48 (4H, m), 2.76 - 2.85 (2H, m), 3.25 - 3.36 (2H, m), 3.88 - 3.97 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.4Hz), 6.66 (1H, d, J=3.6Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.4, 8.7Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=3.6Hz), 8.06 (1H, d, J=5.4Hz), 8.16 (1H, t, J=5.4 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.7 Hz), 9.08 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 93 - 1 N1 - (3 - 甲基丁基) - 5 - ((2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧) - 1H - 1 - 咪羧酰胺

在室温搅拌下、将氢化钠 (426 mg, 10.7 mmol) 加入至国际公开第 02/32872 号记载的 4 - (1H - 5 - 咪基氧) - 2 - 吡啶胺 (2.0g, 8.9mmol, CAS NO.417722 - 11 - 3) 的 N, N - 二甲基甲酰胺 (20 ml)

溶液。30 分钟后用冰水浴冷却，加入 N-（3-甲基丁基）氨基甲酸苯酯（2.02 g, 9.75 mmol），升至室温，搅拌 3 小时。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层，将有机层用水、饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，进行浓缩，用 NH-硅胶柱色谱（己烷：乙酸乙酯 = 3: 1）精制，得到目标化合物（1.45 g, 4.3 mmol, 48%）的结晶。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 0.89 - 0.93 (6H, m), 1.40 - 1.70 (3H, m), 3.25 - 3.40 (2H, m), 5.72 - 5.75 (1H, m), 5.83 (2H, s), 6.10 - 6.40 (1H, m), 6.64 - 6.68 (1H, m), 6.98 - 7.02 (1H, m), 7.30 - 7.34 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J=1.5, 6.0Hz), 7.86 - 7.90 (1H, m), 8.14 (1H, t, J=4.5Hz), 8.25 (1H, d, J=9.0Hz).

制造例 93 - 2 N-（3-甲基丁基）氨基甲酸苯酯

在氯甲酸苯酯（14.8 ml, 0.117 mol）的四氢呋喃（200 ml）溶液中，室温搅拌下加入三乙胺（18.0 ml, 0.129 mol）异戊基胺（15.0 ml, 0.129 mol），搅拌一整夜，将反应液用乙酸乙酯与水进行分层，浓缩有机层，减压干燥，得到目标化合物（14 g, 0.068 mol, 58%）的结晶。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 0.89 (6H, d, J=7.9 Hz), 1.36(2H, q, J=7.9 Hz), 1.55 - 1.69 (1H, m), 3.05 (2H, q, J=7.9 Hz), 7.03 - 7.09 (2H, m), 7.14 - 7.19 (1H, m), 7.31 - 7.38 (2H, m), 7.68 (1H, t, J=4.8 Hz).

实施例 94 N1-（3-甲基丁基）-5-（2-（（4-羟基哌啶子基）羰基）氨基-4-吡啶基）氧-1H-1-吡啶羧酰胺

在实施例 93 中合成的 N-（4-（1-（（3-甲基丁基）氨基）羰基-1H-5-吡啶基）氧-2-吡啶基）氨基甲酸苯酯与 N-（4-（1-（（3-甲基丁基）氨基）羰基-1H-5-吡啶基）氧-2-吡啶基）-N-（苯氧基羰基）氨基甲酸苯酯的混合物(243 mg)中加入 N,N-二甲基甲酰胺(2.5 ml)与 4-羟基哌啶(213 mg, 2.11 mmol)，搅拌 2 小时，将反应液用乙酸乙酯与水进行分层，浓缩有机层，用 NH-硅胶柱色谱（乙酸乙酯：甲醇 = 10: 1）精制，得到目标化合物（150 mg, 0.322 mmol）的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.91 (6H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.18 - 1.30 (2H, m), 1.46 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 1.60 - 1.70 (3H, m), 2.97 (2H, m), 3.25 - 3.35 (2H, m), 3.55 - 3.64 (1H, m), 3.69 - 3.80 (2H, m), 4.63 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=2.3, 5.8\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.16 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 8.26 (1H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 9.08 (1H, s).

实施例 95 N4 - (4 - (1 - ((3 - 甲基丁基)氨基)羰基 - 1H - 5 - 吡啶基)氧 - 2 - 吡啶基) - 4 - 吗啉羧酰胺

在实施例 93 中合成的 N - (4 - (1 - ((3 - 甲基丁基)氨基)羰基 - 1H - 5 - 吡啶基)氧 - 2 - 吡啶基)氨基甲酸苯酯与 N - (4 - (1 - ((3 - 甲基丁基)氨基)羰基 - 1H - 5 - 吡啶基)氧 - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯的混合物 (0.6 g) 中加入 N, N - 二甲基甲酰胺 (5 ml) 与吗啉 (0.163 ml, 1.87 mmol), 搅拌 2 小时, 将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 浓缩有机层, 用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIANH、乙酸乙酯: 甲醇 = 10: 1) 精制, 得到目标化合物 (0.202 g, 0.447 mmol) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.92 (6H, dd, $J=1.7, 7.3\text{Hz}$), 1.47 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 1.58 - 1.70 (1H, m), 3.25 - 3.60 (10H, m), 6.55 - 6.59 (1H, m), 6.65 - 6.70 (1H, m), 7.00 - 7.07 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.37 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.07 (1H, m), 8.17 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 9.18 (1H, s).

实施例 96 N1 - (1 - 乙基丙基) - 5 - (2 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基)哌啶 - 1 - 基)羰基)氨基)吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

在 N1 - (1 - 乙基丙基) - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基)氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺 (1.45g, 4.29 mmol) 中加入四氢呋喃 (20 ml)、三乙胺 (1.73 ml, 12.4 mmol), 在 0℃、搅拌下, 加入氯甲酸苯酯 (1.15 ml, 9.1 mmol), 室温下搅拌 1 小时。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层,

浓缩有机层，放入硅胶柱色谱，得到 N-（4-（1-（（1-乙基丙基）氨基）羰基-1H-5-吡啶基）氧-2-吡啶基）氨基甲酸苯酯与 N-（4-（1-（（1-乙基丙基）氨基）羰基-1H-5-吡啶基）氧-2-吡啶基）-N-（苯氧基羰基）氨基甲酸苯酯的混合物（1.8 g）。取 0.6g 该混合物溶于 N,N-二甲基甲酰胺（5 ml），加入 4-（1-吡咯烷基）哌啶（0.7 g, 4.7 mmol），搅拌 2 小时，将反应液用乙酸乙酯与水进行分层，浓缩有机层，用硅胶柱色谱（富士 SILYSIANH，乙酸乙酯：甲醇 = 10: 1）精制，得到目标化合物（0.202 g, 0.391 mmol）的白色结晶。

MS Spectrum (ESI): 519(M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.90 (6H, t, J=7.5Hz), 1.20-1.30 (3H, m), 1.47-1.80 (9H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.40-2.47 (4H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.88-3.95 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.9Hz), 6.66 (1H, d, J=3.5Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.11 (1H, d, J=2.4Hz), 7.35 (1H, d, J=2.4Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 7.99 (1H, d, J=3.5Hz), 8.06 (1H, d, J=5.9Hz), 8.25 (1H, t, J=8.8 Hz), 9.08 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 96-1 N1-（1-乙基丙基）-5-（2-氨基-4-吡啶基）氧-1H-1-吡啶羧酰胺

在国际公开第 02/32872 号记载的 4-（1H-5-吡啶基氧）-2-吡啶胺（1.85 g, 8.2 mmol, CAS NO.417722-11-3）的 N,N-二甲基甲酰胺（20 ml）溶液中室温搅拌下加入氢化钠（394 mg, 9.84 mmol）。在 30 分钟后用冰水浴冷却，加入 N-（1-乙基丙基）氨基甲酸苯酯（1.87 g, 9.03 mmol），升至室温，搅拌 3 小时。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层，将有机层用水、饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠洗涤，进行浓缩，用硅胶柱色谱（富士 SILYSIANH，己烷：乙酸乙酯 = 3: 1）精制，得到目标化合物（1.95 g, 5.8 mmol, 71 %）的结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.89 (6H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.44 - 1.63 (4H, m), 3.60 - 3.72 (1H, m), 5.73 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 5.80 (2H, s), 6.12 (1H, dd, $J=2.6, 6.0\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J=2.6, 8.6\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.30 (1H, s).

制造例 96 - 2 N - (1 - 乙基丙基) 氨基甲酸苯酯

将 1 - 乙基丙胺 (11.6ml, 100mmol) 溶于四氢呋喃 (400ml), 在室温下加入吡啶 (8.9ml, 110mmol), 进行搅拌。将其用冰冷却, 滴加氯甲酸苯酯 (13.8ml, 110mmol), 然后, 在室温下搅拌 24 小时。在反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯 - 水分层, 将有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 进行减压蒸馏。将得到的结晶用乙醚: 己烷 = 1: 5 洗涤结晶, 得到目标化合物 (22.3g, 147mmol, 59.1%) 的结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.87 (6H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.30 - 1.56 (4H, m), 3.20 - 3.34 (1H, m), 7.03 - 7.08 (2H, m), 7.14 - 7.19 (1H, m), 7.32 - 7.38 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

实施例 97 N1 - (1 - 乙基丙基) - 5 - (2 - ((4 - 羟基吡啶子基) 羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

在实施例 96 中合成的 N - (4 - (1 - ((1 - 乙基丙基) 氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) 氨基甲酸苯酯与 N - (4 - (1 - ((1 - 乙基丙基) 氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯的混合物 (456 mg) 中加入 N, N - 二甲基甲酰胺 (4 ml) 与 4 - 羟基吡啶 (360 mg, 3.56 mmol), 搅拌 2 小时, 将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 浓缩有机层, 用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIANH, 乙酸乙酯: 甲醇 = 10: 1) 精制, 得到目标化合物 (137mg, 0.294mmol) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.90 (6H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.18 - 1.30 (3H, m), 1.45 - 1.70 (6H, m), 2.92 - 3.02 (2H, m), 3.55 - 3.80 (3H, m), 4.63 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 6.53 (1H, m), 6.66 (1H, d,

J=3.5Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.5, 8.8Hz), 7.31 (1H, d, J=2.5Hz), 7.36 (1H, d, J=2.5Hz), 7.78 (1H, d, J=8.8Hz), 7.98 (1H, d, J=3.5Hz), 8.06 (1H, d, J=5.7 Hz), 8.24 (1H, t, J=8.8Hz), 9.08 (1H, s).

实施例 98 N4 - (4 - (1 - ((1 - 乙基丙基) 氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) - 4 - 吗啉羧酰胺

在实施例 96 中合成的 N - (4 - (1 - ((1 - 乙基丙基) 氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) 氨基甲酸苯酯与 N - (4 - (1 - ((1 - 乙基丙基) 氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯的混合物 (0.324 g) 中加入 N, N - 二甲基甲酰胺 (3 ml) 与吗啉 (0.22 ml, 2.5 mmol), 搅拌 2 小时, 将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 浓缩有机层, 用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIANH, 乙酸乙酯: 甲醇 = 10: 1) 精制, 得到目标化合物 (95 mg, 0.21 mmol) 的白色结晶。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 0.91 (6H, t, J= 7.5Hz), 1.45 - 1.65 (4H, m), 3.37 - 3.40 (4H, m), 3.48 - 3.58 (4H, m), 3.62 - 3.72 (1H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.6, 5.8Hz), 6.68 (1H, d, J= 3.5Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.6, 8.8Hz), 7.31 (1H, d, J= 2.6Hz), 7.36 (1H, d, J= 2.6Hz), 7.80 (1H, d, J= 9.1Hz), 8.00 (1H, d, J= 3.5Hz), 8.08 (1H, d, J= 5.8Hz), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 9.18 (1H, s).

实施例 99 N4 - (4 - (1 - ((1 - 戊基) 氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) - 4 - 吗啉羧酰胺

使用 N - (4 - (1 - (1 - 戊基氨基) 羰基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (200 mg, 0.35 mmol)、吗啉 (0.15 ml, 1.7 mmol) 进行与实施例 90 相同的反应, 得到无色结晶状的目标化合物 (131 mg, 0.29 mmol, 84 %).

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 0.88 (3H, t, J=6.0 Hz), 1.31 (4H, m), 1.56 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.35 (4H, m), 3.51 (4H, m), 6.56 (1H, d, J=5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.31 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6 Hz),

8.20 (1H, t, J=5.6 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.18 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 99-1 N-(1-戊基)氨基甲酸苯酯

使用 1-戊胺 (11.6 ml, 100 mmol)、吡啶 (8.9 ml, 110 mmol)、氯甲酸苯酯 (13.8 ml, 110 mmol) 进行与制造例 90-1 相同的反应, 得到淡黄色结晶状的目标化合物 (20.5 g, 99 mmol, 99 %).

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.92 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.36 (4H, m), 1.58 (2H, m), 3.26 (2H, q, J=6.8 Hz), 5.00 (1H, brs), 7.13 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.19 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.35 (2H, t, J=7.6 Hz).

制造例 99-2 N1-(1-戊基)-5-(2-氨基吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺

使国际公开第 02/32872 号记载的 4-(1H-5-吡啶基氧)-2-吡啶胺 (5.0 g, 22 mmol、CAS NO.417722-11-3) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (60 ml), 在室温下加入氢化钠 (1.06 g, 27 mmol), 搅拌 30 分钟。在室温、搅拌下加入 N-正戊基氨基甲酸苯酯 (5.06 g, 24 mmol), 搅拌 30 分钟。在反应溶液中加入水、乙酸乙酯 (用少量的甲醇使不溶物完全溶解) 进行分层, 将有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 进行减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIANH、己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1 ~ 乙酸乙酯 ~ 乙酸乙酯: 甲醇 = 95: 5) 精制。使得到的结晶悬浊在己烷: 乙醇 = 10: 1 中后, 进行过滤, 用己烷洗涤结晶, 经通风干燥得到无色结晶状的目标化合物 (1.55 g, 4.58 mmol, 21 %).

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.87 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.31 (4H, m), 1.56 (2H, m), 3.25 (2H, m), 5.74 (1H, d, J=2.8 Hz), 5.83 (2H, s), 6.12 (1H, dd, J=2.8, 5.8 Hz), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.75 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.17 (1H, t, J=5.4 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.8 Hz).

制造例 99-3 N-(4-((1-戊基)氨基羰基-1H-吡啶-5-基氧))-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯

使用 N1 - (1 - 戊基) - 5 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺 (1.55 g, 4.58 mmol)、三乙胺 (1.43 ml, 10.31 mmol)、吡啶 (0.56 ml, 6.88 mmol)、氯甲酸苯酯 (1.44 ml, 11.45 mmol), 进行与制造例 90 - 3 相同的反应, 得到无色非晶形的目标化合物 (2.39 g, 4.13 mmol, 90.1 %).

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=6.4$ Hz), 1.31 (4H, m), 1.56 (2H, m), 3.27 (2H, m), 6.56 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J=2.4, 5.4$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.16 (4H, d, $J=7.6$ Hz), 7.29 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.43 (5H, m), 7.51 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.21 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.42 (1H, d, $J=5.4$ Hz).

实施例 100 N1 - (1 - 戊基) - 5 - (2 - ((4 - 羟基吡啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用 N - (4 - (1 - (1 - 戊基) 氨基羰基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (200 mg, 0.346 mmol、制造例 99 - 3)、4 - 羟基吡啶 (174 mg, 1.73 mmol), 进行与实施例 90 相同的反应, 得到无色结晶状的目标化合物 (149 mg, 0.320 mmol, 92.6 %).

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.87 (3H, m), 1.15 - 1.40 (6H, m), 1.50 - 1.70 (4H, m), 2.98 (2H, m), 3.36 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.74 (2H, m), 4.64 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 6.53 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.70 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.19 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 9.09 (1H, s).

实施例 101 N1 - (1 - 戊基) - 5 - (2 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 吡啶 - 1 - 基羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用 N - (4 - (1 - (1 - 戊基) 氨基羰基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧) - 2 - 吡啶基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (200 mg, 0.346

mmol、制造例 99-3)、4-(1-吡咯烷基)哌啶 (267 mg, 1.73 mmol), 进行与实施例 90 相同的反应, 得到无色结晶状的目标化合物 (124 mg, 0.239 mmol, 69.2 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.20-1.35 (6H, m), 1.52-1.67 (6H, m), 1.74 (2H, m), 2.08 (1H, m), 2.43 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.23-3.29 (4H, m), 3.92 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 9.2$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.91 (1H, t, $J=3.8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 9.09 (1H, s).

实施例 102 N1-甲基-3-氯-5-(2-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

在室温下将 N-(4-(3-氯-1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯 (160mg)、3-(二乙基氨基)丙胺 (120mg)、N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 搅拌 10 分钟。加入碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取, 使用富士 SILYSIA NH 硅胶进行柱色谱 (乙酸乙酯、随后为乙酸乙酯: 甲醇 = 10: 1), 得到白色固体状的目标化合物 (86mg)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.90 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 1.46-1.56 (2H, m), 2.32-2.46 (6H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 3.08-3.15 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J=5.6, 2.4$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.09 (2H, s), 8.21 (1H, q, $J=4.4$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.04 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 102-1 N1-甲基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-3-氯-1H-吡啶羧酰胺

使国际公开第 02/32872 号记载的 5-((2-氨基-4-吡啶基)氧)-3-氯-1H-1-吡啶 (4.0 g, 15 mmol、CAS NO.417721-98-3) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 ml), 加入氢化钠 (0.68 g, 60 % in

oil)、N-甲基氨基甲酸苯酯(2.6 g、制造例 2-1), 在室温下搅拌 1 小时。将反应溶液用乙酸乙酯-水分层, 将有机层进行减压浓缩。将残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIANH, 己烷: 乙酸乙酯 = 1: 2)精制, 得到无色非晶形的目标化合物 (1.5 g)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.83 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 5.78 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 5.88 (2H, brs), 6.14 (1H, dd, $J=2.0, 5.8$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8.08 (1H, s), 8.19 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

制造例 102-2 N-(4-(3-氯-1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯

将 N1-甲基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-3-氯-1H-1-吡啶羧酰胺(850mg, 制造例 102-1)、三乙胺(0.37ml), 吡啶(320mg), N, N-二甲基甲酰胺(10ml)用冰-食盐冷却下, 滴加氯甲酸苯酯(630mg)。搅拌 20 分钟后加入碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取, 用柱色谱(乙酸乙酯)进行精制。在残渣中加入乙酸乙酯进行析出, 过滤结晶, 得到白色结晶(160mg)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.80 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.10 - 7.25 (4H, m), 7.26 - 7.40 (4H, m), 8.07 (1H, s), 8.18 (2H, m), 8.31 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 10.77 (1H, s).

实施例 103 N1-甲基-3-氯-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

冰冷下搅拌 N1-甲基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-3-氯-1H-1-吡啶羧酰胺(278mg, 制造例 102-1)、三乙胺(0.37ml)、四氢呋喃(5ml), 滴加氯甲酸苯酯(0.33ml), 再搅拌 10 分钟。加入水, 用乙酸乙酯进行萃取, 用柱色谱精制, 得到 373mg 残渣。然后, 取 245mg 溶于 N, N-二甲基甲酰胺(2ml), 加入 4-(1-吡咯烷基)哌啶(345mg), 在室温下搅拌 30 分钟。在反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯进行萃取, 将有机层用水及饱和食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥, 进行减压浓缩。残渣用使用富士 SILYSIA NH 硅胶的柱色谱精

制，得到目标化合物（154mg）。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.19 - 1.30 (2H, m), 1.58 - 1.68 (4H, m), 1.70 - 1.78 (2H, m), 2.03 - 2.13 (1H, m), 2.36 - 2.46 (4H, m), 2.77 - 2.87 (5H, m), 3.88 - 3.97 (2H, m), 6.55 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=9.2, 2.4\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.32 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.10 (1H, s), 8.19 - 8.22 (1H, m), 8.33 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 9.13 (1H, brs).

实施例 104 N1-甲基-3-氯-5-(2-((4-羟基哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

冰冷下搅拌 N1-甲基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-3-氯-1H-1-吡啶羧酰胺（480mg，制造例 102-1）、三乙胺（0.63ml）、四氢呋喃（15ml），滴加氯甲酸苯酯（710mg），再搅拌 10 分钟。加入水，用乙酸乙酯进行萃取，用柱色谱（己烷：乙酸乙酯 = 1: 1）精制。得到的残渣用 N,N-二甲基甲酰胺（5ml）溶解，加入 4-羟基哌啶（450mg），在室温下搅拌一夜。在反应液中加入水，用乙酸乙酯进行萃取，用富士 SILYSIA NH 硅胶进行柱色谱（乙酸乙酯：甲醇 = 40: 1）精制，得到目标化合物的无色粉末（78mg）。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.20 - 1.30 (2H, m), 1.61 - 1.79 (2H, m), 2.82 (3H, d, $J= 4.4\text{Hz}$), 2.94 - 3.03 (2H, m), 3.56 - 3.63 (1H, m), 3.70 - 3.78 (2H, m), 4.64 (1H, d, $J= 4.0\text{Hz}$), 6.55 (1H, dd, $J= 5.6, 2.4\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J= 8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J= 2.4\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J= 2.4\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J= 5.6\text{Hz}$), 8.09 (1H, s), 8.21 (1H, q, $J= 4.4\text{Hz}$), 8.32 (1H, d, $J= 8.8\text{Hz}$), 9.13 (1H, s).

实施例 105 N1-甲基-3-氯-5-(2-(((3-(4-羟基哌啶子基)丙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 1-(3-氨基丙基)-4-羟基哌啶、与实施例 103 同样地得到目标产物的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum(DMSO - d_6) δ (ppm): 1.25 - 1.38 (2H, m),

1.48 – 1.58 (2H, m), 1.62 – 1.70 (2H, m), 1.86 – 1.97 (2H, m), 2.18 – 2.25 (2H, m), 2.60 – 2.68 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=3.6Hz), 3.02 – 3.13 (2H, m), 3.34 – 3.42 (1H, m), 4.49 (1H, d, J=4.0Hz), 6.52 (1H, dd, J=6.0, 2.4Hz), 6.84 – 6.86 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4Hz), 8.01 – 8.05 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.19 – 8.24 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=8.8Hz), 9.04 (1H, brs).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 105-1 2-(3-(4-羟基哌啶子基)丙基)异二氢吲哚-1,3-二酮

将 N-(3-溴代丙基)苯二酰亚胺(26.8g)、4-羟基哌啶(15.0g)、碳酸钾(27.6g)加入至 N,N-二甲基甲酰胺,在室温下搅拌一夜。在反应溶液中加入水,用乙酸乙酯进行萃取,将有机层用水及饱和食盐水洗涤后,用硫酸钠干燥,进行减压浓缩得到目标化合物(13.9g)。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40 – 2.05 (6H, m), 2.10 – 2.60 (4H, m), 2.70 – 2.90 (2H, m), 3.60 – 3.85 (3H, m), 7.70 – 7.75 (2H, m), 7.82 – 7.87 (2H, m).

制造例 105-2 N-(3-(4-羟基哌啶子基)丙基)氨基甲酸苄基酯

在 2-(3-(4-羟基哌啶子基)丙基)异二氢吲哚-1,3-二酮(4.5g)中加入乙醇(100ml)与水合肼(1.5g),加热回流 2.5 小时,过滤生成的结晶。在该滤液中加入 N-甲基吗啉(2.5ml)、N-(苄氧基羰基氧)琥珀酰亚胺(5.2g),在室温下搅拌一夜。在反应溶液中加入碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取,将有机层用水及饱和食盐水洗涤后,用硫酸钠干燥,进行减压浓缩。用硅胶柱色谱精制,得到目标化合物(2.96g)。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.52 – 2.10 (6H, m), 2.10 – 2.60 (4H, m), 2.78 – 2.90 (2H, m), 3.24 – 3.33 (2H, m), 3.53 – 3.86 (1H, m), 5.09 (2H, s), 5.88 – 5.96 (1H, m), 7.28 – 7.38 (5H, m).

制造例 105-3 1-(3-氨基丙基)-4-羟基哌啶

在 N - (3 - (4 - 羟基哌啶子基) 丙基) 氨基甲酸苄基酯 (2.96g) 中加入乙醇 (200ml) 与钨碳 (2.5g) , 在氢气气氛下剧烈搅拌一夜。过滤钨碳, 浓缩该滤液, 得到目标化合物 (1.5g) 。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.25 - 1.38 (2H, m), 1.41 - 1.49 (2H, m), 1.61 - 1.69 (2H, m), 1.84 - 1.95 (2H, m), 2.18 - 2.25 (2H, m), 2.49 - 2.57 (2H, m), 2.58 - 2.69 (2H, m), 3.30 - 3.42 (1H, m).

实施例 106 N1 - 甲基 - 3 - 氯 - 5 - (2 - ((4 - (2 - 羟基乙基) 哌嗪 - 1 - 基) 羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用 4 - (2 - 羟基乙基) 哌嗪与实施例 104 同样地得到目标化合物。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.30 - 2.48 (6H, m), 2.82 (3H, d, J = 4.4Hz), 3.30 - 3.40 (4H, m), 3.46 (2H, q, J = 5.6Hz), 4.38 (1H, t, J = 5.6Hz), 6.57 (1H, dd, J = 5.6, 2.4Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.8, 2.4Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.07 - 8.13 (2H, m), 8.21 (1H, q, J = 4.4Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.8Hz), 9.15 (1H, s).

实施例 107 N4 - (4 - (3 - 氯 - 1 - (甲基氨基) 羰基 - 1H - 5 - 吡啶基) 氧 - 2 - 吡啶基) - 4 - 吗啉羧酰胺

使用吗啉与实施例 104 同样地得到目标产物。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.82 (3H, d, J = 4.4Hz), 3.33 - 3.40 (4H, m), 3.49 - 3.56 (4H, m), 6.58 (1H, dd, J = 5.6, 2.4Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.8, 2.4Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.06 - 8.13 (2H, m), 8.21 (1H, q, J = 4.4Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.8Hz), 9.22 (1H, s).

实施例 108 N1 - 甲基 - 3 - 氯 - 5 - (2 - ((4 - 乙基哌嗪 - 1 - 基) 羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用 N - 乙基哌嗪、与实施例 103 同样地得到目标化合物。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.96 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.24 - 2.32 (6H, m), 2.82 (3H, d, J = 4.0Hz), 3.34 - 3.39 (4H, m), 6.57 (1H,

dd, J=6.0, 2.4Hz), 7.17 (1H, dd, J=9.2, 2.4Hz), 7.27 (1H, d, J=2.4Hz), 7.32 (1H, d, J=2.4Hz), 8.07 – 8.10 (2H, m), 8.18 – 8.25 (1H, m), 8.33 (1H, d, J=9.2Hz), 9.17 (1H, brs).

实施例 109 N1 - 乙基 - 3 - 氯 - 5 - (2 - ((4 - 羟基哌啶子基) 羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用 N1 - 乙基 - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 3 - 氯 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺, 与实施例 104 同样地得到无色非晶形的目标化合物。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.15 (2H, m), 1.61 (3H, t, J= 7.2Hz), 1.60 – 1.70 (2H, m), 2.94 – 3.02 (2H, m), 3.26 – 3.36 (2H, m), 3.56 – 3.63 (1H, m), 3.70 – 3.78 (2H, m), 4.64 (1H, d, J= 4.4Hz), 6.55 (1H, dd, J= 5.6, 2.4Hz), 7.16 (1H, dd, J= 8.8, 2.4Hz), 7.27 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.32 (1H, d, J= 2.4Hz), 8.08 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.13 (1H, s), 8.22 – 8.27 (1H, m), 8.32 (1H, d, J= 8.8Hz), 9.12 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 109 - 1 N1 - 乙基 - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 3 - 氯 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

室温下, 在国际公开第 02/32872 号记载的 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 3 - 氯 - 1H - 1 - 吡啶 (1.35g、CAS NO.417721 - 98 - 3)、氯化钠 (210mg)、N, N - 二甲基甲酰胺 (30ml) 的溶液中加入 N - 乙基氨基甲酸苯酯, 搅拌 1 小时。在反应溶液中加入氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯进行萃取, 用富士 SILYSIA NH 硅胶进行柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯 = 1: 2) 精制, 得到无色油状的目标化合物 (1.07g)。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.15 (3H, t, J= 7.2Hz), 3.25 – 3.35 (2H, m), 5.76 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.87 (2H, s), 6.14 (1H, dd, J= 5.6, 2.4Hz), 7.13 (1H, dd, J= 8.8, 2.4Hz), 7.23 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.77 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.11 (1H, s), 8.20 – 8.25 (1H, m), 8.31 (1H, d, J= 8.8Hz).

实施例 110 N1 - 乙基 - 3 - 氯 - 5 - (2 - ((3 - (4 - 羟基哌啶子基) 丙基) 氨基) 羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶

羧酰胺

使用 N1-乙基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-3-氯-1H-1-吡啶羧酰胺与 1-(3-氨基丙基)-4-羟基哌啶, 与实施例 103 同样地得到目标产物的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.16 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.26-1.38 (2H, m), 1.48-1.57 (2H, m), 1.63-1.70 (2H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 3.05-3.13 (2H, m), 3.26-3.34 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 4.49 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=6.0, 2.4\text{Hz}$), 6.84-6.86 (1H, m), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.98-8.05 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.22-8.28 (1H, m), 8.33 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.03 (1H, brs).

实施例 111 N1-乙基-3-氯-5-(2-((3-(二乙基氨基)丙基)氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-乙基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-3-氯-1H-1-吡啶羧酰胺与 3-(二乙基氨基)丙胺, 与实施例 104 同样地得到目标化合物。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.90 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.16 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.46-1.54 (2H, m), 2.33-2.44 (6H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 3.26-3.34 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J=5.6, 2.4\text{Hz}$), 6.83 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.04-8.13 (1H, brs), 8.14 (1H, s), 8.23-8.27 (1H, m), 8.33 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.04 (1H, s).

实施例 112 N1, 3-二甲基-5-(2-((4-羟基哌啶子基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1, 3-二甲基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺, 与实施例 104 同样地得到无色非晶形的目标化合物。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.17-1.30 (2H, m), 1.61-1.70 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.80 (3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.94-3.03 (2H, m), 3.56-3.64 (1H, m), 3.70-3.78 (2H, m), 4.64 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$),

6.52 (1H, dd, J= 5.6, 2.4Hz), 7.02 (1H, dd, J= 8.8, 2.4Hz), 7.29 - 7.33 (2H, m), 7.66 (1H, s), 8.00 (1H, q, J= 4.0Hz), 8.05 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.25 (1H, d, J= 8.8Hz), 9.08 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 112-1 4-(3-甲基-1H-5-吲哚基)氧-2-吡啶胺

在 160℃下将 5-羟基-3-甲基吲哚 (4.7g)、2-氨基-4-氯吡啶 (4.1g)、氯化钠 (1.3g)、二甲亚砜 (40ml) 搅拌 15 小时。加入水, 用乙酸乙酯进行萃取, 用硅胶色谱 (乙酸乙酯接下来乙酸乙酯: 甲醇 = 20: 1) 精制。减压蒸馏除去溶剂, 得到褐色固体状的目标化合物 (1.6g)。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 5.70 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.77 (2H, s), 6.10 (1H, dd, J= 5.6, 2.4Hz), 6.80 (1H, dd, J= 8.8, 2.4Hz), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.35 (1H, d, J= 8.8Hz), 7.72 (1H, d, J= 5.6Hz), 10.83 (1H, s).

制造例 112-2 N1, 3-二甲基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吲哚羧酰胺

室温下, 在 4-(3-甲基-1H-5-吲哚基)氧-2-吡啶胺 (500mg)、氯化钠 (93mg)、N, N-二甲基甲酰胺 (5ml) 的溶液中加入 N-甲基氨基甲酸苯酯 (制造例 2-1) 350mg, 搅拌 2 小时 45 分钟。在反应溶液中加入水, 用乙酸乙酯进行萃取, 用 NH 硅胶柱色谱 (富士 SILYSIA, 己烷: 乙酸乙酯 = 1: 2 接下来乙酸乙酯) 精制, 得到淡黄色非晶形的目标化合物 (365mg)。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.19 (3H, s), 2.80 (3H, d, J= 4.0Hz), 5.73 (1H, d, J= 2.4Hz), 5.83 (2H, s), 6.12 (1H, dd, J= 5.6, 2.4Hz), 7.00 (1H, dd, J= 8.8, 2.4Hz), 7.27 (1H, d, J= 2.4Hz), 7.64 (1H, s), 7.75 (1H, d, J= 5.6Hz), 7.98 (1H, q, J= 4.0Hz), 8.24 (1H, d, J= 8.8Hz).

实施例 113 N1, 3-二甲基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶子基)羧基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吲哚羧酰胺

使用 N1, 3-二甲基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-

吡啶羧酰胺与 4-(1-吡咯烷基)哌啶, 与实施例 104 同样地得到无色非晶形的目标化合物。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.17 - 1.79 (2H, m), 1.60 - 1.67 (4H, m), 1.70 - 1.79 (2H, m), 2.03 - 2.13 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.40 - 2.57 (4H, m), 2.77 - 2.86 (5H, m), 3.88 - 3.96 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J = 5.6, 2.4Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.8, 2.4Hz), 7.28 - 7.85 (2H, m), 7.66 (1H, s), 8.00 (1H, q, J = 4.0Hz), 8.05 (1H, d, J = 5.6Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.8Hz), 9.08 (1H, s).

实施例 114 N1-环丙基-5-(2-((4-羟基哌啶子基)羧基)氨基-4-吡啶基)氧-3-甲基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-环丙基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-3-甲基-1H-1-吡啶羧酰胺, 与实施例 104 同样地得到无色非晶形的目标化合物。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.56 - 0.60 (2H, m), 2.67 - 2.73 (2H, m), 1.19 - 1.29 (2H, m), 1.61 - 1.70 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.72 - 2.78 (1H, m), 2.94 - 3.03 (2H, m), 3.56 - 3.63 (1H, m), 3.70 - 3.77 (2H, m), 4.64 (1H, d, J = 4.0Hz), 6.51 (1H, dd, J = 5.6, 2.4Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.8, 2.4Hz), 7.28 - 7.32 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 5.6Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.8Hz), 9.08 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 114-1 N1-环丙基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-3-甲基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N-环丙基氨基甲酸苯酯与制造例 112-2 同样地得到无色非晶形的目标化合物。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.55 - 0.60 (2H, m), 0.68 - 0.73 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.70 - 2.79 (1H, m), 5.73 (1H, d, J = 2.4Hz), 5.83 (2H, s), 6.12 (1H, dd, J = 5.6, 2.4Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.4Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.63 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 5.6Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.8Hz).

实施例 115 N1-环丙基-5-(2-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-3-甲基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-环丙基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-3-甲基-1H-1-吡啶羧酰胺与 1-(2-羟基乙基)哌嗪, 与实施例 104 同样地得到无色非晶形的目标化合物。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.57-0.60 (2H, m), 0.67-0.74 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.30-2.37 (6H, m), 2.70-2.78 (1H, m), 3.30-3.38 (4H, m), 3.46 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 4.38 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=5.6, 2.4\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.28-7.32 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.10 (1H, s).

实施例 116 N1-甲基-5-(2-(甲基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (52mg, 0.1mmol) 与 40% 甲胺-甲醇溶液、采用与实施例 5 相同的方法, 得到目标化合物 (19.5mg, 0.058mmol, 58%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.64 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 2.83 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.95 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.07 (1H, s).

实施例 117 N1-甲基-5-(2-(乙基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (52mg, 0.1mmol) 与 2.0M 乙胺-四氢呋喃溶液, 采用与实施例 5 相同的方法, 得到目标化合物 (15.0mg, 0.042mmol, 42%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.02 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.83 (3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 3.10 (2H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.17 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.99 (1H, s).

实施例 118 N1-甲基-5-(2-((环丙基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (52mg, 0.1mmol) 与环丙胺, 采用与实施例 5 相同的方法, 得到目标化合物 (22.0mg, 0.060mmol, 60%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.58 - 0.62 (2H, m), 0.71 - 0.79 (2H, m), 2.70 (1H, m), 3.07 (3H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 5.64 (1H, m), 6.26 (1H, m), 6.41 (1H, m), 6.58 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.20 - 7.30 (2H, m), 7.42 - 7.53 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

实施例 119 N1-甲基-5-(2-((二乙基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (52mg, 0.1mmol) 与二乙胺, 采用与实施例 5 相同的方法, 得到目标化合物 (24.7mg, 0.065mmol, 65%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.01 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.82 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 3.20 - 3.50 (4H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.59 (1H, s).

实施例 120 N1-甲基-5-(2-((1-丙基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (52mg, 0.1mmol) 与 1-丙胺, 采用与实施例 5 相同的方法, 得到目标化合物 (28.0mg, 0.076mmol, 76%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.83 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.40 (2H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 3.04 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.86 (1H, s), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.01-8.03 (2H, m), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.00 (1H, s).

实施例 121 N1-甲基-5-(2-((2-丙基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (52mg, 0.1mmol) 与 2-丙胺, 采用与实施例 5 相同的方法, 得到目标化合物 (20.7mg, 0.056mmol, 56%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.06 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.83 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 3.74 (1H, m), 6.49 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.81 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.16 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.90 (1H, s).

实施例 122 N1-甲基-5-(2-((环戊基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (52mg, 0.1mmol) 与环戊胺, 采用用实施例 5 相同的方法, 得到目标化合物 (30.7mg, 0.078mmol, 78%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.10-1.90 (8H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 3.89 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H,

d, J=2.4Hz), 7.87 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=3.6Hz), 8.00 (1H, d, J=5.6Hz), 8.15 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.89 (1H, s).

实施例 123 N1-甲基-5-(2-((环己基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (52mg, 0.1mmol) 与环己胺, 采用与实施例 5 相同的方法, 得到目标化合物 (32.5mg, 0.080mmol, 80%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.00 - 2.00 (8H, m), 2.83 (3H, d, J=4.4Hz), 3.40 - 3.60 (2H, m), 3.75 (1H, m), 6.11 (1H, s), 6.43 (1H, m), 6.60 (1H, d, J=3.6Hz), 6.95 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.20 - 7.30 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=3.6Hz), 7.95 (1H, d, J=5.6Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8Hz), 9.20 (1H, m).

实施例 124 N1-甲基-5-(2-((2-丙烯基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (52mg, 0.1mmol) 与烯丙基胺, 采用与实施例 5 相同的方法, 得到目标化合物 (18.5mg, 0.051mmol, 51%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 3.75 (2H, m), 5.06 (1H, dd, J=1.6, 10.4Hz), 5.14 (1H, dd, J=1.6, 17.2Hz), 5.87 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 6.87 (1H, d, J=2.4Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4Hz), 7.89 (1H, d, J=3.6Hz), 8.05 (1H, d, J=5.6Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=8.8Hz), 9.13 (1H, s).

实施例 125 N1-甲基-5-(2-((2-丙炔基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯

(52mg, 0.1mmol) 与炔丙基胺, 采用与实施例 5 相同的方法, 得到目标化合物 (16.8 mg, 0.046mmol, 46%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.85 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 3.12 (1H, m), 3.92 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.18 (1H, m), 8.29 - 8.31 (2H, m), 9.21 (1H, s).

实施例 126 N1-甲基-5-(2-((苄基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (52mg, 0.1mmol) 与苄基胺, 采用与实施例 5 相同的方法, 得到目标化合物 (26.1mg, 0.063mmol, 63%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.85 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.34 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.20 - 7.35 (5H, m), 7.39 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.17 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.51 (1H, m), 9.17 (1H, s).

实施例 127 N1-甲基-5-(2-((糠基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (52mg, 0.1mmol) 与糠基胺, 采用与实施例 5 相同的方法, 得到目标化合物 (9.1mg, 0.022mmol, 22%) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.85 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.32 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 6.24 (1H, s), 6.38 (1H, s), 6.54 (1H, m), 6.69 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.90 (1H, s), 7.06 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.18 (1H, m), 8.31 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.38 (1H, m), 9.15 (1H, s).

实施例 128 N1-甲基-5-(2-((噻吩-2-基甲基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (52mg, 0.1mmol) 与 2-噻吩甲胺, 采用与实施例 5 相同的方法, 得到目标化合物 (22.6mg, 0.054mmol, 54%) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.85 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.50 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.88-6.98 (3H, m), 7.06 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.35-7.39 (2H, m), 7.89 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.18 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.55 (1H, m), 9.18 (1H, s).

实施例 129 N1-乙基-5-(2-((乙基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 27-2 中合成的 N-(4-(1-(乙基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯 (42mg, 0.1mmol) 与 2.0M 乙胺-四氢呋喃溶液, 采用与实施例 27 相同的方法, 得到目标化合物 (23.1mg, 0.063mmol, 63%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.04 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.18 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.12 (2H, m), 3.31 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.97 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.23 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.01 (1H, s).

实施例 130 N1-乙基-5-(2-((二乙基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 27-2 中合成的 N-(4-(1-(乙基氨基)羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯 (42mg, 0.1mmol) 与二乙胺, 使用与实施例 27 相同的方法, 得到目标化合物 (25.8mg, 0.065mmol, 65%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.03 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$),

1.19 (3H, t, J=7.2Hz), 3.20 – 3.40 (6H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.69 (1H, d, J=3.6Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.38 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.92 (1H, d, J=3.6Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 8.23 (1H, m), 8.30 (1H, d, J=8.8Hz), 8.62 (1H, s).

实施例 131 N1 - 二甲基 - 5 - (2 - ((甲基氨基) 羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用 N1 - 二甲基 - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺 (42mg, 0.14mmol) 与 40% 甲胺 - 甲醇溶液, 采用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (17.5mg, 0.05mmol, 35%) 的白色粉末。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.67 (3H, d, J=4.4Hz), 3.05 (6H, s), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.83 (1H, d, J=2.4Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.40 (1H, d, J=2.4Hz), 7.68 – 7.71 (2H, m), 8.00 – 8.05 (2H, m), 9.10 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 131 - 1 N, N - 二甲基氨基甲酸苯酯

使用 2.0M 二甲胺 - 四氢呋喃溶液 (50ml, 0.1mol) 与氯甲酸苯酯 (13.8ml, 0.11mol)、吡啶 (8.9ml, 0.11mol), 采用与制造例 2 - 1 相同的方法, 得到无色油状的目标化合物 (6.27g, 0.038mol, 38%)。

^1H - NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.02 (3H, s), 3.11 (3H, s), 7.09 – 7.39 (5H, m).

制造例 131 - 2 N1 - 二甲基 - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用 4 - (1H - 5 - 吡啶基氧) - 2 - 吡啶胺 (225mg, 1.0mmol) 与 N, N - 二甲基氨基甲酸苯酯, 采用与制造例 1 - 3 相同的方法, 得到目标化合物 (128mg, 0.43mmol, 43%) 的白色结晶。

^1H - NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.13 (6H, s), 4.36 (2H, brs), 5.92 (1H, d, J=2.4Hz), 6.31 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.59 (1H, d, J=3.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.30 (1H, d, J=2.4Hz), 7.37 (1H, d, J=3.6Hz),

7.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.91 (1H, d, J=5.6Hz).

实施例 132 N1-二甲基-5-(2-((乙基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-二甲基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺 (42mg, 0.14mmol) 与 2.0M 乙胺-四氢呋喃溶液, 采用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (21.4mg, 0.058mmol, 41%) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 3.05 (6H, s), 3.13 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.67 (1H, d, J=3.6Hz), 6.87 (1H, d, J=2.4Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.40 (1H, d, J=2.4Hz), 7.68-7.71 (2H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 9.02 (1H, s).

实施例 133 N1-二甲基-5-(2-((二甲基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-二甲基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺 (42mg, 0.14mmol) 与 2.0M 二甲胺-四氢呋喃溶液, 采用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (15.1mg, 0.041mmol, 29%) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.85 (6H, s), 3.03 (6H, s), 6.54 (1H, d, J=5.6Hz), 6.65 (1H, d, J=3.6Hz), 7.02 (1H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.50 (2H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 8.81 (1H, s).

实施例 134 N1-苄基-5-(2-((甲基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-苄基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺 (45mg, 0.13mmol) 与 40% 甲胺-甲醇溶液, 采用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (12.5mg, 0.030mmol, 24%) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.66 (3H, d, J=4.4Hz), 4.51 (2H, d, J=5.6Hz), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.72 (1H, d, J=3.6Hz),

6.84 (1H, d, J=2.4Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.20 – 7.44 (6H, m), 7.96 (1H, m), 8.00 – 8.05 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=8.8Hz), 8.83 (1H, t, J=5.6Hz), 9.09 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 134 - 1 N1 - 苄基 - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用 4 - (1H - 5 - 吡啶基氧) - 2 - 吡啶胺 (225mg, 1.0mmol) 与 N - 苄基氨基甲酸苯酯, 采用与制造例 1 - 3 相同的方法, 得到目标化合物 (45mg, 0.13mmol, 13%) 的白色粉末。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.38 (2H, brs), 4.68 (2H, d, J=4.0Hz), 5.82 (1H, m), 5.92 (1H, m), 6.30 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=3.6Hz), 7.07 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.26 – 7.47 (7H, m), 7.91 (1H, d, J=5.6Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz).

实施例 135 5 - (2 - ((甲基氨基) 羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶 - 1 - 羧酸 吡咯烷 - 1 - 基酰胺

使用 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶 - 1 - 羧酸 吡咯烷 - 1 - 基酰胺 (67mg, 0.21mmol) 与 40% 甲胺 - 甲醇溶液, 采用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (21.1mg, 0.056mmol, 27%) 的白色粉末。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.80 – 2.00 (4H, m), 2.67 (3H, d, J=4.4Hz), 3.40 – 3.60 (4H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.66 (1H, d, J=3.6Hz), 6.85 (1H, d, J=2.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4Hz), 7.80 (1H, d, J=3.6Hz), 7.83 (1H, d, J=8.8Hz), 8.00 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 9.10 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 135 - 1 吡咯烷 - 1 - 基羧酸苯酯

使用吡咯烷 (8.3ml, 0.1mol) 与氯甲酸苯酯 (13.8ml, 0.11mol)、吡啶 (8.9ml, 0.11mol), 采用与制造例 2 - 1 相同的方法, 得到目标化合物 (2.68g, 0.014mol, 14%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.90 – 1.99 (4H, m), 3.46 – 3.59 (4H, m), 7.20 – 7.37 (5H, m).

制造例 135 – 2 5 – (2 – 氨基 – 4 – 吡啶基) 氧 – 1H – 1 – 吡啶 – 1 – 羧酸 吡咯烷 – 1 – 基酰胺

使用 4 – (1H – 5 – 吡啶基氧) – 2 – 吡啶胺 (170mg, 0.76mmol) 与吡咯烷 – 1 – 基羧酸苯酯, 采用与制造例 1 – 3 相同的方法, 得到目标化合物 (146mg, 0.45mmol, 60%) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.96 – 2.02 (4H, m), 3.60 – 3.67 (4H, m), 4.35 (2H, brs), 5.91 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

实施例 136 5 – (2 – ((吡咯烷 – 1 – 基氨基) 羰基) 氨基 – 4 – 吡啶基) 氧 – 1H – 1 – 吡啶 – 1 – 羧酸 吡咯烷 – 1 – 基酰胺

使用 5 – (2 – 氨基 – 4 – 吡啶基) 氧 – 1H – 1 – 吡啶 – 1 – 羧酸 吡咯烷 – 1 – 基酰胺 (52mg, 0.16mmol) 与吡咯烷、采用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (6.2mg, 0.015mmol, 9.2%) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO} - d_6$) δ (ppm): 1.70 – 1.90 (8H, m), 3.20 – 3.40 (4H, m), 3.50 – 3.70 (4H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 5.6\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.61 (1H, s).

实施例 137 N1 – (2 – 丙炔基) – 5 – (2 – ((乙基氨基) 羰基) 氨基 – 4 – 吡啶基) 氧 – 1H – 1 – 吡啶羧酰胺

使用 N1 – (2 – 丙炔基) – 5 – (2 – 氨基 – 4 – 吡啶基) 氧 – 1H – 1 – 吡啶羧酰胺 (54mg, 0.18mmol) 与 2.0M 乙胺 – 四氢呋喃溶液, 使用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (16.5mg, 0.044mmol, 25%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO} - d_6$) δ (ppm): 1.04 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$),

3.12 (2H, m), 3.23 (1H, m), 4.10 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.53 (1H, d, J=3.6Hz), 6.88 (1H, d, J=2.4Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.40 (1H, d, J=2.4Hz), 7.92 (1H, d, J=3.6Hz), 8.00 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 8.31 (1H, d, J=8.8Hz), 8.73 (1H, m), 9.02 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 137-1 N-(2-丙炔基)氨基甲酸苯酯

使用 2-丙炔基胺 (3.43ml, 0.05mol) 与氯甲酸苯酯 (6.9ml, 0.055mol)、吡啶 (4.45ml, 0.055mol), 采用与制造例 2-1 相同的方法, 得到目标化合物 (7.64g, 0.044mol, 87%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.30 (1H, t, J=2.8Hz), 4.05 - 4.15 (2H, m), 5.22 (1H, brs), 7.10 - 7.40 (5H, m).

制造例 137-2 N1-(2-丙炔基)-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 4-(1H-5-吡啶基氧)-2-吡啶胺 (450mg, 2.0mmol) 与 N-(2-丙炔基)氨基甲酸苯酯, 使用与制造例 1-3 相同的方法, 得到目标化合物 (169mg, 0.55mmol, 28%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.35 (1H, m), 4.20 - 4.40 (4H, m), 5.72 (1H, brs), 5.92 (1H, d, J=2.4Hz), 6.30 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.63 (1H, d, J=3.6Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.30 (1H, d, J=2.4Hz), 7.46 (1H, d, J=3.6Hz), 7.92 (1H, d, J=5.6Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8Hz).

实施例 138 N1-(2-丙炔基)-5-(2-((二乙基氨基)羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-(2-丙炔基)-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺 (54mg, 0.18mmol) 与 N,N-二乙胺, 使用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (27.9mg, 0.069mmol, 39%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.03 (6H, t, J=7.2Hz), 3.23 (1H, m), 3.25 - 3.40 (4H, m), 4.01 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.72 (1H, d, J=3.6Hz), 7.08 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.39 (1H, d,

J=2.4Hz), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.92 (1H, d, J=3.6Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 8.31 (1H, d, J=8.8Hz), 8.63 (1H, s), 8.73 (1H, m).

实施例 139 N1 - (2 - 丙炔基) - 5 - (2 - ((吡咯烷 - 1 - 基)羰基)氨基 - 4 - 吡啶基)氧 - 1H - 1 - 吲哚羧酰胺

使用 N1 - (2 - 丙炔基) - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基)氧 - 1H - 1 - 吲哚羧酰胺 (54mg, 0.18mmol) 与吡咯烷, 使用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (25.1mg, 0.062mmol, 35%) 的白色结晶。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.70 - 1.90 (4H, m), 3.22 (1H, m), 3.25 - 3.40 (4H, m), 4.10 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 5.6Hz), 6.71 (1H, d, J=3.6Hz), 7.07 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4Hz), 7.44 (1H, d, J=2.4Hz), 7.92 (1H, d, J=5.6Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6Hz), 8.30 (1H, d, J=8.8Hz), 8.62 (1H, s), 8.72 (1H, m).

实施例 140 N1 - 甲基 - 5 - (6 - ((吗啉 - 4 - 基)羰基)氨基嘧啶 - 4 - 基)氨基 - 1H - 1 - 吲哚羧酰胺

使用 N1 - 甲基 - 5 - (6 - 氨基嘧啶 - 4 - 基)氨基 - 1H - 1 - 吲哚羧酰胺 (73mg, 0.26mmol) 与吗啉, 采用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (12.5mg, 0.032mmol, 12%) 的淡黄色粉末。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 2.83 (3H, d, J=3.6Hz), 3.43 - 3.45 (4H, m), 3.55 - 3.58 (4H, m), 6.63 (1H, d, J=3.6Hz), 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, d, J=3.6Hz), 7.90 (1H, s), 8.05 (1H, m), 8.14 (1H, d, J=8.8Hz), 8.29 (1H, s), 9.21 (1H, s), 9.34 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 140 - 1 6 - 氯 - 4 - (1H - 5 - 吲哚基氨基)嘧啶

使 4,6 - 二氯嘧啶 (5.89g, 40mmol)、5 - 氨基吲哚 (6.27g, 47mmol)、N, N - 二异丙基乙胺 (20.6ml, 0.12mol) 溶于 N - 甲基吡咯烷酮 (80ml), 在 50℃ 下搅拌 2.5 小时。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 将水层用乙酸乙酯再次萃取后, 将合并的有机层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。将溶剂在减压下蒸馏除去, 在残渣中加入少量的乙酸乙酯, 使其结晶, 将结晶过滤后, 用乙醚洗涤, 经通风干

燥得到目标化合物 (3.70g, 15mmol, 38%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.42 (1H, m), 6.62 (1H, brs), 7.11 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.35 – 7.40 (2H, m), 7.72 (1H, brs), 8.38 (1H, s), 9.68 (1H, s), 11.11 (1H, s).

制造例 140-2 6-氨基-4-(1H-5-吡啶基氨基)嘧啶

在 6-氯-4-(1H-5-吡啶基氨基)嘧啶 (2.455g, 10mmol) 中加入 7N 氨水-甲醇溶液 (60ml), 在密封管中, 在 130℃ 下加热 90 小时。减压蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱 (洗脱液; 乙酸乙酯: 四氢呋喃 = 1: 1) 精制, 加入乙醚使其结晶, 将结晶过滤后, 用乙醚洗涤, 经通风干燥得到目标化合物 (1.563g, 6.9mmol, 69%) 的淡褐色结晶。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.50 (2H, brs), 5.66 (1H, m), 6.55 (1H, m), 6.68 (1H, brs), 7.07 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.25 – 7.28 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.19 (1H, s), 8.29 (1H, brs).

制造例 140-3 N1-甲基-5-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 6-氨基-4-(1H-5-吡啶基氨基)嘧啶 (450.5mg, 2.0mmol) 与 N-甲基氨基甲酸苯酯, 采用与制造例 2-3 相同的方法得到目标化合物 (295mg, 1.05mmol, 52%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.09 (3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 4.56 (2H, brs), 5.52 (1H, m), 5.73 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.66 (1H, brs), 7.19 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.21 (1H, s).

实施例 141 N1-甲基-5-(6-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-甲基-5-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (73mg, 0.26mmol) 与 4-(吡咯烷-1-基)哌啶, 采用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (20.6mg, 0.045mmol, 17%)

的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.20 - 1.36 (2H, m), 1.60 - 1.70 (4H, m), 1.70 - 1.85 (2H, m), 2.40 - 2.60 (5H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.95 - 4.05 (2H, m), 6.63 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.05 (1H, m), 8.14 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.28 (1H, s), 9.14 (1H, s), 9.31 (1H, s).

实施例 142 N1-乙基-5-(6-((乙基氨基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使氢化钠(69mg, 1.73mmol)悬浊在N,N-二甲基甲酰胺(3ml), 在氮气气流中, 在室温下加入6-氨基-4-(1H-5-吡啶基氨基)嘧啶(311mg, 1.38mmol), 搅拌30分钟后, 加入N-乙基氨基甲酸苯酯(286mg, 1.73mmol), 搅拌一夜。将反应液用乙酸乙酯-四氢呋喃(1:1)溶液与饱和碳酸氢钠水溶液分层, 将有机层用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂后残渣用硅胶柱色谱(洗脱液; 乙酸乙酯: 四氢呋喃=1:1)精制, 将洗脱成分浓缩后, 使结晶从乙酸乙酯中析出, 进行过滤, 经通风干燥得到目标化合物(14.3mg, 0.039mmol, 2.8%)的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.07 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.18 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.11 - 3.40 (4H, m), 6.64 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.87 (1H, s), 7.29 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.62 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.09 - 8.17 (2H, m), 8.27 (1H, s), 9.06 (1H, s), 9.35 (1H, s).

接下来, 将上述色谱中得到的洗脱成分浓缩, 再用硅胶柱色谱(洗脱液; 乙酸乙酯: 甲醇=95:5)精制, 浓缩洗脱成分后, 使结晶从乙酸乙酯中析出, 进行过滤, 经通风干燥得到N1-乙基-5-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺(210mg, 0.71mmol, 51%)的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.18 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.20 - 3.40 (2H, m), 5.72 (1H, m), 6.24 (2H, brs), 6.61 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$),

7.21 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.76 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, s), 8.07 – 8.14 (2H, m), 8.74 (1H, s).

实施例 143 N1-乙基-5-(6-((二乙基氨基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-乙基-5-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (70mg, 0.24mmol) 与二乙胺, 使用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (24.5mg, 0.062mmol, 26%) 的白色结晶。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.07 (6H, t, J=7.2Hz), 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 3.20 – 3.50 (6H, m), 6.63 (1H, d, J=3.6Hz), 7.31 – 7.33 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=3.6Hz), 7.91 (1H, s), 8.09 – 8.15 (2H, m), 8.28 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.33 (1H, s).

实施例 144 N1-乙基-5-(6-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-乙基-5-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (70mg, 0.24mmol) 与 4-(吡咯烷-1-基)哌啶, 使用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (43.3mg, 0.091mmol, 39%) 的白色结晶。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 1.20 – 1.36 (2H, m), 1.60 – 1.70 (4H, m), 1.70 – 1.85 (2H, m), 2.40 – 2.60 (5H, m), 2.85 – 2.95 (2H, m), 3.20 – 3.50 (2H, m), 3.95 – 4.05 (2H, m), 6.63 (1H, d, J=3.6Hz), 7.24 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.0Hz), 7.80 (1H, d, J=3.6Hz), 7.90 (1H, s), 8.10 – 8.15 (2H, m), 8.28 (1H, s), 9.14 (1H, s), 9.31 (1H, s).

实施例 145 N1-乙基-5-(6-((2-(N,N-二乙基氨基)乙基氨基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-乙基-5-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (70mg, 0.24mmol) 与 2-(N,N-二乙基氨基)乙胺, 使用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (43.0mg, 0.098mmol, 42%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.96 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.18 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.30 - 2.60 (6H, m), 3.10 - 3.40 (4H, m), 6.64 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.87 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.71 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.88 (1H, s), 8.09 - 8.20 (2H, m), 8.25 (1H, s), 9.21 (1H, s), 9.34 (1H, s).

实施例 146 N1-苯基-5-(6-((二乙基氨基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-苯基-5-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (80mg, 0.23mmol) 与二乙胺, 使用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (27.5mg, 0.062mmol, 27%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.08 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.20 - 3.40 (4H, m), 6.74 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.33 - 7.42 (4H, m), 7.64 - 7.67 (2H, m), 7.98 - 8.03 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.31 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.39 (1H, s), 10.00 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 146-1 N1-苯基-5-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 6-氨基-4-(1H-5-吡啶基氨基)嘧啶 (300mg, 1.33mmol) 与异氰酸苯酯, 使用与制造例 2-3 相同的方法得到目标化合物 (160mg, 0.46mmol, 35%) 的淡褐色粉末。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.61 (2H, brs), 5.76 (1H, m), 6.68 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.77 (1H, s), 7.22 - 7.25 (2H, m), 7.35 - 7.45 (3H, m), 7.50 - 7.60 (4H, m), 8.16 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.22 (1H, s).

实施例 147 N1-苯基-5-(6-((3-(N,N-二乙基氨基)丙基氨基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-苯基-5-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (80mg, 0.23mmol) 与 3-(N,N-二乙基氨基)丙胺, 使用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (56.2mg, 0.11mmol, 48%) 的白色粉末。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.80 - 1.00 (6H, m), 1.40 - 1.65 (2H, m), 2.20 - 2.60 (6H, m), 3.00 - 3.40 (2H, m), 6.70 - 6.88 (2H, m), 7.10 - 7.17 (1H, m), 7.30 - 7.49 (3H, m), 7.60 - 7.80 (3H, m), 7.90 - 8.40 (4H, m), 9.10 - 9.40 (2H, m), 10.00 - 10.14 (1H, m).

实施例 148 N1 - 环丙基 - 5 - (6 - ((4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基嘧啶 - 4 - 基) 氨基 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用 6 - 氨基 - 4 - (1H - 5 - 吡啶基氨基) 嘧啶 (300mg, 1.33mmol) 与 N - 环丙基氨基甲酸苯酯, 使用与制造例 2 - 3 相同的方法, 得到 N1 - 环丙基 - 5 - (6 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) 氨基 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺粗产物 (132mg) 的白色粉末。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.60 - 0.63 (2H, m), 0.70 - 0.74 (2H, m), 2.76 (1H, m), 5.73 (1H, s), 6.24 (2H, brs), 6.59 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.74 - 7.76 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.75 (1H, s).

将上述粗产物按照与实施例 28 相同的方法得到目标化合物 (20.6mg, 0.041mmol, 2 步骤 3.1%) 的白色结晶。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.59 - 0.63 (2H, m), 0.70 - 0.76 (2H, m), 1.20 - 1.60 (8H, m), 1.60 - 1.80 (2H, m), 2.30 - 2.80 (8H, m), 4.05 - 4.20 (2H, m), 6.61 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.28 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.32 (1H, s).

实施例 149 N1 - 二甲基 - 5 - (6 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基嘧啶 - 4 - 基) 氨基 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用 N1 - 二甲基 - 5 - (6 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) 氨基 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺 (56mg, 0.19mmol) 与 4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶, 使用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (19.2mg, 0.040mmol, 21%) 的白色粉末。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.20 - 1.36 (2H, m),

1.60 – 1.70 (4H, m), 1.70 – 1.85 (2H, m), 2.40 – 2.60 (5H, m), 2.85 – 2.95 (2H, m), 3.00 (6H, s), 3.95 – 4.05 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=3.2Hz), 7.22 (1H, d, J=1.2Hz), 7.30 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.50 – 7.55 (2H, m), 7.88 (1H, brs), 8.26 (1H, d, J=1.2Hz), 9.13 (1H, s), 9.29 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 149-1 N1-二甲基-5-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 6-氨基-4-(1H-5-吡啶基氨基)嘧啶 (225.3mg, 1.0mmol) 与 N,N-二甲基氨基甲酸苯酯, 使用与制造例 2-3 相同的方法得到目标化合物 (101mg, 0.34mmol, 34%) 的白色结晶。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.02 (6H, s), 5.71 (1H, s), 6.23 (2H, brs), 6.60 (1H, d, J=3.6Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.50 – 7.55 (2H, m), 7.74 (1H, d, J=2.0Hz), 8.00 (1H, s), 8.73 (1H, s).

实施例 150 N1-二甲基-5-(6-((3-二乙基氨基丙基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-二甲基-5-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (55mg, 0.19mmol) 与 3-二乙基氨基丙胺, 使用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (55.3mg, 0.12mmol, 66%) 的白色结晶。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=7.2Hz), 1.50 – 1.55 (2H, m), 2.30 – 2.45 (6H, m), 3.00 (6H, s), 3.10 – 3.15 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=0.8, 3.6Hz), 6.82 (1H, brs), 7.28 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.50 – 7.55 (2H, m), 7.71 (1H, m), 7.84 (1H, brs), 8.23 (1H, d, J=0.8Hz), 9.08 (1H, s), 9.32 (1H, s).

实施例 151 5-(6-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基-4-嘧啶基)氨基-1H-1-吡啶-1-羧酸 吡咯烷-1-基酰胺

使用 5-(6-氨基-4-嘧啶基)氨基-1H-1-吡啶-1-羧酸 吡咯烷-1-基酰胺 (61mg, 0.19mmol) 与 4-(吡咯烷-1-基)哌

啖，使用与实施例 28 相同的方法，得到目标化合物（13.1mg, 0.026mmol, 14%）的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.20 - 1.36 (2H, m), 1.60 - 1.70 (4H, m), 1.70 - 1.90 (6H, m), 2.40 - 2.60 (5H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.40 - 3.60 (4H, m), 3.95 - 4.05 (2H, m), 6.59 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.22 (1H, brs), 7.28 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.60 - 7.70 (2H, m), 7.87 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 9.12 (1H, s), 9.28 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 151-1 5-(6-氨基-4-嘧啶基)氨基-1H-1-吡啶-1-羧酸 吡咯烷-1-基酰胺

使用 6-氨基-4-(1H-5-吡啶基氨基)嘧啶 (225.3mg, 1.0mmol) 与吡咯烷-1-基羧酸苯酯，使用与制造例 2-3 相同的方法得到目标化合物 (122mg, 0.38mmol, 38%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.80 - 1.95 (4H, m), 3.50 - 3.60 (4H, m), 5.71 (1H, s), 6.23 (2H, brs), 6.59 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.64 - 7.69 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.73 (1H, s).

实施例 152 5-(6-(吗啉-4-基)羰基)氨基-4-嘧啶基)氨基-1H-1-吡啶-1-羧酸 吡咯烷-1-基酰胺

使用 5-(6-氨基-4-嘧啶基)氨基-1H-1-吡啶-1-羧酸 吡咯烷-1-基酰胺 (61mg, 0.19mmol) 与吗啉，使用与实施例 28 相同的方法，得到目标化合物 (30.3mg, 0.070mmol, 37%) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.80 - 1.90 (4H, m), 3.40 - 3.50 (4H, m), 3.50 - 3.60 (8H, m), 6.59 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.63 - 7.69 (2H, m), 7.88 (1H, brs), 8.27 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 9.19 (1H, s), 9.31 (1H, s).

实施例 153 N1-(2-丙基)-5-(6-(2-丙基氨基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使氢化钠 (48mg, 1.2mmol) 悬浊在 N, N-二甲基甲酰胺 (2.5ml)

中，在氮气气流中、室温下，加入 6-氨基-4-(1H-5-吡啶基氨基)嘧啶 (225.3mg, 1.0mmol)，搅拌 30 分钟后，加入 N-(2-丙基)氨基甲酸苯酯 (215mg, 1.2mmol)，搅拌一夜。将反应液用乙酸乙酯-四氢呋喃 (1: 1) 溶液与饱和碳酸氢钠水溶液分层，有机层用水、饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂后，将残渣用硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯) 精制，浓缩洗脱成分后，使结晶从乙酸乙酯中析出，进行过滤，经通风干燥得到目标化合物 (31.3mg, 0.079mmol, 7.9%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.09 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.75 (1H, m), 4.00 (1H, m), 6.60 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.89 (1H, s), 7.27 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.45 (1H, m), 7.80-7.90 (3H, m), 8.11 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.24 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.31 (1H, s).

再将上述色谱用乙酸乙酯: 甲醇 = 95: 5 洗脱，浓缩洗脱成分后，使结晶从乙酸乙酯-己烷 (1: 5) 中析出，进行过滤，经通风干燥得到 N1-(2-丙基)-5-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (77.8mg, 0.25mmol, 25%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.29 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.98 (1H, m), 5.70 (1H, s), 6.21 (2H, brs), 6.57 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.79-7.82 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.72 (1H, s).

实施例 154 N1-(2-丙基)-5-(6-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-(2-丙基)-5-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (38mg, 0.12mmol) 与 4-(吡咯烷-1-基)哌啶，使用与实施例 28 相同的方法，得到目标化合物 (36.3mg, 0.074mmol, 60%) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.20 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20-1.36 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.40-

2.60 (5H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.90 - 4.10 (3H, m), 6.60 (1H, d, J=3.6Hz), 7.22 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=8.0Hz), 7.80 - 8.00 (3H, m), 8.10 (1H, d, J=8.0Hz), 8.26 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.29 (1H, s).

实施例 155 N1 - (2 - 丙基) - 5 - (6 - ((3 - 二乙基氨基丙基) 羰基) 氨基嘧啶 - 4 - 基) 氨基 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用 N1 - (2 - 丙基) - 5 - (6 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) 氨基 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺 (38mg, 0.12mmol) 与 3 - 二乙基氨基丙胺, 使用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (27.3mg, 0.059mmol, 48%) 的白色结晶。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.91 (6H, t, J=6.8Hz), 1.20 (6H, d, J=6.8Hz), 1.40 - 1.60 (2H, m), 2.20 - 2.50 (6H, m), 3.10 - 3.20 (2H, m), 4.00 (1H, m), 6.60 (1H, d, J=3.6Hz), 6.82 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=8.8Hz), 7.70 (1H, m), 7.80 - 7.85 (3H, m), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 8.24 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.32 (1H, s).

实施例 156 N1 - 甲基 - 4 - (6 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基嘧啶 - 4 - 基) 氨基 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用 N1 - 甲基 - 4 - (6 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) 氨基 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺 (41mg, 0.15mmol) 与 4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶, 使用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (21.0mg, 0.045mmol, 31%) 的白色粉末。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.20 - 1.40 (2H, m), 1.60 - 1.70 (4H, m), 1.70 - 1.85 (2H, m), 2.40 - 2.60 (5H, m), 2.81 (3H, d, J=4.4Hz), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.90 - 4.10 (2H, m), 6.85 (1H, m), 7.18 (1H, t, J=8.0Hz), 7.35 (1H, d, J=4.0Hz), 7.55 (1H, d, J=8.0Hz), 7.64 (1H, d, J=8.0Hz), 7.70 (1H, d, J=4.0Hz), 7.93 (1H, d, J=8.0Hz), 8.08 (1H, m), 8.26 (1H, s), 9.19 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 156 - 1 6 - 氯 - 4 - (1H - 4 - 吡啶基氨基) 嘧啶

使 4, 6 - 二氯嘧啶 (1.01g, 6.6mmol)、4 - 氨基吡啶 (900mg,

6.6mmol)、N,N-二异丙基乙胺(3.14ml, 18mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20ml), 在80℃下搅拌6小时。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 将水层用乙酸乙酯再次萃取后, 将合并的有机层用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。将溶剂在减压下蒸馏除去, 在残渣中加入少量的甲醇, 使其结晶, 将结晶过滤后, 用甲醇、乙酸乙酯洗涤, 经通风干燥得到目标化合物(599mg, 2.5mmol, 37%)的淡褐色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.49 (1H, brs), 6.75 (1H, brs), 7.10 (1H, m), 7.25 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.33 – 7.40 (2H, m), 8.42 (1H, s), 9.71 (1H, brs), 11.24 (1H, brs).

制造例 156-2 6-氨基-4-(1H-4-吡啶基氨基)嘧啶

在6-氯-4-(1H-4-吡啶基氨基)嘧啶(599mg, 2.5mmol)中加入7N氨水-甲醇溶液(50ml)、四氢呋喃(20ml), 在密封管中, 130℃下加热137小时。减压蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱(洗脱液; 乙酸乙酯: 四氢呋喃 = 1: 1)精制, 加入乙醚使其结晶, 将结晶过滤后, 用乙醚洗涤, 经通风干燥得到目标化合物(454mg, 2.0mmol, 82%)的淡褐色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.74 (1H, s), 6.20 (2H, brs), 6.50 (1H, m), 7.00 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.15 – 7.30 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.55 (1H, s), 11.06 (1H, brs).

制造例 156-3 N1-甲基-4-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用6-氨基-4-(1H-5-吡啶基氨基)嘧啶(225.3mg, 1.0mmol)与N-甲基氨基甲酸苯酯, 使用与制造例2-3相同的方法得到目标化合物(124.7mg, 0.44mmol, 44%)的淡褐色结晶。

^1H -NMR Spectrum ((DMSO- d_6) δ (ppm): 2.81 (3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 5.75 (1H, s), 6.27 (2H, brs), 6.76 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.17 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.06 (1H, m), 8.70 (1H, s).

实施例 157 N1-甲基-4-(6-((4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-甲基-4-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (41mg, 0.15mmol) 与 4-(哌啶-1-基)哌啶, 使用与实施例 28 相同的方法得到目标化合物 (7.7mg, 0.016mmol, 11%) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.20 - 1.60 (8H, m), 1.60 - 1.80 (2H, m), 2.30 - 2.80 (7H, m), 2.81 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.05 - 4.20 (2H, m), 6.85 (1H, m), 7.18 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.65 - 7.70 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.06 (1H, m), 8.26 (1H, s), 9.18 (1H, s).

实施例 158 N1-甲基-4-(6-((3-二乙基氨基丙基氨基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-甲基-4-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (41mg, 0.15mmol) 与 3-二乙基氨基丙胺, 使用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (23.3mg, 0.053mmol, 37%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.92 (6H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.40 - 1.60 (2H, m), 2.20 - 2.50 (6H, m), 2.82 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 3.10 - 3.20 (2H, m), 6.80 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.19 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.60 - 7.70 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.08 (1H, m), 8.23 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.26 (1H, s).

实施例 159 N1-(4-氟苯基)-4-(6-((3-二乙基氨基丙基氨基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-(4-氟苯基)-4-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (50mg, 0.14mmol) 与 3-二乙基氨基丙胺, 使用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (28.6mg, 0.055mmol, 40%) 的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.93 (6H, t, $J=6.8\text{Hz}$),

1.40 – 1.60 (2H, m), 2.30 – 2.50 (6H, m), 3.10 – 3.15 (2H, m), 6.90 (1H, d, J=3.6Hz), 6.97 (1H, m), 7.18 – 7.26 (3H, m), 7.60 – 7.70 (4H, m), 7.90 – 8.00 (2H, m), 8.25 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.32 (1H, s), 10.09 (1H, brs).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 159-1 N1-(4-氟苯基)-4-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 6-氨基-4-(1H-4-吡啶基氨基)嘧啶 (225.3mg, 1.0mmol) 与 N-(4-氟苯基)氨基甲酸苯酯, 采用与制造例 2-3 相同的方法得到目标化合物 (109mg, 0.30mmol, 30%) 的淡黄色粉末。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.78 (1H, s), 6.29 (2H, brs), 6.86 (1H, d, J=3.6Hz), 7.15 – 7.30 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=8.0Hz), 7.60 – 7.70 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=8.0Hz), 7.92 (1H, d, J=3.6Hz), 8.01 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.07 (1H, s).

实施例 160 N1-(4-氟苯基)-4-(6-((2-二乙基氨基乙基氨基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-(4-氟苯基)-4-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (50mg, 0.14mmol) 与 2-二乙基氨基乙胺, 采用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (36.1mg, 0.072mmol, 52%) 的白色结晶。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=6.8Hz), 2.30 – 2.50 (6H, m), 3.10 – 3.20 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=3.6Hz), 6.99 (1H, m), 7.18 – 7.26 (3H, m), 7.60 – 7.75 (4H, m), 7.90 – 8.00 (2H, m), 8.25 (1H, s), 9.24 (1H, s), 9.31 (1H, s), 10.09 (1H, brs).

实施例 161 N1-甲基-6-(6-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-甲基-6-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (51mg, 0.18mmol) 与 4-(吡咯烷-1-基)哌啶, 使用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (35.6mg, 0.077mmol, 43%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.20 - 1.40 (2H, m), 1.60 - 1.70 (4H, m), 1.70 - 1.85 (2H, m), 2.40 - 2.60 (5H, m), 2.81 (3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.90 - 4.10 (2H, m), 6.57 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.39 - 7.50 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.02 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.40 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 161-1 6-氯-4-(1H-6-吡啶基氨基)嘧啶

使用 4, 6-二氯嘧啶 (1.69g, 11mmol)、6-氨基吡啶、N, N-二异丙基乙胺, 采用与 6-氯-4-(1H-5-吡啶基氨基)嘧啶相同的方法, 得到目标化合物 (1.229g, 5.0mmol, 46%) 的淡黄色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 6.39 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.02 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 7.30 (1H, t, $J=2.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.83 (1H, m), 8.43 (1H, s), 9.78 (1H, s), 11.07 (1H, brs).

制造例 161-2 6-氨基-4-(1H-6-吡啶基氨基)嘧啶

在 6-氯-4-(1H-6-吡啶基氨基)嘧啶 (1.229g, 5.0mmol) 中加入 7N 氨水-甲醇溶液 (75ml), 在密封管中、130℃下加热 6 日。减压蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱 (洗脱液; 乙酸乙酯: 四氢呋喃 = 1: 1) 精制, 加入乙醚, 使其结晶, 过滤结晶后, 用乙醚洗涤, 经通风干燥得到目标化合物 (883mg, 3.9mmol, 78%) 的淡黄色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.71 (1H, s), 6.19 (2H, brs), 6.32 (1H, s), 6.92 (1H, dd, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$), 7.20 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.65 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.65 (1H, s), 10.91 (1H, s).

制造例 161-3 N1-甲基-6-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 6-氨基-4-(1H-6-吡啶基氨基)嘧啶 (175mg, 0.78mmol) 与 N-甲基氨基甲酸苯酯, 采用与制造例 2-3 相同的方法得到目标化合物 (105mg, 0.37mmol, 48%) 的淡褐色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.80 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$),

5.73 (1H, s), 6.24 (2H, brs), 6.56 (1H, d, J=2.8Hz), 7.33 (1H, d, J=8.4Hz), 7.44 (1H, d, J=8.4Hz), 7.66 (1H, d, J=2.8Hz), 7.90 – 8.10 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.84 (1H, s).

实施例 162 N1-甲基-6-(6-(3-二乙基氨基丙基氨基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-甲基-6-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (51mg, 0.18mmol) 与 3-二乙基氨基丙胺, 采用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (37.3mg, 0.085mmol, 47%) 的白色结晶。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=6.8Hz), 1.40 – 1.60 (2H, m), 2.20 – 2.40 (6H, m), 2.81 (3H, d, J=4.0Hz), 3.05 – 3.20 (2H, m), 6.58 (1H, d, J=4.0Hz), 6.83 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=8.0Hz), 7.46 (1H, d, J=8.0Hz), 7.60 – 7.80 (2H, m), 8.03 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.43 (1H, s).

实施例 163 N1-(2-丙基)-6-(6-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-(2-丙基)-6-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (47mg, 0.15mmol) 与 4-(吡咯烷-1-基)哌啶, 采用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (40.4mg, 0.082mmol, 54%) 的白色结晶。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20 (6H, d, J=6.8Hz), 1.20 – 1.36 (2H, m), 1.60 – 1.70 (4H, m), 1.70 – 1.85 (2H, m), 2.40 – 2.60 (5H, m), 2.80 – 3.00 (2H, m), 3.90 – 4.10 (3H, m), 6.56 (1H, d, J=3.6Hz), 7.24 (1H, s), 7.30 – 7.50 (2H, m), 7.74 (1H, d, J=3.6Hz), 7.81 (1H, d, J=8.8Hz), 8.26 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.39 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 163-1 N1-(2-丙基)-6-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 6-氨基-4-(1H-6-吡啶基氨基)嘧啶(175mg, 0.78mmol)与N-(2-丙基)氨基甲酸苯酯,采用与制造例2-3相同的方法,得到目标化合物(95.3mg, 0.31mmol, 40%)的淡褐色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.20 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 4.00 (1H, m), 5.73 (1H, s), 6.24 (2H, brs), 6.55 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.33 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.84 (1H, s).

实施例 164 N1-(2-丙基)-6-(6-(3-二乙基氨基丙基氨基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-(2-丙基)-6-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺(47mg, 0.15mmol)与3-二乙基氨基丙胺,采用与实施例28相同的方法,得到目标化合物(40.1mg, 0.086mmol, 57%)的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.92 (6H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.20 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.40-1.60 (2H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 4.00 (1H, m), 6.57 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.12 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.23 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.43 (1H, s).

实施例 165 N1-(4-氟苯基)-6-(6-(3-二乙基氨基丙基氨基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-(4-氟苯基)-6-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺(67mg, 0.19mmol)与3-二乙基氨基丙胺,采用与实施例28相同的方法,得到目标化合物(22.9mg, 0.044mmol, 24%)的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.92 (6H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.40-1.60 (2H, m), 2.20-2.40 (6H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 6.68 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.87 (1H, s), 7.24 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.60-7.80 (4H, m), 7.89 (1H, d,

$J=3.6\text{Hz}$), 8.23 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.45 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 165-1 N1-(4-氟苯基)-6-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 6-氨基-4-(1H-6-吡啶基氨基)嘧啶 (175mg, 0.78mmol) 与 N-(4-氟苯基)氨基甲酸苯酯, 采用与制造例 2-3 相同的方法, 得到目标化合物 (137mg, 0.38mmol, 49%) 的淡褐色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.75 (1H, s), 6.26 (2H, brs), 6.66 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.22 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.60-7.70 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.99 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.01 (1H, s).

实施例 166 N1-(4-氟苯基)-6-(6-((2-二乙基氨基乙基氨基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-(4-氟苯基)-6-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (67mg, 0.19mmol) 与 2-二乙基氨基乙胺, 采用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (11.1mg, 0.022mmol, 12%) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.80-1.00 (6H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 6.74 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.20 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.50-7.70 (3H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 8.37 (1H, s), 9.23 (1H, s), 9.41 (1H, s), 10.12 (1H, s).

实施例 167 N1-二甲基-6-(6-((4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-二甲基-6-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (58mg, 0.20mmol) 与 4-(吡咯烷-1-基)哌啶, 采用与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (16.1mg, 0.034mmol, 17%) 的淡黄色粉末。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.20 - 1.36 (2H, m), 1.60 - 1.70 (4H, m), 1.70 - 1.85 (2H, m), 2.40 - 2.60 (5H, m), 2.80 - 3.00 (2H, m), 3.02 (6H, s), 3.90 - 4.10 (2H, m), 6.55 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.40 - 7.50 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.29 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.41 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 167-1 N1-二甲基-6-(6-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 6-氨基-4-(1H-6-吡啶基氨基)嘧啶 (175mg, 0.78mmol) 与 N,N-二甲基氨基甲酸苯酯, 采用与制造例 2-3 相同的方法, 得到目标化合物 (58.3mg, 0.20mmol, 25%) 的淡褐色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.01 (6H, s), 5.72 (1H, s), 6.26 (2H, brs), 6.54 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 7.40 - 7.50 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.86 (1H, s).

实施例 168 N1-二乙基-5-(2-((吡咯烷-1-基氨基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-二乙基-5-(2-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (186mg, 0.57mmol) 与吡咯烷, 按照与实施例 28 相同的方法, 得到目标化合物 (91.0mg, 0.22mmol, 38%) 的淡黄色粉末。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.15 (6H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.60 - 1.90 (4H, m), 3.20 - 3.50 (8H, m), 6.28 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.40 - 7.50 (3H, m), 7.96 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.24 (1H, brs), 8.67 (1H, s), 9.35 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 168-1 2-氨基-4-(1H-5-吡啶基氨基)嘧啶

在氮气气氛下, 将 2-氨基-4,6-二氯嘧啶 (1.64g, 10mmol)、5-氨基吡啶 (1.32g, 10mmol)、二异丙基乙胺 (5.23ml, 30mmol)、N,N-二甲基甲酰胺 (30ml) 的混合溶液加热至 60°C , 搅拌一夜。放冷至室温后, 将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 将有机层用水、

饱和食盐水进行洗涤，用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂后，将得到的残渣用四氢呋喃(100ml)溶解，在氮气气氛中加入10%钨-碳(50% wet 1.0g)，在常压氢气气氛下搅拌4日。用氮气取代反应系内的气体后、滤出催化剂，将滤液减压浓缩，残渣用NH硅胶柱色谱(洗脱液；乙酸乙酯：甲醇=95：5)精制，使结晶从乙醚中析出，进行过滤，经通风干燥得到目标化合物(852mg, 3.8mmol, 38%)的淡褐色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.89 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 5.99 (2H, brs), 6.34 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20 - 7.40 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.79 (1H, s), 8.73 (1H, s), 10.95 (1H, s).

制造例 168-2 N1-二乙基-5-(2-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用2-氨基-4-(1H-5-吡啶基氨基)嘧啶(852mg, 3.8mmol)与二乙基氨基甲酰氯，采用与制造例2-3相同的方法，得到目标化合物(1.22g, 3.8mmol, 定量的)的淡褐色粉末。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.49 (4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.78 (2H, brs), 6.03 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.66 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

实施例 169 N1-二乙基-5-(5-碘-2-((吡咯烷-1-基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用N1-二乙基-5-(2-氨基-5-碘嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺(117mg, 0.26mmol)与吡咯烷，按照与实施例28相同的方法，得到目标化合物(37.3mg, 0.068mmol, 26%)的白色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.15 (6H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.60 - 1.80 (4H, m), 3.30 - 3.50 (8H, m), 6.54 (1H, s), 7.30 - 7.60 (3H, m), 8.09 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.82 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 169-1 N1-二乙基-5-(2-氨基-5-碘嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

在氮气气氛中,使 N1-二乙基-5-(2-氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺(1.06g, 3.27mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10ml),在冰水浴冷却下,加入 N-碘琥珀酰亚胺(920mg, 4.08mmol),室温下搅拌一夜。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层,将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂、残渣用硅胶柱色谱(洗脱液;乙酸乙酯)精制,得到目标化合物(1.00g, 2.23mmol, 68%)的黄色粉末。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.49 (4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.84 (2H, brs), 6.58 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, s), 7.27-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.82 (1H, s), 8.16 (1H, s).

实施例 170 N1-二乙基-5-(5-氰基-2-(吡咯烷-1-基氨基)羰基)氨基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

使用 N1-二乙基-5-(2-氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺(100mg, 0.29mmol)与吡咯烷,按照与实施例 28 相同的方法,得到目标化合物(35.3mg, 0.079mmol, 28%)的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.15 (6H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.60-1.80 (4H, m), 3.20-3.50 (8H, m), 6.56 (1H, s), 7.40-7.60 (3H, m), 8.03 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.43 (1H, s), 9.50 (1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 170-1 N1-二乙基-5-(2-氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

在氮气气氛下,使 N1-二乙基-5-(2-氨基-5-碘嘧啶-4-基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺(882mg, 1.96mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10ml),加入氰化锌(253mg, 2.15mmol)、四(三苯基膦)钯(226mg, 0.2mmol),在 100°C 下搅拌 2 小时。将反应液

用乙酸乙酯与水进行分层,将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂,残渣用硅胶柱色谱(洗脱液;乙酸乙酯)精制,得到目标化合物(493mg, 1.41mmol, 72%)的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.49 (4H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.26 (2H, brs), 6.59 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.05 (1H, s), 7.27 - 7.35 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.78 (1H, m), 8.27 (1H, s).

实施例 171 5-(2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基氧)吲哚-1-羧酸 (2-二乙基氨基乙基)酰胺

使用 4-(1H-5-吲哚基氧)-2-吡啶胺(225 mg, 1.00 mmol, 国际公开第 02/32872 号)、氢化钠(80 mg, 2.00 mmol, 60% in oil)、N-(2-二乙基氨基乙基)氨基甲酸苯酯(314 mg, 1.50 mmol), 进行与制造例 5-1 相同的反应,得到淡黄色油状的 5-(2-氨基吡啶-4-基氧)吲哚-1-羧酸 (2-二乙基氨基乙基)酰胺的粗产物(81 mg)。使用该粗产物与氯甲酸苯酯(0.041 ml, 0.33 mmol)、三乙胺(0.049 ml, 0.35 mmol) 进行与制造例 5-2 相同的反应,得到淡黄色油状的(4-(1-(2-二乙基氨基乙基)氨基甲酰基-1H-吲哚-5-基氧)吡啶-2-基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯与(4-(1-(2-二乙基氨基乙基)氨基甲酰基-1H-吲哚-5-基氧)吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯的混合物(32 mg)。再使用其与乙胺盐酸盐(30 mg, 0.26 mmol)、三乙胺(0.5 ml),采用与实施例 5 相同的方法,得到淡黄色结晶状的目标化合物(11 mg, 0.025 mmol, 12%)。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.97 (6H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.44 - 2.60 (8H, m), 3.10 (2H, m), 6.50 (1H, dd, $J=1.6, 6.0\text{ Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.97 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.17 (1H, m), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 9.00 (1H, s).

ESI-MS: 439.30 ($\text{M}+\text{H}$).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 171-1 N-(2-二乙基氨基乙基)氨基甲酸苯酯

使用 2-二乙基氨基乙胺 (7.3 ml, 50 mmol)、氯甲酸苯酯 (6.9 ml, 55 mmol) 进行与制造例 2-1 相同的反应, 得到的粗产物用硅胶柱色谱(富士 SILYSIANH, 乙酸乙酯)、再用硅胶柱色谱(富士 SILYSIANH, 己烷: 乙酸乙酯 = 3: 1 ~ 1: 1 ~ 乙酸乙酯)精制, 得到无色油状的目标化合物 (1.3g, 6.4 mmol, 13 %).

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.04 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 2.52 - 2.62 (6H, m), 3.31 (2H, q, $J=5.6$ Hz), 5.62 (1H, brs), 7.13 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.18 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.35 (2H, t, $J=7.6$ Hz).

实施例 172 5-(2-(3,3-二乙基脲基)吡啶-4-基氧)吡啶-1-羧酸 (2-乙氧基乙基)酰胺

使用 5-(2-氨基吡啶-4-基氧)吡啶-1-羧酸 (2-乙氧基乙基)酰胺 (1.86 g, 5.46 mmol)、氯甲酸苯酯 (1.51 ml, 12.0 mmol)、三乙胺 (1.90 ml, 13.7 mmol), 进行与制造例 5-2 相同的反应, 得到淡黄色油状的 (4-(1-(2-乙氧基乙基)氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯与 (4-(1-(2-乙氧基乙基)氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯的混合物 (3.42 g)。使用该中间体 (174 mg) 与二乙胺 (0.16 ml, 1.5 mmol)。采用与实施例 5 相同的方法, 得到淡粉色结晶状的目标化合物 (84 mg, 0.19 mmol)。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.01 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 1.11 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.26 - 3.31 (4H, m), 3.42 - 3.50 (4H, m), 3.53 (2H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.31 (1H, m), 8.60 (1H, s).

ESI-MS: 440.47 (M+H).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 172-1 N-(2-乙氧基乙基)氨基甲酸苯酯

使用 2-乙氧基乙胺 (5.2 ml, 50 mmol)、氯甲酸苯酯 (6.9 ml, 55 mmol)、吡啶(4.5 ml, 55 mmol), 进行与制造例 2-1 相同的反应, 将得到的粗产物用硅胶柱色谱(富士 SILYSIABW-300、己烷: 乙酸乙酯 = 85: 15 ~ 50: 50)精制, 得到淡黄色油状的目标化合物 (8.38g, 40.4 mmol, 80.9 %).

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.44 - 3.48 (2H, m), 3.52 - 3.58 (4H, m), 5.41 (1H, brs), 7.13 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.35 (2H, t, $J=7.6$ Hz).

制造例 172-2 5-(2-氨基吡啶-4-基氧) 吡啶-1-羧酸 (2-乙氧基乙基) 酰胺

使用 4-(1H-5-吡啶基氧)-2-吡啶胺(2.00 g, 8.88 mmol, 国际公开第 02/32872 号)、氢化钠(462 mg, 11.5 mmol, 60% in oil)、N-(2-乙氧基乙基) 氨基甲酸苯酯(2.23 g, 10.7 mmol), 采用与制造例 5-1 相同的方法, 得到淡褐色油状的目标化合物(1.86 g, 5.46 mmol, 61.5 %).

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.11 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.42 (2H, m), 3.47 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.53 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 5.74 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 5.84 (2H, m), 6.12 (1H, dd, $J=2.0, 6.0$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.28 (1H, m).

实施例 173 5-(2-(3-乙基脲基) 吡啶-4-基氧) 吡啶-1-羧酸 (2-乙氧基乙基) 酰胺

使用作为实施例 172 的中间体得到的 (4-(1-(2-乙氧基乙基) 氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧) 吡啶-2-基)-N-(苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯与 (4-(1-(2-乙氧基乙基) 氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧) 吡啶-2-基) 氨基甲酸苯酯的混合物(174 mg)、乙胺盐酸盐(122 mg, 1.50 mmol)及三乙胺(0.5 ml), 采用与实施例 5 相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物(84 mg, 0.204 mmol).

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.02 (3H, t, $J=7.0$ Hz),

1.12 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.10 (2H, m), 3.40 - 3.49 (4H, m), 3.53 (2H, t, J=5.8 Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.68 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.93 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.31 (1H, m), 9.00 (1H, s).

ESI - MS: 412.18 (M+H).

实施例 174 5 - (2 - (3 - 乙基脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) 吲哚 - 1 - 羧酸 (3 - 乙氧基丙基) 酰胺

使用 5 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基氧) 吲哚 - 1 - 羧酸 (3 - 乙氧基丙基) 酰胺(900 mg, 2.54 mmol)、氯甲酸苯酯(0.669 ml, 5.33 mmol)、三乙胺(0.885 ml, 6.35 mmol), 进行与制造例 5 - 2 相同的反应, 得到淡褐色油状的 (4 - (1 - (3 - 乙氧基丙基) 氨基甲酰基 - 1H - 吲哚 - 5 - 基氧) 吡啶 - 2 - 基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯与 (4 - (1 - (3 - 乙氧基丙基) 氨基甲酰基 - 1H - 吲哚 - 5 - 基氧) 吡啶 - 2 - 基) 氨基甲酸苯酯的混合物(720 mg)。使用该中间体(100 mg)与乙胺盐酸盐(69 mg, 0.841 mmol)、三乙胺(0.5 ml), 采用与实施例 5 相同的方法, 得到淡粉色结晶状的目标化合物(41 mg, 0.096 mmol)。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.10 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.79 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.42 (4H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 5.8 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.8 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4, 9.2 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.8 Hz), 7.95 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.20 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.99 (1H, s).

ESI - MS: 426.39 (M+H).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 174 - 1 5 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基氧) 吲哚 - 1 - 羧酸 (3 - 乙氧基丙基) 酰胺

使用 4 - (1H - 5 - 吲哚基氧) - 2 - 吡啶胺(1.00 g, 4.44 mmol, 国际公开第 02/32872 号)、氯化钠(213 mg, 5.33 mmol, 60% in oil)、N -

(3-乙氧基丙基)氨基甲酸苯酯(1.19 g, 5.33 mmol、国际公开第 02/32872 号), 采用与制造例 5-1 相同的方法, 得到淡褐色油状的目标化合物(900 mg, 2.54 mmol, 57.2 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.07 - 1.13 (3H, m), 1.81 (2H, m), 3.33 - 3.47 (6H, m), 5.76 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 5.85 (2H, s), 6.14 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.20 (1H, m), 8.27 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

实施例 175 5-(2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基氧)吡啶-1-羧酸 (3-甲基磺胺基丙基)酰胺

使用 4-(1H-5-吡啶基氧)-2-吡啶胺(125 mg, 0.555 mmol, 国际公开第 02/32872 号)、氯化钠(28 mg, 0.694 mmol, 60% in oil)、N-(3-甲基磺胺基丙基)氨基甲酸苯酯(156 mg, 0.694 mmol, 国际公开第 02/32872 号), 采用与制造例 5-1 相同的方法, 得到淡黄色油状的 5-(2-氨基吡啶-4-基氧)吡啶-1-羧酸 (3-甲基磺胺基丙基)酰胺的粗产物(105 mg)。使用该粗产物与氯甲酸苯酯(0.10 ml, 0.76 mmol)、三乙胺(0.12 ml, 0.83 mmol), 进行与制造例 5-2 相同的反应, 得到淡黄色油状的 (4-(1-(3-甲基磺胺基丙基)氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯与 (4-(1-(3-甲基磺胺基丙基)氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯的混合物。使用该混合物与乙胺盐酸盐(141 mg, 1.73 mmol)、三乙胺(0.5 ml), 采用与实施例 5 相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物(17 mg, 0.040 mmol)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.02 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.83 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.10 (2H, m), 3.35 (2H, m), 6.50 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 6.86 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.94 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.24 (1H, m), 8.27 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.99 (1H, s).

实施例 176 5-(2-(3,3-二乙基脲基)吡啶-4-基氧)吡啶

咪唑-1-羧酸 噻唑-2-基酰胺

使用 5-(2-氨基吡啶-4-基氧)咪唑-1-羧酸 噻唑-2-基酰胺(145 mg, 0.413 mmol)、氯甲酸苯酯(0.110 ml, 0.909 mmol)、三乙胺(0.140 ml, 1.03 mmol), 进行与制造例 5-2 相同的反应, 得到淡黄色油状的 (4-(1-(噻唑-2-基)氨基甲酰基-1H-咪唑-5-基氧)吡啶-2-基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯与 (4-(1-(噻唑-2-基)氨基甲酰基-1H-咪唑-5-基氧)吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯的混合物(267 mg)。使用该中间体(131 mg)与二乙胺(0.120 ml, 1.11 mmol), 采用与实施例 5 相同的方法, 得到淡粉色结晶状的目标化合物(74 mg, 0.16 mmol)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.01 (6H, t, $J=6.8$ Hz), 3.28 (4H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 6.66 (1H, m), 7.06 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.05 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.60 (2H, m).

ESI-MS: 451.15 (M+H).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 176-1 5-(2-氨基吡啶-4-基氧)咪唑-1-羧酸 噻唑-2-基酰胺

使用 4-(1H-5-咪唑基氧)-2-吡啶胺(225 mg, 1.00 mmol, 国际公开第 02/32872 号)、氢化钠(120 mg, 3.00 mmol, 60% in oil)、N-(噻唑-2-基)氨基甲酸苯酯(286 mg, 1.30 mmol、国际公开第 02/32872 号), 采用与制造例 5-1 相同的方法, 得到淡褐色油状的目标化合物(145 mg, 0.413 mmol, 57.2 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.77 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 5.87 (2H, brs), 6.15 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.65 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.58 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

实施例 177 5-(2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基氧)咪唑-1

-羧酸 噻唑-2-基酰胺

使用实施例 176 中得到的 (4- (1- (噻唑-2-基) 氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧) 吡啶-2-基) -N- (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯与 (4- (1- (噻唑-2-基) 氨基甲酰基-1H-吡啶-5-基氧) 吡啶-2-基) 氨基甲酸苯酯的混合物(135 mg)与乙胺盐酸盐(91 mg, 1.1 mmol)、三乙胺(0.5 ml), 采用与实施例 5 相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物(71 mg, 0.168 mmol)。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.07 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.07-3.14 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.0, 6.0 Hz), 6.61 (1H, s), 7.01 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.41 (1H, m), 8.01-8.06 (3H, m), 8.05 (1H, m), 8.62 (1H, d, J=9.2 Hz), 9.00 (1H, s).

ESI-MS: 423.23 (M+H).

实施例 178 1-乙基-3- (4- (1- ((4-甲基哌嗪-1-基) 羰基) -1H-吡啶-5-基氧) 吡啶-2-基) 脒

使用 (5- (2-氨基吡啶-4-基氧) 吡啶-1-基) - (4-甲基哌嗪-1-基) 甲酮 (0.66 g, 1.9 mmol)、氯甲酸苯酯(0.52 ml, 4.2 mmol)、三乙胺(0.66 ml, 4.8 mmol), 采用与制造例 5-2 相同的方法, 得到无色非晶形的 (4- (1- ((4-甲基哌嗪-1-基) 羰基) -1H-吡啶-5-基氧) 吡啶-2-基) - (N-苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯与 (4- (1- ((4-甲基哌嗪-1-基) 羰基) -1H-吡啶-5-基氧) 吡啶-2-基) -氨基甲酸苯酯的混合物(1.09 g)。使用该中间体(177 mg)与乙胺盐酸盐(0.122 g, 1.50 mmol)、三乙胺(0.5 ml), 采用与实施例 5 相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物(41 mg, 0.097 mmol)。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.03 (3H, t, J=6.0 Hz), 2.21 (3H, s), 2.39 (4H, m), 3.12 (2H, m), 3.51 (4H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 5.6 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.4 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.61 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.02 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.00 (1H, s).

ESI-MS: 423.27 (M+H).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 178-1 (4-甲基哌嗪-1-基)羧酸苯酯

使用 1-甲基哌嗪(5.5 ml, 50 mmol)、氯甲酸苯酯 (6.9 ml, 55 mmol)、吡啶(4.5 ml, 55 mmol), 进行与制造例 2-1 相同的反应, 使得到的结晶悬浊在乙醚: 己烷 = 2: 1 中, 将其过滤, 将结晶用己烷洗涤, 经干燥得到淡橙色油状的目标化合物 (9.7g, 44 mmol, 88 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.20 (3H, s), 2.34 (4H, m), 3.40 (2H, m), 3.56 (2H, m), 7.09 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.20 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.36 (2H, t, $J=7.6$ Hz).

制造例 178-2 (5-(2-氨基吡啶-4-基氧)吡啶-1-基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

使用 4-(1H-5-吡啶基氧)-2-吡啶胺(2.00 g, 8.88 mmol, 国际公开第 02/32872 号)、氢化钠(462 mg, 11.5 mmol, 60% in oil)、(4-甲基哌嗪-1-基)羧酸苯酯 (2.35 g, 10.7 mmol), 进行与制造例 5-1 相同的反应, 将得到的粗产物用硅胶柱色谱(富士 SILYSIANH、己烷: 乙酸乙酯 = 3: 7 ~ 乙酸乙酯 ~ 乙酸乙酯: 甲醇 = 9: 1)精制, 得到无色非晶形的目标化合物(0.66 g, 1.9 mmol, 21 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.20 (3H, s), 2.39 (4H, m), 3.51 (4H, m), 5.75 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 5.84 (2H, m), 6.13 (1H, dd, $J=2.0, 6.0$ Hz), 6.66 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=6.0$ Hz).

实施例 179 1-乙基-3-(4-(1-(吗啉-4-基羰基)-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)脲

使用 5-(2-氨基吡啶-4-基氧)吡啶-1-基)-(吗啉-4-基)甲酮 (0.60 g, 1.8 mmol)、氯甲酸苯酯(0.49 ml, 3.9 mmol)、三乙胺(0.62 ml, 4.4 mmol), 进行与制造例 5-2 相同的反应, 将得到的粗产物用硅胶过滤(富士 SILYSIA BW-300、乙酸乙酯)后进行减压

浓缩，得到淡黄色油状的（4-（1-（吗啉-4-基羰基）-1H-吡啶-5-基氧）吡啶-2-基）-N-（苯氧基羰基）氨基甲酸苯酯与（4-（1-（吗啉-4-基羰基）-1H-吡啶-5-基氧）吡啶-2-基）氨基甲酸苯酯的混合物(1.11 g)。使用该中间体(173 mg)与乙胺盐酸盐(122 mg, 1.50 mmol)、三乙胺(0.5 ml)，采用与实施例 5 相同的方法，得到无色结晶状的目标化合物(73 mg, 0.178 mmol)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- D_6) δ (ppm): 1.03 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.07-3.14 (2H, m), 3.52 (4H, m), 3.68 (4H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.00 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 9.01 (1H, s).

ESI-MS: 410.57 (M+H).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 179-1 （吗啉-4-基）羧酸苯酯

使用吗啉(4.4 ml, 50 mmol)、氯甲酸苯酯 (6.9 ml, 55 mmol)、吡啶(4.5 ml, 55 mmol)，进行与制造例 2-1 相同的反应，得到的粗产物用硅胶柱色谱（富士 SILYSIABW-300、己烷：乙酸乙酯 = 85: 15 ~ 60: 40）精制，得到无色结晶状的目标化合物 (8.9 g, 43 mmol, 86 %).

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.57 (2H, brs), 3.68 (2H, brs), 3.75 (4H, m), 7.11 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.21 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.37 (2H, t, $J=7.6$ Hz).

制造例 179-2 （5-（2-氨基吡啶-4-基氧）吡啶-1-基）-（吗啉-4-基）甲酮

使用 4-（1H-5-吡啶基氧）-2-吡啶胺(2.00 g, 8.88 mmol, 国际公开第 02/32872 号)、氢化钠(462 mg, 11.5 mmol, 60% in oil)、（吗啉-4-基）羧酸苯酯 (2.21 g, 10.7 mmol)，进行与制造例 5-1 相同的反应，将得到的粗产物用硅胶柱色谱（富士 SILYSIANH、己烷：乙酸乙酯 = 2: 3 ~ 乙酸乙酯）、再用硅胶柱色谱（富士 SILYSIABW-300、己烷：乙酸乙酯 = 2: 3 ~ 乙酸乙酯 ~ 乙酸乙酯：甲醇 = 9: 1）

精制，得到无色结晶状的目标化合物(0.60 g, 1.8 mmol, 20 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 3.52 (4H, m), 3.68 (4H, m), 5.77 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 5.83 (2H, brs), 6.13 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

实施例 180 1, 1-二乙基-3-(4-(1-(吗啉-4-基羰基)-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)脲

使用作为实施例 179 中间体合成的(4-(1-(吗啉-4-基羰基)-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯与(4-(1-(吗啉-4-基羰基)-1H-吡啶-5-基氧)吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯的混合物(173 mg)与二乙胺(0.16 ml, 1.50 mmol), 采用与实施例 5 相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物(85 mg, 0.194 mmol).

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.01 (6H, t, $J=6.8$ Hz), 3.30 (4H, m), 3.53 (4H, m), 3.68 (4H, m), 6.54 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.62 (1H, s).

ESI-MS: 438.25 (M+H).

实施例 181 5-(2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基氧)吡啶-1-羧酸 哌啶-4-基酰胺

使用 4-(1H-5-吡啶基氧)-2-吡啶胺(144 mg, 0.639 mmol, 国际公开第 02/32872 号)、氯化钠(29 mg, 0.735 mmol, 60% in oil)、(4-苯氧基羰基氨基哌啶-1-基)羧酸叔丁酯(215 mg, 0.671 mmol), 进行与制造例 5-1 相同的反应, 得到 4-((5-(2-氨基吡啶-4-基氧)吡啶-1-羰基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯粗产物。使用得到的全部粗产物与氯甲酸苯酯(0.20 ml, 1.6 mmol)、三乙胺(0.22 ml), 进行与制造例 5-2 相同的反应, 反应结束后将溶剂在减压下蒸

馏除去。使用得到的全部产物与乙胺盐酸盐(260 mg, 3.92 mmol)、三乙胺(0.5 ml), 进行与实施例 5 相同的反应, 将用乙酸乙酯-水分层得到的有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥、将溶剂在减压下蒸馏除去。将其溶于三氟乙酸(3.0 ml), 在室温下搅拌 15 分钟后浓缩, 残渣用乙酸乙酯-水分层。将有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIANH、乙酸乙酯: 甲醇 = 98: 2 ~ 75: 25) 进行精制。得到的结晶悬浊在乙醚中后, 进行过滤, 用乙醚进行洗涤, 经干燥得到无色结晶状的目标化合物(43 mg, 0.10 mmol, 16 %)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.02 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.37 - 1.49 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.95 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.71 (1H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 6.66 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.90 - 8.01 (3H, m), 8.02 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.99 (1H, s).

ESI - MS: 423.26 (M+H).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 181-1 (4-苯氧基羰基氨基哌啶-1-基)羧酸叔丁酯

使用 4-氨基哌啶-1-基羧酸叔丁酯(328 mg, 1.64 mmol)、氯甲酸苯酯 (0.226 ml, 1.80 mmol)、吡啶(0.146 ml, 1.80 mmol), 进行与制造例 2-1 相同的反应, 使得到的结晶悬浊在己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1 中, 进行过滤, 将母液用硅胶柱色谱(富士 SILYSIABW-300、己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1 ~ 1: 1) 进行精制。使精制后得到的结晶悬浊在己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1, 进行过滤。取先前的结晶合并, 得到无色结晶状的目标化合物 (215 mg, 0.671 mmol, 40.9 %)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.22 - 1.34 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.77 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.51 (1H, m), 3.84 (2H, m), 7.08 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.18 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.35 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

ESI - MS: 343.15 (M+Na).

实施例 182 5 - (2 - (3 - 乙基脲基)吡啶 - 4 - 基氧)吲哚 - 1 - 羧酸 (1 - 甲基哌啶 - 4 - 基)酰胺

使 5 - (2 - (3 - 乙基脲基)吡啶 - 4 - 基氧)吲哚 - 1 - 羧酸 哌啶 - 4 - 基酰胺(36 mg, 0.085 mmol、实施例 181)溶于四氢呋喃(2.0 ml)、甲醇(1.0 ml), 加入 37% 甲醛水溶液(0.036 ml, 0.43 mmol)、乙酸(0.0098 ml, 0.17 mmol)。室温搅拌下在其中加入三乙酰氧基硼氢化钠(27 mg, 0.13 mmol), 搅拌 30 分钟。将反应溶液用乙酸乙酯 - 饱和碳酸氢钠水溶液分层, 有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压下蒸馏除去溶剂, 得到的结晶悬浊在乙醚中后, 进行过滤, 用乙醚进行洗涤, 经干燥得到无色结晶状的目标化合物(25 mg, 0.057 mmol, 67 %)。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.02 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.54 - 1.68 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.78 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.64 (1H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 6.66 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.97 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.99 (1H, m).

ESI - MS: 437.37 (M+H).

实施例 183 5 - (2 - (N - 甲基 - (4 - (吡咯烷 - 1 - 基)哌啶 - 1 - 基)羰基)氨基)吡啶 - 4 - 基氧)吲哚 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使 5 - (2 - (甲基氨基)吡啶 - 4 - 基氧)吲哚 - 1 - 羧酸 甲基酰胺(70 mg, 0.24 mmol)溶于四氢呋喃(7.0 ml)中, 依次加入三乙胺(0.039 ml)、4 - 硝基苯基氯甲酸酯(57 mg, 0.28 mmol), 在室温下搅拌 2 小时。将反应溶液用乙酸乙酯 - 水分层, 有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 进行减压浓缩。残渣用 N, N - 二甲基甲酰胺(2.0 ml)溶解, 加入 4 - (吡咯烷 - 1 - 基)哌啶(43 mg, 0.28 mmol), 在在室温下搅拌 24 小时。将反应溶液用乙酸

乙酯-水分层,有机层用饱和食盐水进行洗涤,用无水硫酸钠干燥后,进行减压浓缩。用硅胶柱色谱(富士 SILYSIANH, 己烷-乙酸乙酯-甲醇体系)进行精制。得到的油状物用己烷固化,使得到的固形物悬浊在己烷中,进行过滤,将结晶用己烷洗涤,经干燥得到淡黄色结晶状的目标化合物(51 mg, 0.11 mmol, 45 %)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.13 - 1.30 (2H, m), 1.65 (6H, m), 2.02 (1H, m), 2.42 (4H, m), 2.72 (2H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 3.08 (3H, s), 3.53 (2H, m), 6.23 (1H, s), 6.51 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 6.66 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 8.11 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.15 (1H, m), 8.29 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

ESI-MS: 477.38 (M+H).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 183-1 5-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基氧)吲哚-1-羧酸 甲基酰胺

使 N1-甲基-5-(2-氨基吡啶-4-基)氧-1H-吲哚羧酰胺(5.00g, 17.7 mmol、制造例 5-1)溶于乙醇(170 ml)、N,N-二甲基甲酰胺(40 ml), 加入 1H-苯并三唑-1-甲醇(2.64 g, 17.7 mmol), 加热回流 2 小时。放冷至室温后, 加入硼氢化钠(1.49 g, 35.4 mmol), 在室温下搅拌 2 小时。将反应溶液用乙酸乙酯-水分层, 有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 进行减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIABW-300, 己烷-乙酸乙酯-甲醇体系)进行精制。得到的结晶悬浊在丙酮: 乙醚 = 1: 3 中, 进行过滤, 将结晶用己烷洗涤, 经干燥, 得到淡黄色结晶状的目标化合物(1.05 g, 3.55 mmol, 20.1 %)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.66 (3H, d, $J=4.8$ Hz), 2.82 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 5.76 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.10 (1H, dd, $J=2.0, 6.0$ Hz), 6.36 (1H, m), 6.65 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.83 (2H, m), 8.13 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J=8.8$

Hz).

实施例 184 5 - (2 - (1 - 甲基脒基) 吡啶 - 4 - 基氧) 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使 4 - 硝基苯基 N - 甲基 - (4 - (1 - 甲基氨基甲酰基 - 吡啶 - 5 - 基氧) 吡啶 - 2 - 基) 氨基甲酸酯(105 mg, 0.228 mmol)溶于 N, N - 二甲基甲酰胺(2.5 ml), 加入氨水(0.5 ml, 28.0 %), 在室温下搅拌 10.5 小时。将反应溶液用乙酸乙酯 - 水分层, 有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 进行减压浓缩。得到的结晶悬浊在乙醇: 乙醚 = 1: 1(6 ml)中, 进行过滤, 将结晶用乙醚进行洗涤, 经干燥得到淡黄色结晶状的目标化合物(37 mg, 0.11 mmol, 48 %).

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.83 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 3.19 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.84 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.39 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.14 (2H, m), 8.29 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

ESI - MS: 340.07 (M+H).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 184 - 1 4 - 硝基苯基 N - 甲基 - (4 - (1 - 甲基氨基甲酰基 - 吡啶 - 5 - 基氧) 吡啶 - 2 - 基) 氨基甲酸酯

使制造例 183 - 1 中合成的 5 - (2 - (甲基氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺(200 mg, 0.675 mmol)溶于四氢呋喃(20 ml)中, 依次加入三乙胺(0.100 ml, 0.742 mmol)、4 - 硝基苯基氯甲酸酯(150 mg, 0.742 mmol), 在室温下搅拌 2 小时。将反应溶液用乙酸乙酯 - 水分层, 有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 进行减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIABW - 300, 己烷 - 乙酸乙酯体系)精制, 得到黄色油状的目标化合物 (210 mg, 0.455 mmol, 67.4 %).

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.82 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 3.46 (3H, s), 6.62 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=2.0$ Hz),

7.41 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.85 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.14 (1H, m), 8.22 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.32 (1H, d, J=5.6 Hz).

实施例 185 5 - (2 - (3, 3 - 二乙基 - 1 - 甲基脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) 吲哚 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用 4 - 硝基苯基 N - 甲基 - (4 - (1 - 甲基氨基甲酰基 - 吲哚 - 5 - 基氧) 吡啶 - 2 - 基) 氨基甲酸酯 (105 mg, 0.228 mmol、实施例 184 - 1)、二乙胺(0.028 ml, 0.27 mmol), 进行与实施例 184 相同的反应, 得到无色非晶形的目标化合物(14 mg, 0.035 mmol, 16 %).

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.80 (6H, t, J=6.4 Hz), 2.83 (3H, d, J=3.2 Hz), 3.03 (3H, s), 3.07 (4H, m), 6.11 (1H, s), 6.49 (1H, m), 6.66 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.35 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.15 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=9.0 Hz).

ESI - MS: 396.18 (M+H).

实施例 186 5 - (2 - (3 - 乙基 - 1 - 甲基脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) 吲哚 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用 5 - (2 - (甲基氨基) 吡啶 - 4 - 基氧) 吲哚 - 1 - 羧酸 甲基酰胺(500 mg, 1.69 mmol)、氯甲酸苯酯(0.23 ml, 1.9 mmol)、三乙胺(0.26 ml, 1.9 mmol), 采用与制造例 27 - 2 相同的方法, 得到无色非晶形的 N - 甲基 - (4 - (1 - 甲基氨基甲酰基 - 吲哚 - 5 - 基氧) 吡啶 - 2 - 基) 氨基甲酸苯酯(324 mg, 0.778 mmol)。将该中间体(125 mg, 0.300 mmol)溶于 N, N - 二甲基甲酰胺(2.5 ml) - 三乙胺(0.5 ml), 加入乙胺盐酸盐(122 mg, 1.50 mmol), 在室温下搅拌一整夜后, 在 80℃ 下搅拌 1.5 小时。加入乙胺盐酸盐(122 mg, 1.50 mmol), 80℃ 下搅拌 2 小时, 再加入乙胺盐酸盐(122 mg, 1.50 mmol)、三乙胺(0.5 ml), 80℃ 下搅拌 0.5 小时后, 在室温下搅拌 2 日。将反应溶液用乙酸乙酯(100 ml) - 水(50 ml)分层, 有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 进行减压浓缩。将其用硅胶柱色谱(富士 SILYSIABW - 300、己烷: 乙酸乙酯 = 3: 2 ~ 乙酸乙酯)精制, 得到的结晶悬浊在乙醚(10 ml) - 己烷(50 ml)中, 进行过滤, 经干燥得到无色结晶状的目标化合物(41

mg, 0.11 mmol)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.04 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.83 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 3.15 (2H, m), 3.19 (3H, s), 6.51 (1H, dd, $J=2.4$, 6.6 Hz), 6.67 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=2.4$, 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.16 (1H, m), 8.29 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.27 (1H, m).

ESI - MS: 368.13 (M+H).

实施例 187 6 - (2 - (3 - 乙基脲基) 吡啶 - 4 - 基氧) 吲哚 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用 (4 - (1 - 甲基氨基甲酰基 - 1H - 吲哚 - 6 - 基氧) 吡啶 - 2 - 基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (100 mg, 0.19 mmol)、乙胺盐酸盐 (78 mg, 0.96 mmol)、三乙胺 (0.5 ml), 采用与实施例 5 相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物 (54 mg, 0.15 mmol, 80 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.03 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.79 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 3.07 - 3.14 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J=2.4$, 5.8 Hz), 6.71 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J=2.4$, 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.96 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 8.16 (1H, m), 9.02 (1H, s).

ESI - MS : 354.15 (M+H), 376.16 (M+Na).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 187 - 1 4 - (1H - 吲哚 - 6 - 基氧) 吡啶 - 2 - 基胺

使氢化钠 (1.04 g, 26.0 mmol, 60 % in oil) 悬浊在二甲亚砆 (2.5 ml) 中, 室温下、氮气气流中, 依次加入 6 - 羟基吲哚 (3.46 g, 26.0 mmol)、2 - 氨基 - 4 - 氯吡啶 (2.57 g, 20.0 mmol、国际公开第 02/32872 号), 升至 160°C, 加热搅拌 8.5 小时。放冷至室温后, 将反应溶液用乙酸乙酯 (150 ml) - 氨水: 水 = 1: 1 (50 ml) 分层, 有机层依次用氨水: 水 = 1: 1、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 进行浓缩。残渣用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIABW - 300, 乙酸乙酯 ~ 乙酸乙酯: 甲醇 = 93: 7) 精制, 得到的结晶悬浊在乙醚中, 进行过滤, 用乙醚进行洗涤,

经干燥得到淡黄色结晶状的目标化合物 (477 mg, 2.12 mmol, 10.6 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 5.76 (1H, s), 5.82 (2H, brs), 6.13 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 6.44 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 11.12 (1H, brs).

制造例 187-2 6-(2-氨基吡啶-4-基氧)吡啶-1-羧酸 甲基酰胺

使用 4-(1H-吡啶-6-基氧)吡啶-2-基胺(285 mg, 1.27 mmol)、氢化钠(63 mg, 1.58 mmol, 60 % in oil)、N-甲基氨基甲酸苯酯(239 mg, 1.58 mmol), 采用与制造例 5-1 相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物 (315 mg, 1.12 mmol, 87.9 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.80 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 5.77 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 5.85 (2H, m), 6.14 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=4.4$ Hz).

制造例 187-3 (4-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-6-基氧)吡啶-2-基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯

使用 6-(2-氨基吡啶-4-基氧)吡啶-1-羧酸 甲基酰胺(315 mg, 1.12 mmol)、三乙胺(0.51 ml, 3.7 mmol)、氯甲酸苯酯 (0.42 ml, 3.4 mmol), 采用与制造例 5-2 相同的方法, 得到淡粉色结晶状的目标化合物 (404 mg, 0.77mmol, 69 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.78 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 7.16 (4H, d, $J=7.8$ Hz), 7.29 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.42 (4H, t, $J=7.8$ Hz), 7.52 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.15 (1H, m), 8.44 (1H, d, $J=5.6$ Hz).

实施例 188 6-(2-(3,3-二乙基脲基)吡啶-4-基氧)

吡啶-1-羧酸 甲基酰胺

使用(4-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-6-基氧)吡啶-2-基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯(100 mg, 0.19 mmol)、二乙胺(0.10 ml, 0.96 mmol), 采用与实施例5相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物(55 mg, 0.14 mmol, 76 %).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.01 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.79 (3H, d, J=4.4 Hz), 3.26-3.32 (4H, m), 6.56 (1H, dd, J=2.0, 5.6 Hz), 6.71 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.96 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.08 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.15 (1H, m), 8.63 (1H, s).

ESI-MS : 382.21 (M+H).

实施例 189 6-(2-(3-(2-二乙基氨基乙基)脲基)吡啶-4-基氧)吡啶-1-羧酸 甲基酰胺

使用(4-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-6-基氧)吡啶-2-基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯(100 mg, 0.19 mmol)、2-二乙基氨基乙胺(0.14 ml, 0.96 mmol), 采用与实施例5相同的方法, 得到淡黄色结晶状的目标化合物(51 mg, 0.12 mmol, 63 %).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=7.6 Hz), 2.41-2.49 (6H, m), 2.79 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.14 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J=2.4, 6.0 Hz), 6.71 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.84 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.4, 8.2 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.84 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.96 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.16 (2H, m), 9.13 (1H, s).

ESI-MS : 425.29 (M+H).

实施例 190 6-(2-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)吡啶-1-羧酸 甲基酰胺

使用(4-(1-甲基氨基甲酰基-1H-吡啶-6-基氧)吡啶-2-基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯(100 mg, 0.19 mmol)、4-(吡咯烷-1-基)哌啶(148 mg, 0.96 mmol), 采用与实施例5相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物(72 mg, 0.16 mmol, 82 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.19 - 1.31 (2H, m), 1.63 (4H, m), 1.76 (2H, m), 2.09 (1H, m), 2.44 (4H, m), 2.79 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 2.82 (2H, m), 3.92 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J=2.4, 5.6$ Hz), 6.71 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.15 (1H, m), 9.12 (1H, s).

ESI - MS : 436.32 (M+H).

实施例 191 6 - (6 - (3 - 乙基脲基) 嘧啶 - 4 - 基氧) 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用 6 - (6 - 氨基嘧啶 - 4 - 基氧) 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺 (245 mg, 0.865 mmol)、三乙胺 (0.40 ml, 2.9 mmol)、氯甲酸苯酯 (0.33 ml, 2.6 mmol), 采用与制造例 5 - 2 相同的方法, 得到淡黄色结晶状的中间体 ((4 - (1 - 甲基氨基甲酰基 - 1H - 吡啶 - 6 - 基氧) 嘧啶 - 6 - 基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯, 597 mg)。使用该中间体 (143 mg)、乙胺盐酸盐 (88 mg, 1.1 mmol)、三乙胺 (0.5 ml), 采用与实施例 5 相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物 (43 mg, 0.12 mmol)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.03 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 2.80 (3H, s), 3.10 (2H, m), 6.71 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.16 (1H, m), 8.36 (1H, s), 9.45 (1H, s).

ESI - MS : 355.27 (M+H), 377.26 (M+Na).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 191 - 1 6 - (1H - 吡啶 - 6 - 基氧) 嘧啶 - 4 - 基胺

使氢化钠 (200 mg, 5.00 mmol) 悬浊在二甲亚砜 (8 ml) 中, 室温、搅拌下, 依次加入 6 - 羟基吡啶 (666 mg, 5.00 mmol)、6 - 氨基 - 4 - 氯嘧啶 (518 mg, 4.00 mmol), 60℃ 下搅拌 2 小时、80℃ 下搅拌 1 小时、100℃ 下搅拌 1.5 小时。放冷至室温后, 将反应溶液用乙酸乙酯 - 水分层, 有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 进行浓缩。残渣用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIA BW - 300, 己烷: 乙酸乙酯 = 1:

1-乙酸乙酯~乙酸乙酯: 甲醇=98:2)精制,使得到的结晶悬浊在乙酸乙酯(50 ml)中,在室温下搅拌一整夜后,将结晶过滤,用乙醚进行洗涤,经干燥得到淡黄色结晶状的目标化合物(322 mg, 1.42 mmol, 35.6%)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.56 (1H, s), 6.44 (1H, s), 6.72 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.12 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.05 (1H, s), 11.13 (1H, brs).

制造例 191-2 6-(6-氨基嘧啶-4-基氧)吡啶-1-羧酸
甲基酰胺

使用 6-(1H-吡啶-6-基氧)嘧啶-4-基胺(320 mg, 1.41 mmol)、氯化钠(68 mg, 1.7 mmol, 60 % in oil)、N-甲基氨基甲酸苯酯(257 mg, 1.70 mmol),采用与制造例 5-1 相同的方法,得到无色结晶状的目标化合物(245 mg, 0.865 mmol, 61.3%)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.80 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 5.64 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 6.77 (2H, s), 6.96 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.05 (1H, s), 8.12 (1H, m).

实施例 192 6-(6-(3,3-二乙基脲基)嘧啶-4-基氧)吡
啶-1-羧酸 甲基酰胺

使用实施例 191 中得到的中间体(149 mg)、二乙胺(0.11 ml, 1.1 mmol),采用与实施例 5 相同的方法,得到乳白色结晶状的目标化合物(63 mg, 0.16 mmol)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.03 (6H, t, $J=7.2$ Hz), 2.80 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 3.33 (4H, q, $J=7.2$ Hz), 6.71 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.15 (1H, m), 8.38 (1H, s), 9.31 (1H, s).

ESI-MS : 383.23 (M+H), 405.26 (M+Na).

实施例 193 6-(6-(3-(2-二乙基氨基乙基)脲基)嘧啶

-4-基氧) 吡啶-1-羧酸 甲基酰胺

使用实施例 191 中得到的中间体(164 mg)、2-二乙基氨基乙胺(0.15 ml, 1.1 mmol), 采用与实施例 5 相同的方法, 得到灰白色结晶状的目标化合物(63 mg, 0.15 mmol)。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.44 (6H, m), 2.80 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.13 (2H, m), 6.70 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.90 (2H, m), 7.43 (1H, brs), 7.62 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.83 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.98 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.15 (1H, m), 8.34 (1H, s), 9.63 (1H, s).

ESI - MS : 426.31 (M+H).

实施例 194 6 - (6 - ((4 - 吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基羧基) 氨基) 嘧啶 - 4 - 基氧) 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用实施例 191 中得到的中间体(141 mg)、4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶(167 mg, 1.08 mmol), 采用与实施例 5 相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物(59 mg, 0.13 mmol)。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.22 - 1.34 (2H, m), 1.64 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.44 (4H, m), 2.80 (3H, d, J=4.0 Hz), 2.88 (2H, m), 3.93 (2H, m), 6.70 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.99 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 7.20 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.83 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.97 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.15 (1H, m), 8.38 (1H, s), 9.73 (1H, s).

ESI - MS : 464.36 (M+H).

实施例 195 4 - (6 - (3 - 乙基脲基) 嘧啶 - 4 - 基氧) 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用 4 - (6 - 氨基嘧啶 - 4 - 基氧) 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺(245 mg, 0.865 mmol)、三乙胺(0.40 ml, 2.9 mmol)、氯甲酸苯酯 (0.33 ml, 2.6 mmol), 采用与制造例 5 - 2 相同的方法, 得到淡黄色结晶状的中间体 ((4 - (1 - 甲基氨基甲酰基 - 1H - 吡啶 - 4 - 基氧) 嘧啶 - 6 - 基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯及 (4 - (1 - 甲基氨基甲酰基 -

1H-吡啶-4-基氧)嘧啶-6-基)氨基甲酸苯酯的混合物、379 mg)。使用该中间体(94 mg)、乙胺盐酸盐(78 mg, 0.96 mmol)、三乙胺(0.5 ml), 采用与实施例 5 相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物(41 mg, 0.12 mmol)。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.82 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.12 (2H, m), 6.40 (1H, d, J=3.8 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.05 (1H, s), 7.28 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.31 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=3.8 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.17 (1H, m), 8.33 (1H, m), 9.48 (1H, s).

ESI-MS : 355.20 (M+H), 377.25 (M+Na).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 195-1 6-(1H-吡啶-4-基氧)嘧啶-4-基胺

使用 6-氨基-4-氯嘧啶 (777 mg, 6.00 mmol)、4-羟基吡啶 (999 mg, 7.50 mmol)、氢氧化钠 (300 mg, 7.50 mmol), 100℃下, 进行 6 时间与制造例 191-1 相同的反应, 得到灰白色结晶状的目标化合物 (568 mg, 2.51 mmol, 41.8 %).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 5.56 (1H, s), 6.13 (1H, m), 6.70 (2H, brs), 6.74 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.09 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.29 (2H, m), 8.05 (1H, s), 11.28 (1H, s).

制造例 195-2 4-(6-氨基嘧啶-4-基氧)吡啶-1-羧酸甲基酰胺

使用 6-(1H-吡啶-4-基氧)嘧啶-4-基胺(300 mg, 1.33 mmol)、氢氧化钠(83 mg, 2.1 mmol, 60 % in oil)、N-甲基氨基甲酸苯酯(314 mg, 2.07 mmol), 采用与制造例 5-1 相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物 (279 mg, 0.985 mmol, 74.0 %).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.82 (3H, d, J=4.4 Hz), 5.64 (1H, s), 6.39 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.77 (2H, brs), 6.94 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.27 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.75 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.15 (1H, m).

实施例 196 4 - (6 - (3, 3 - 二乙基脲基) 嘧啶 - 4 - 基氧) 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用实施例 195 中得到的中间体(94 mg)、二乙胺(0.10 ml, 0.96 mmol), 采用与实施例 5 相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物(54 mg, 0.14 mmol)。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.04 (6H, t, $J=6.8$ Hz), 2.82 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 3.34 (4H, q, $J=6.8$ Hz), 6.41 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.28 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.17 (1H, m), 8.35 (1H, s), 9.34 (1H, s).

ESI - MS : 383.31 (M+H), 405.22 (M+Na).

实施例 197 4 - (6 - (3 - (2 - 二乙基氨基乙基) 脲基) 嘧啶 - 4 - 基氧) 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用实施例 195 中得到的中间体(94 mg)、2 - 二乙基氨基乙胺(0.14 ml, 0.96 mmol), 采用与实施例 5 相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物(49 mg, 0.12 mmol)。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.93 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 2.45 (6H, m), 2.82 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 3.14 (2H, m), 6.40 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.28 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.45 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.17 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.65 (1H, brs).

ESI - MS : 426.27 (M+H).

实施例 198 4 - (6 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 羧基) 氨基) 嘧啶 - 4 - 基氧) 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用实施例 195 中得到的中间体(94 mg)、4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶(148 mg, 0.96 mmol), 采用与实施例 5 相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物(57 mg, 0.12 mmol)。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.22 - 1.35 (2H, m), 1.64 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.13 (1H, m), 2.45 (4H, m), 2.82 (3H, d,

J=3.2 Hz), 2.89 (2H, m), 3.94 (2H, m), 6.40 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.26 (1H, s), 7.28 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.76 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.16 (1H, m), 8.35 (1H, s), 9.35 (1H, s).

ESI - MS : 464.35 (M+H).

实施例 199 5 - (2 - (3 - (3 - 二乙基氨基丙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氨基) 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使 1 - (4 - 氯吡啶 - 2 - 基) - 3 - (3 - 二乙基氨基丙基) 脲(30 mg, 0.11 mmol)溶于乙氧基乙醇(1.1 ml), 加入吡啶盐酸盐(24 mg, 0.22 mmol)、5 - 氨基吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺(22 mg, 0.12 mmol、制造例 218 - 2), 在 130℃下搅拌 2 小时。放冷至室温后, 将反应溶液用饱和碳酸氢钠水溶液 - 乙酸乙酯分层, 有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 进行减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIANH, 己烷: 乙酸乙酯 = 1: 3 ~ 乙酸乙酯 ~ 乙酸乙酯: 甲醇 = 93: 7)精制, 得到淡黄色粉末状的目标化合物(8 mg, 0.018 mmol, 17 %).

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 0.94 (6H, t, J=6.8 Hz), 1.54 (2H, m), 2.37 - 2.46 (6H, m), 2.83 (3H, d, J=3.6 Hz), 3.16 (2H, m), 6.42 (1H, d, J=5.8 Hz), 6.63 (1H, d, J=3.2 Hz), 6.73 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.37 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.80 (1H, m), 8.08 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.66 (1H, s), 8.81 (1H, m), 8.86 (1H, s).

ESI - MS : 438.36 (M+H).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 199 - 1 (4 - 氯吡啶 - 2 - 基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯

使 2 - 氨基 - 4 - 氯吡啶(5.00 g, 38.9 mmol、国际公开第 02/32872 号)溶于四氢呋喃(200 ml), 加入三乙胺(17.9 ml, 128 mmol)。水浴搅拌下在其中滴加氯甲酸苯酯(14.6 ml, 117 mmol), 室温下搅拌 1.5 小时。将反应溶液用水 - 乙酸乙酯分层, 有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥、进行减压浓缩。得到的残渣用硅胶过滤, 浓缩后,

使得到的结晶悬浊在乙醚中后, 进行过滤, 将结晶用乙醚洗涤后, 进行干燥, 得到淡黄色结晶状的目标化合物(3.77 g, 10.2 mmol, 26.3 %). 将母液减压浓缩后, 重复相同的操作, 得到淡黄色结晶(二次晶)状的目标化合物(3.89 g, 10.5 mmol, 27.1 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 7.20 (4H, d, $J=7.6$ Hz), 7.30 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.44 (4H, t, $J=7.6$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J=1.6, 5.2$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.60 (1H, d, $J=5.2$ Hz).

制造例 199-2 1-(4-氯吡啶-2-基)-3-(3-二乙基氨基丙基)脲

使(4-氯吡啶-2-基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯(738 mg, 2.00 mmol)溶于N, N-二甲基甲酰胺(8.0 ml), 加入N, N-二乙基-1, 3-二氨基丙烷(1.57 ml, 10.0 mmol), 在室温下搅拌1小时。将反应溶液用水-乙酸乙酯分层, 有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 进行减压浓缩。得到的残渣放入硅胶柱色谱(富士SILYSIANH, 己烷-乙酸乙酯-甲醇体系), 得到淡褐色油状的目标化合物(309 mg, 1.09 mmol, 54.3 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.92 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 1.54 (2H, m), 2.35 - 2.44 (6H, m), 3.16 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.73 (1H, brs), 8.13 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 9.31 (1H, m).

实施例 200 5-(N-(2-(3-(3-二乙基氨基丙基)脲基)吡啶-4-基)-N-甲基氨基)吡啶-1-羧酸 甲基酰胺

使用5-(N-甲基氨基)吡啶-1-羧酸 甲基酰胺(22 mg, 0.11 mmol)、1-(4-氯吡啶-2-基)-3-(3-二乙基氨基丙基)脲(30 mg, 0.11 mmol、制造例199-2)、吡啶盐酸盐(25 mg, 0.22 mmol), 采用与实施例199相同的方法, 得到淡黄色粉末状的目标化合物(6 mg, 0.013 mmol, 12 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.91 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 1.51 (2H, m), 2.34 - 2.43 (6H, m), 2.83 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 3.13 (2H, m), 3.23 (3H, s), 6.11 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 6.40 (1H, s), 6.70 (1H, d, $J=3.6$ Hz),

7.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.44 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.84 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.14 (1H, m), 8.27 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.76 (1H, s), 8.78 (1H, brs).

ESI - MS : 452.38 (M+H).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 200 - 1 5 - (N - 甲基氨基) 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使 5 - 氨基吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺(22 mg, 0.11 mmol、制造例 218 - 2)溶于甲醇(5.5 ml), 加入苯并三唑 - 1 - 基甲醇(434 mg, 2.91 mmol)。随后由于结晶析出, 因此追加甲醇(5.5 ml), 使其溶解, 在室温下搅拌 1.25 小时。然后, 在 60℃下加热搅拌 1 小时。放冷后, 过滤析出的结晶, 用甲醇洗涤, 进行干燥, 得到无色结晶(421 mg)。将其溶于 N, N - 二甲基甲酰胺(4.2 ml) - 甲醇(21 ml)混合溶剂, 在室温搅拌下, 加入硼氢化钠(99 mg, 2.63 mmol), 搅拌 1.5 小时。在其中追加硼氢化钠(99 mg, 2.63 mmol), 在室温下再搅拌 12 小时。将先前得到的结晶的母液减压浓缩, 使用得到的残渣与硼氢化钠(342 mg, 9.02 mmol)进行相同的反应。将两反应溶液用饱和碳酸氢钠水溶液 - 乙酸乙酯分层, 合并二个有机层, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 进行减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIA BW - 300, 己烷 - 乙酸乙酯 - 甲醇体系)进行精制。得到的结晶悬浊在乙酸乙酯中, 进行过滤, 将结晶用乙酸乙酯洗涤, 进行干燥得到淡粉色结晶状的目标化合物(255 mg, 1.25 mmol, 43.1 %)。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.66 (3H, s), 2.78 (3H, d, J=4.4 Hz), 5.32 (1H, brs), 6.42 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.56 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.61 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.84 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.93 (1H, d, J=9.0 Hz).

实施例 201 5 - (2 - (3, 3 - 二乙基脲基) 吡啶 - 4 - 基氨基) 吡啶 - 1 - 羧酸 苯基酰胺

使 5 - (2 - 氨基吡啶 - 4 - 基氨基) 吡啶 - 1 - 羧酸 苯基酰胺(69 mg, 0.20 mmol)溶于四氢呋喃(14 ml), 加入三乙胺(0.055 ml, 0.40 mmol)

后,在冰冷搅拌下加入氯甲酸苯酯(0.038 ml, 0.30 mmol)。将该反应溶液中的 7.0 ml 移至其他容器,对其进行减压浓缩。将其用 N, N - 二甲基甲酰胺(1.0 ml)溶解,使用二乙胺(0.031 ml, 0.30 mmol),进行与实施例 27 相同的反应,将得到的粗产物用 TLC 板(富士 SILYSIA NH、展开溶剂:乙酸乙酯)精制,得到淡黄色结晶状的目标化合物 (2.0 mg, 0.005 mmol)。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.07 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 3.33 (4H, m), 6.52 (1H, m), 6.72 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.40 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.18 (2H, m), 8.65 (1H, s), 10.03 (1H, s).

ESI - MS : 443.29 (M+H).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 201 - 1 5 - 硝基吲哚 - 1 - 羧酸 苯基酰胺

使氢化钠(802 mg, 20.0 mmol, 60% in oil) 悬浊在 N, N - 二甲基甲酰胺(40ml)中,加入 5 - 硝基吲哚 (2.50 g, 15.4 mmol),在室温下搅拌 30 分钟。在其中加入异氰酸苯酯(2.01 ml, 1.23 mmol),再在室温下搅拌 1.5 小时。在反应液中加入水(80 ml),在室温下 30 搅拌分钟后,将析出的结晶过滤,依次用水、乙醚洗涤,进行吸引干燥,得到淡黄色结晶状的目标化合物 (3.53g, 12.3 mmol, 79.8 %).

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 7.00 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.16 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.40 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J=2.4, 9.2$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.36 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.62 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.30 (1H, s).

制造例 201 - 2 5 - 氨基吲哚 - 1 - 羧酸 苯基酰胺

使 5 - 硝基吲哚 - 1 - 羧酸 苯基酰胺(3.53 g, 12.3 mmol)溶于乙醇(250 ml),加入水(50 ml)、电解铁粉(2.75 g, 49.2 mmol)、氯化铵(5.26 g, 98.4 mmol),在 80℃下加热搅拌 2 小时。放冷至室温后,过滤,将不溶物用乙酸乙酯洗涤,将滤液减压浓缩。将其用水 - (乙酸乙酯 + 四氢呋喃)分层,有机层用饱和食盐水进行洗涤,用无水硫酸钠干燥,

进行减压浓缩。得到的残渣用乙醚固化，结晶悬浊在乙醚中后，进行过滤，结晶用乙醚洗涤后，进行干燥，得到淡红色粉末状的目标化合物(681 mg, 2.71 mmol, 22.0 %)。将母液减压浓缩后，重复相同的操作，得到淡红色粉末(二次结晶)状的目标化合物(590 mg, 2.35 mmol, 19.1 %)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.80 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.09 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.34 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.61 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.79 (1H, s).

制造例 201-3 5-(2-氨基吡啶-4-基氨基)吡啶-1-羧酸 苯基酰胺

使 2-氨基-4-氯吡啶(500 mg, 0.446 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(5.0 ml)，加入吡啶盐酸盐(750 mg)、5-氨基吡啶-1-羧酸 苯基酰胺(408 mg, 1.62 mmol)，在 100℃下搅拌 6.5 小时。放冷至室温后，将反应溶液用饱和碳酸氢钠水溶液-乙酸乙酯分层，将有机层用饱和食盐水进行洗涤，用无水硫酸镁干燥，进行减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIA NH, 己烷-乙酸乙酯-甲醇体系)进行精制。得到的淡黄色油状物用乙醚固化，使结晶悬浊在乙醚中，进行过滤，结晶用乙醚进行洗涤，经干燥得到淡黄色结晶状的目标化合物(188 mg, 0.464 mmol, 35.7 %)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.45 (2H, m), 5.99 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.10 (1H, dd, $J=2.0, 6.0$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=2.0, 8.6$ Hz), 7.12 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.37 (3H, m), 7.56 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.26 (1H, s), 9.98 (1H, s).

实施例 202 5-(2-(3-(3-二乙基氨基丙基)脒基)吡啶-4-基氨基)吡啶-1-羧酸 苯基酰胺

使 5-(2-氨基吡啶-4-基氨基)吡啶-1-羧酸 苯基酰胺(69 mg, 0.20 mmol、制造例 201-3)溶于四氢呋喃(14 ml)，加入三乙胺

(0.055 ml, 0.40 mmol)后,在冰冷搅拌下加入氯甲酸苯酯(0.038 ml, 0.30 mmol)。将该反应溶液中的 7.0 ml 移至其他容器后剩余的溶液减压浓缩。将其用 N, N-二甲基甲酰胺(1.0 ml)溶解,使用 N, N-二乙基-1, 3-二氨基丙烷(0.047 ml, 0.30 mmol), 进行与实施例 201 相同的反应,得到的粗产物用 TLC 板(富士 SILYSIANH、展开溶剂: 乙酸乙酯/乙醇 = 10/1)精制,使得到的结晶悬浊在乙酸乙酯中,进行过滤,经干燥得到无色结晶状的目标化合物 (3 mg, 0.006 mmol)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.93 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 1.53 (2H, m), 2.42 (6H, m), 3.18 (2H, m), 6.43 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.70 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.12 (2H, m), 7.38 (3H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, m), 8.86 (1H, s), 10.01 (1H, s).

ESI - MS : 500.54 (M+H).

实施例 203 5 - (5 - 氰基 - 2 - (3 - (2 - 二乙基氨基乙基) 脲基) 吡啶 - 4 - 基氨基) 吲哚 - 1 - 羧酸 苯基酰胺

使用 5 - (2 - 氨基 - 5 - 氰基吡啶 - 4 - 基氨基) 吲哚 - 1 - 羧酸苯基酰胺 (60 mg, 0.16 mmol)、三乙胺(0.056 ml, 0.41 mmol)、氯甲酸苯酯(0.082 ml, 0.66 mmol), 进行与制造例 5 - 2 相同的反应后,对溶剂进行减压浓缩。使用其与 2 - 二乙基氨基乙胺(0.115 ml, 0.81 mmol), 采用与实施例 5 相同的方法,得到淡黄色结晶状的目标化合物 (63 mg, 0.12 mmol, 76 %).

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.92 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 2.38 - 2.46 (6H, m), 3.09 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 7.03 (1H, brs), 7.13 (1H, dd, $J=6.8, 7.6$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.38 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.65 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.25 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.21 (1H, brs), 10.06 (1H, s).

ESI - MS : 511.53 (M+H).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 203 - 1 5 - (2 - 氨基 - 5 - 氰基吡啶 - 4 - 基氨基) 吲哚 - 1 - 羧酸 苯基酰胺

使 2 - 氨基 - 4 - 氯 - 5 - 氰基吡啶(200 mg, 1.30 mmol、制造例 215 - 2)溶于乙氧基乙醇(13.0 ml), 加入 5 - 氨基吲哚 - 1 - 羧酸 苯基酰胺(408 mg, 1.62 mmol、制造例 201 - 2)、吡啶盐酸盐(315 mg, 2.73 mmol), 在 130℃下加热搅拌 4 小时。放冷至室温后, 将反应溶液用饱和碳酸氢钠水溶液 - 乙酸乙酯分层, 将有机层用饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 进行减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIANH, 己烷: 乙酸乙酯 = 2: 3 ~ 乙酸乙酯 ~ 乙酸乙酯: 甲醇 = 95: 5)进行精制。将得到的淡黄色油状物用乙醚固化, 使结晶悬浊乙醚中, 进行过滤, 结晶用乙醚进行洗涤, 经干燥得到无色结晶状的目标化合物(171 mg, 0.464 mmol, 35.7%)。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 5.77 (1H, s), 6.40 (2H, brs), 6.74 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.13 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.38 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.64 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, s), 10.04 (1H, s).

实施例 204 5 - (5 - 氰基 - 2 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基) 吡啶 - 4 - 基氨基) 吲哚 - 1 - 羧酸 苯基酰胺

使用 5 - (2 - 氨基 - 5 - 氰基吡啶 - 4 - 基氨基) 吲哚 - 1 - 羧酸 苯基酰胺 (60 mg, 0.16 mmol、制造例 203 - 1)、三乙胺(0.056 ml, 0.41 mmol)、氯甲酸苯酯(0.082 ml, 0.66 mmol)、4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶(126 mg, 0.81 mmol), 进行与实施例 203 相同的反应, 得到无色结晶状的目标化合物 (73 mg, 0.13 mmol, 82%)。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.17 - 1.28 (2H, m), 1.62 (4H, m), 1.73 (2H, m), 2.07 (1H, m), 2.42 (4H, m), 2.80 (2H, m), 3.87 (2H, m), 6.75 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.13 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.38 (3H, m), 7.48 (1H, s), 7.64 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.07 (1H, d,

J=3.6 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.30 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.20 (1H, brs), 10.06 (1H, s).

ESI - MS : 549.48 (M+H).

实施例 205 5 - (N - (2 - (3 - (3 - 二乙基氨基丙基) 脲基) - 5 - 氰基吡啶 - 4 - 基) - N - 甲基氨基) 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用 5 - (N - (2 - 氨基 - 5 - 氰基吡啶 - 4 - 基) - N - 甲基氨基) 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺(13 mg, 0.041 mmol)、氯甲酸苯酯(0.011 ml, 0.089 mmol)、三乙胺(0.014 ml, 0.10 mmol)、N, N - 二乙基 - 1, 3 - 二氨基丙烷(0.032 ml, 0.21 mmol), 进行与实施例 203 相同的反应, 得到无色结晶状的目标化合物(13 mg, 0.027 mmol, 67 %).

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 0.92 (6H, t, J=7.0 Hz), 1.53 (2H, m), 2.41 (6H, m), 2.82 (3H, d, J=4.0 Hz), 3.14 (2H, m), 3.29 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.09 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.74 (1H, brs), 7.84 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.15 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=8.8 Hz), 9.27 (1H, s).

ESI - MS : 477.40 (M+H).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 205 - 1 5 - (N - (2 - 氨基 - 5 - 氰基吡啶 - 4 - 基) - N - 甲基氨基) 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使用 2 - 氨基 - 4 - 氯 - 5 - 氰基吡啶(27 mg, 0.18 mmol、制造例 215 - 2)、5 - (N - 甲基氨基) 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺(30 mg, 0.15 mmol)、吡啶盐酸盐(38 mg, 0.38 mmol), 采用与制造例 203 - 1 相同的方法, 得到无色结晶状的目标化合物(13 mg, 0.041 mmol, 35.7 %).

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 5.77 (1H, s), 6.40 (2H, brs), 6.74 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.13 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.38 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.64 (2H, d, J=7.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=3.6 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, s), 10.04 (1H, s).

实施例 206 N1 - 甲基 - 5 - (2 - (氮杂环丁烷 - 1 - 基羰基) 氨

基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

在制造例 5-2 中合成的 N-(4-(1-(甲基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯 (116mg, 0.222mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺(1 ml)溶液中加入氮杂环丁烷盐酸盐 (104mg, 1.11mmol) 与三乙胺 (0.155ml, 1.11mmol), 室温下搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 有机层用无水硫酸钠干燥。进行减压浓缩, 残渣用醚-己烷 = 1: 1 混合溶剂洗涤, 过滤固体, 得到目标化合物 (50mg) 的结晶。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.03 - 2.13 (2H, m), 2.83 (3H, d, J=6.2 Hz), 3.99 (4H, t, J=7.9 Hz), 6.54 (1H, dd, J=2.2, 6.7Hz), 6.68 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.2, 8.3Hz), 7.35 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=6.7 Hz), 8.03 - 8.20 (1H, m), 8.28 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.88 (1H, s).

实施例 207 N1-乙基-5-(2-(氮杂环丁烷-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使用制造例 55-1 中合成的 N-(4-(1-(乙基氨基)羰基-1H-5-吡啶氧基)-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯(120mg, 0.224 mmol)与、N, N-二甲基甲酰胺(1 ml)、氮杂环丁烷盐酸盐 (105mg, 1.12mmol)、三乙胺 (0.156ml, 1.12mmol), 按照与实施例 206 相同的方法得到目标化合物 (50mg) 的白色结晶。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.19 (3H, t, J=7.9 Hz), 2.04 - 2.13 (2H, m), 3.27 - 3.36 (2H, m), 3.90 (4H, t, J=7.0 Hz), 6.52 (1H, dd, J=1.9, 6.5 Hz), 6.67 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.02 (1H, dd, J=1.9, 8.4 Hz), 7.34 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.42 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.90 (1H, d, J=3.9 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.5 Hz), 8.21 (1H, t, J=6.5 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.88 (1H, s).

实施例 208 N1-环丙基-5-(2-(氮杂环丁烷-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

在用与实施例 68 相同的方法得到的 N-(4-(1-环丙基氨基羰基

基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯与 N-(4-(1-环丙基氨基羰基-1H-5-吡啶基)氧-2-吡啶基)氨基甲酸苯酯的混合物 (228mg) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (2 ml)、氮杂环丁烷盐酸盐 (194mg, 2.07mmol)、三乙胺 (0.29ml, 2.08mmol), 按照与实施例 206 相同的方法得到目标化合物 (80mg) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.59 - 0.65 (2H, m), 0.70 - 0.78 (2H, m), 2.03 - 2.13 (2H, m), 2.73 - 2.82 (1H, m), 3.89 (4H, t, J=7.1 Hz), 6.52 (1H, dd, J=2.0, 6.6 Hz), 6.64 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.87 (1H, d, J=3.9 Hz), 8.05 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.23 - 8.30 (2H, m), 8.87 (1H, s).

实施例 209 N1-甲基-5-(2-((4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺

在实施例 40 中合成的 N1-甲基-5-(2-(4-氧代哌啶-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺(476mg)的二氯甲烷(3.5ml)溶液中加入吗啉(228mg,1.64mmol)、三乙氧基硼氢化钠(372mg,1.76mmol)、乙酸(0.134ml,2.34mmol), 室温下搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 有机层用无水硫酸钠干燥。进行减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIANH、乙酸乙酯-甲醇体系)进行精制。得到的固体用醚-己烷=1:1 混合溶剂洗涤, 进行过滤, 得到目标化合物(110mg)的结晶。

MS Spectrum (ESI): 479 (M+1), 958 (2M+1).

实施例 210 N1-甲基-5-(2-((4-(氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺

在实施例 40 中合成的 N1-甲基-5-(2-(4-氧代哌啶-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺(555mg, 1.36mmol)的二氯甲烷(3.7ml)溶液中加入氮杂环丁烷盐酸盐

(179mg,2.00mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(434mg,2.05mmol),室温下搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层,有机层用无水硫酸钠干燥。进行减压浓缩,残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIANH、乙酸乙酯-甲醇体系)进行精制。得到的固体用醚-己烷=1:1混合溶剂洗涤,进行过滤,得到目标化合物的结晶(5mg)以及含有目标化合物的混合物 410mg。

MS Spectrum (ESI): 449 (M+1), 897 (2M+1).

实施例 211 N1-甲基-5-(2-((4-(二乙基氨基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺

在实施例 40 中合成的 N1-甲基-5-(2-(4-氧代哌啶-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺(558mg)的二氯甲烷(4ml)溶液中加入二乙胺(0.199ml,1.92mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(436mg,2.06mmol)、乙酸(0.157ml,2.74mmol),按照与实施例 209 相同的方法得到目标化合物(20mg)的结晶。另外,还得到含有目标化合物的混合物 180mg。

MS Spectrum (ESI): 465 (M+1).

实施例 212 N1-甲基-5-(2-((4-(4-羟基哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基)吡啶-4-基氧)-1H-1-吡啶羧酰胺

在实施例 40 中合成的 N1-甲基-5-(2-(4-氧代哌啶-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺(500mg)的二氯甲烷(3.5ml)溶液中加入 4-羟基哌啶(174mg,1.72mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(389mg,1.84mmol)、乙酸(0.141ml,2.46mmol),按照与实施例 209 相同的方法得到目标化合物(100mg)的结晶。

MS Spectrum (ESI): 493 (M+1), 985 (2M+1).

实施例 213 N1-丙基-5-(2-(吡咯烷-1-基羰基)氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使 N1-丙基-5-(2-氨基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺(477mg,1.54mmol)与四氢呋喃 (5 ml)在室温下悬浊,搅拌下加入

三乙胺 (0.536 ml, 3.08 mmol)、氯甲酸苯酯 (0.389ml, 3.85 mmol) , 在室温下搅拌 2 小时。在反应溶液中加入水, 将其用乙酸乙酯进行萃取, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 进行减压浓缩。残渣在加入 N, N - 二甲基甲酰胺 (3ml) 与吡咯烷 (0.27ml, 3.23mmol) , 室温下搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 有机层用无水硫酸钠干燥。进行减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIA NH、乙酸乙酯 - 甲醇体系) 进行精制。得到的固体用醚 - 己烷 = 1: 1 混合溶剂洗涤, 进行过滤, 得到目标化合物的结晶 (40mg) 。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 0.93 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.52 - 1.65 (2H, m), 1.74 - 1.82 (4H, m), 3.20 - 3.40 (6H, m), 6.56(1H, dd, $J=2.7, 6.3$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.04(1H, dd, $J=2.7, 7.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 8.23 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.61(1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 213 - 1 N1 - 丙基 - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

氮气气氛中、室温搅拌下在国际公开第 02/32872 号记载的 4 - (1H - 5 - 吡啶基氧) - 2 - 吡啶胺 (487mg, 2.16mmol、CAS NO.417722 - 11 - 3) 的 N, N - 二甲基甲酰胺 (7ml) 溶液中缓慢加入氢化钠 (104mg, 2.6mmol、60% oil)。搅拌 2 小时后, 加入 N - 丙基氨基甲酸苯酯 (465mg, 2.6mmol), 搅拌 4 小时。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 将有机层用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。进行减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIA NH、乙酸乙酯 - 甲醇体系) 过滤, 得到含有目标化合物的混合物 500mg。

MS Spectrum (ESI): 311 (M+1).

实施例 214 N1 - 异丙基 - 5 - (2 - (吡咯烷 - 1 - 基羰基) 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使 N1 - 异丙基 - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶

羧酰胺(90mg,0.29mmol)与四氢呋喃 (2 ml) 在室温下悬浊, 搅拌下加入三乙胺 (0.121 ml, 0.868 mmol)、氯甲酸苯酯 (0.08ml, 0.633 mmol), 在室温下搅拌 2 小时。在反应溶液中加入水, 将其用乙酸乙酯进行萃取, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 进行减压浓缩。残渣中加入 N, N - 二甲基甲酰胺 (1ml)与吡咯烷(0.2ml, 2.39mmol), 室温下搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 有机层用无水硫酸钠干燥。进行减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIANH、乙酸乙酯 - 甲醇体系)进行精制。得到的固体用醚 - 己烷 = 1: 1 混合溶剂洗涤, 进行过滤, 得到目标化合物的结晶 (65mg)。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.23 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.75 - 1.82 (4H, m), 3.28 - 3.46 (4H, m), 3.98 - 4.09 (1H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.4, 6.0$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=2.4$ Hz) 7.42 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.84 - 8.00 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.61(1H, s).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 214 - 1 N1 - 异丙基 - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

氮气气氛下, 使用国际公开第 02/32872 号记载的 4 - (1H - 5 - 吡啶基氧) - 2 - 吡啶胺 (482mg, 2.16mmol、CAS NO.417722 - 11 - 3) 与 N, N - 二甲基甲酰胺 (7ml)、氢化钠 (94mg, 2.57mmol; 60% oil)、N - 异丙基氨基甲酸苯酯 (460mg, 2.57mmol), 采用与制造例 213 - 1 相同的方法, 得到目标化合物的结晶 220mg。

^1H - NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 1.22 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 3.97 - 4.08 (1H, m), 5.76 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 5.85(2H, s), 6.14 (1H, dd, $J=2.0, 5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.94 - 7.96 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

实施例 215 N1 - 甲基 - 5 - (2 - (甲基氨基羰基) 氨基 - 5 - 氧基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

制造例 215-1 N1-甲基-5-(2-氨基-5-氰基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使 6-氨基-4-(1H-5-吡啶基氧)烟酸腈(63mg,0.252mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(1ml),室温搅拌下缓慢加入氢氧化钠(11.6mg,0.29mmol; 60% oil)。搅拌 30 分钟后,加入 N-丙基氨基甲酸苯酯(49.5mg,0.277 mmol),搅拌 3 小时。加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯进行萃取,用无水硫酸钠干燥。进行减压浓缩,残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIANH、乙酸乙酯)精制,得到目标化合物(12mg)及 N1-甲基-5-(2-氨基-5-氰基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺(17mg)。

N1-甲基-5-(2-(甲基氨基羰基)氨基-5-氰基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺;

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.58 (3H, d, $J = 4.6$ Hz), 2.86 (3H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 2.0, 8.3$ Hz), 7.20 - 7.28 (1H, m), 7.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.22 (1H, q, $J = 4.6$ Hz), 8.34 (3H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.59 (1H, s), 9.51 (1H, s).

N1-甲基-5-(2-氨基-5-氰基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺;

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.85 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.59 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.87 (2H, brs), 7.13 (1H, dd, $J = 1.6, 8.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.21 (1H, q, $J = 4.9$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

制造例 215-2 2-氨基-4-氯-5-碘吡啶

在 2-氨基-4-氯吡啶(4.72g,36.7mmol)中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (47ml)、N-碘琥珀酰亚胺(10.7g,47.6mmol),搅拌一整夜。加入硫代硫酸钠水溶液、乙酸乙酯,分离有机相,进行浓缩后,用无水硫酸钠干燥。进行减压浓缩,加入醚-己烷 = 1:1 混合溶剂,过滤固体,得到目标化合物(7.0g, 27.5mmol)。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.56 (2H, brs), 6.68 (1H, s),

8.32 (1H, s).

制造例 215 - 3 2 - 氨基 - 4 - 氯 - 5 - 氰基吡啶

在制造例 215 - 2 中合成的 2 - 氨基 - 4 - 氯 - 5 - 碘吡啶 (1.93g, 7.58mmol) 中加入 1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮 (20ml)、氰化锌 (0.49g, 4.17mmol)、四三苯基磷钨 (1.3g, 1.12mmol)，在 130 - 135℃ 下搅拌 5 小时。在反应体系内加入约 0.28% 的氨水 100ml、乙酸乙酯，分离有机层，用饱和食盐水洗涤后，将有机层用无水硫酸钠干燥。进行减压浓缩，残渣用硅胶柱色谱（富士 SILYSIANH、乙酸乙酯）过滤，进行减压浓缩，在残渣中加入醚 - 己烷 = 1: 1 混合溶剂，进行搅拌，过滤固体，得到目标化合物的结晶 (680mg)。

¹H - NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 5.03 (2H, brs), 6.58 (1H, s), 8.32 (1H, s).

MS Spectrum (EI): 153(M).

制造例 215 - 4 6 - 氨基 - 4 - (1H - 5 - 吡啶基氧) 烟酸腈

使 5 - 羟基吡啶 (313mg, 2.35mmol) 溶于二甲亚砜 (3 ml)，室温搅拌下缓慢加入氢化钠 (90 mg, 2.25mmol)。搅拌 1 小时后加入制造例 215 - 3 中合成的 2 - 氨基 - 4 - 氯 - 5 - 氰基吡啶 (300mg, 1.96mmol)，加热至 120℃，搅拌 4 小时。放冷至室温后，将反应液用乙酸乙酯与水进行分层，有机层用水、饱和食盐水进行洗涤，用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂，残渣放入硅胶柱色谱（富士 SILYSIANH、乙酸乙酯），将含有目标产物的部分减压浓缩，加入醚，过滤固体，进行减压干燥，得到目标化合物 (95mg, 0.38 mmol, 59%)。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 5.59 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.82 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J = 2.0, 9.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.46 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.26 (1H, s), 11.30 (1H, s).

实施例 216 N1 - 甲基 - 5 - (2 - (吡咯烷 - 1 - 基羰基) 氨基 - 5 - 氰基 - 4 - 吡啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

室温下使实施例 215 中合成的 N1 - 甲基 - 5 - (2 - 氨基 - 5 - 氰

基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺(20mg) 悬浊在四氢呋喃(0.5ml)中, 搅拌下加入三乙胺(0.121 ml, 0.868 mmol)、氯甲酸苯酯(0.08ml, 0.633 mmol), 在室温下搅拌2小时。在反应溶液中加入水, 将其用乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 进行减压浓缩。在残渣的一部分(14mg)中加入 N, N-二甲基甲酰胺(0.5ml)、吡咯烷(0.013ml), 室温下搅拌一整夜。

将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 有机层用无水硫酸钠干燥。进行减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIANH、乙酸乙酯-甲醇体系)进行精制。得到的固体用醚-己烷=1:1混合溶剂洗涤, 进行过滤, 得到目标化合物的结晶(6mg)。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.74 (4H, brs), 2.85(3H, d, J = 4.4 Hz), 3.15 - 3.40 (4H, m), 6.72 (1H, d, J = 4.7 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 1.9, 8.4Hz), 7.37 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 4.7 Hz), 8.20 - 8.26 (1H, m), 8.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.63 (1H, s), 9.28 (1H, brs).

实施例 217 N1-甲基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基-5-氰基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

室温下使实施例 215 中合成的 N1-甲基-5-(2-氨基-5-氰基-4-吡啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺(15mg, 0.049mmol) 悬浊在四氢呋喃(0.5ml)中, 搅拌下加入三乙胺(17 μ l, 0.122mmol)、氯甲酸苯酯(14 μ l, 0.072mmol), 在室温下搅拌2小时。在反应溶液中加入水, 将其用乙酸乙酯进行萃取, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 进行减压浓缩。在残渣的一部分(14mg)中加入 N, N-二甲基甲酰胺(0.5ml)、4-(1-吡咯烷基)哌啶(28mg, 0.18mmol), 室温下搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 有机层用无水硫酸钠干燥。进行减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIANH、乙酸乙酯-甲醇体系)进行精制。得到的固体用醚-己烷=1:1混合溶剂洗涤, 进行过滤, 得到目标化合物的结晶(6mg)。

MS Spectrum (ESI): 488 (M+1), 975 (2M+1).

实施例 218 N1-甲基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)羰基)氨基-5-氟基-4-吡啶基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

在室温下,使 N1-甲基-5-(2-氨基-5-氟基-4-吡啶基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺(50mg,0.16mmol) 悬浊在四氢呋喃 (1ml) 中,搅拌下加入三乙胺 (0.057 ml, 0.41mmol)、氯甲酸苯酯 (0.041ml, 0.325mmol), 在室温下搅拌 2 小时。在反应溶液中加入水,将其用乙酸乙酯萃取,用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,进行减压浓缩。残渣中加入 N, N-二甲基甲酰胺 (0.5ml)、4-(1-吡咯烷基)哌啶 (100mg, 0.648mmol), 室温下搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层,有机层用无水硫酸钠干燥。进行减压浓缩,残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIANH、乙酸乙酯-甲醇体系)精制,得到目标化合物 (65mg, 0.134mmol)。

MS Spectrum (ESI): 487 (M+1).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 218-1 N1-甲基-5-硝基-1H-1-吡啶羧酰胺

室温搅拌下在 5-硝基吡啶(0.841g,5.19mmol)的 N, N-二甲基甲酰胺 (0.5ml) 溶液中缓慢加入氢化钠 (228mg,5.7 mmol; 60% oil), 加入 N-甲基氨基甲酸苯酯 (1.02g, 6.74mmol), 搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层,将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。进行减压浓缩,残渣用硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯体系→乙酸乙酯)精制,得到目标化合物 600mg。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.88 (3H, d, J = 4.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.03 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 8.36 - 8.43 (2H, m), 8.59 (1H, d, J = 2.4 Hz).

制造例 218-2 N1-甲基-5-氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

在制造例 218-1 中合成的 N1-甲基-5-硝基-1H-1-吡啶羧酰胺(0.32g, 1.46mmol)中加入甲醇 6ml、水 2ml、铁 0.32g、氯化铵 0.64g,

加热回流 2 小时。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层，将有机层用水、饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。用硅藻土过滤，进行减压浓缩，得到目标化合物 210mg。

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.79 (3H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.73 (2H, brs), 6.48 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.80 - 7.88 (1H, m), 7.89 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

制造例 218-3 N1-甲基-5-(2-氨基-5-氰基-4-吡啶基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

在制造例 218-2 中合成的 N1-甲基-5-氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (198mg, 1.05mmol) 中加入制造例 215-3 中合成的 2-氨基-4-氯-5-氰基吡啶 (123mg, 0.80 mmol)、乙氧基乙醇 (3 ml)、吡啶盐酸盐 (186mg, 1.60mmol)，130℃ 下搅拌 3 小时。放冷至室温后，在反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液、乙酸乙酯，进行分层，将有机层用水、饱和食盐水进行洗涤，用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂、残渣用硅胶柱色谱 (己烷-乙酸乙酯体系 $\rightarrow$ 乙酸乙酯) 精制，得到目标化合物 (110mg, 0.359mmol)。

MS Spectrum (ESI): 307 (M+1).

^1H -NMR Spectrum (DMSO - d_6) δ (ppm): 2.84 (3H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.75 (1H, s), 6.39 (2H, s), 6.66 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.08 - 8.14 (1H, m), 8.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.30 (1H, s).

实施例 219 N1-甲基-5-(2-(3-(2-二乙基氨基乙基)脲基)氨基-5-氰基-4-吡啶基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

室温下使制造例 218-3 中合成的 N1-甲基-5-(2-氨基-5-氰基-4-吡啶基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺 (36mg, 0.12mmol) 悬浊在四氢呋喃 (2ml) 中，搅拌下加入三乙胺 (0.1 ml, 0.72mmol) 氯甲酸苯酯 (0.037ml, 0.29mmol)，在室温下搅拌 2 小时。在反应溶液中加入水，将其用乙酸乙酯进行萃取，用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸

钠干燥,进行减压浓缩。在残渣中加入 N, N - 二甲基甲酰胺 (0.5ml)、N, N - 二乙基氨基乙胺 (0.1ml), 室温下搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 有机层用无水硫酸钠干燥。进行减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIANH、乙酸乙酯 - 甲醇体系) 精制, 得到目标化合物 (25mg, 0.056mmol)。

MS Spectrum (ESI): 449 (M+1).

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 0.93 (6H, t, J = 6.8 Hz), 2.37 - 2.50 (6H, m), 2.84 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.10 (2H, q, J = 6.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.05 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.70 (1H, brs), 7.84 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.14 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.21 (1H, s).

实施例 220 N1 - 二乙基 - 2 - 甲基 - 5 - (2 - ((4 - (吡咯烷 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 羰基) 氨基 - 5 - 氰基 - 4 - 吡啶基) 氨基 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

室温下使 N1 - 二乙基 - 2 - 甲基 - 5 - (2 - 氨基 - 5 - 氰基 - 4 - 吡啶基) 氨基 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺 (84mg, 0.249mmol) 悬浊在四氢呋喃 (1ml) 中, 搅拌下加入三乙胺 (0.2 ml, 1.43mmol)、氯甲酸苯酯 (0.079ml, 0.626mmol), 在室温下搅拌 2 小时。在反应溶液中加入水, 将其用乙酸乙酯进行萃取, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 进行减压浓缩。在得到的残渣 128mg 中取出 80mg, 加入 N, N - 二甲基甲酰胺 (0.5ml)、4 - (1 - 吡咯烷基) 哌啶 (173mg, 0.111mmol), 室温下搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 有机层用无水硫酸钠干燥。进行减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱 (富士 SILYSIA NH、乙酸乙酯 - 甲醇体系) 精制, 得到目标化合物 (45mg, 0.083mmol)。

MS Spectrum (ESI): 543.5(M+1).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 220 - 1 N1 - 二乙基 - 2 - 甲基 - 5 - 硝基 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

室温搅拌下在 2-甲基-5-硝基吡啶(0.841g,5.19mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(0.5ml)溶液中缓慢加入氢化钠(94mg; 60% oil), 加入二乙基氨基甲酰氯(0.341ml), 加热至 70℃, 搅拌 4 小时。使反应液恢复至室温, 用乙酸乙酯与水分层, 将有机层用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。进行减压浓缩, 残渣用硅胶柱色谱(富士 SILYSIA NH、己烷-乙酸乙酯体系→乙酸乙酯)精制, 得到目标化合物 420mg。

MS Spectrum (ESI): 330 (M+55).

制造例 220-2 N1-二乙基-2-甲基-5-氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

在制造例 220-1 的 N1-甲基-5-硝基-1H-1-吡啶羧酰胺(415mg, 1.46mmol)中加入甲醇 8ml、水 2ml、铁粉 0.42g、氯化铵 0.84g, 加热回流 2 小时。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 将有机层用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。进行硅藻土过滤, 进行减压浓缩, 得到目标化合物 322mg。

MS Spectrum (ESI): 246 (M+1).

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 1.10 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.28 (3H, s), 3.25 - 3.40 (4H, m), 4.92 (2H, brs), 6.10 (1H, t, J = 0.8 Hz), 6.51 (1H, dd, J = 2.4, 8.4Hz), 6.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz).

制造例 220-3 N1-二乙基-2-甲基-5-(2-氨基-5-氨基-4-吡啶基)氨基-1H-1-吡啶羧酰胺

在制造例 220-2 的 N1-二乙基-2-甲基-5-氨基-1H-1-吡啶羧酰胺(320mg, 1.31mmol)中加入制造例 215-3 的 2-氨基-4-氨基-5-氨基吡啶(140mg, 0.92 mmol)、乙氧基乙醇(2.5 ml)、吡啶盐酸盐(223mg, 1.92mmol), 在 130℃下搅拌 3 小时。放冷至室温后, 在反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液、乙酸乙酯, 进行分层, 将有机层用水、饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂、残渣用硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯体系→乙酸乙酯)精制, 得

到目标化合物(110mg,0.359mmol)。

MS Spectrum (ESI): 363 (M+1).

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 1.05 - 1.20 (6H, m), 2.36 (3H, s), 3.25 - 3.40 (4H, m), 5.68 (1H, s), 6.35 - 6.37 (3H, m), 7.02 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.01 (1H, s), 8.22 (1H, s).

实施例 221 5 - (5 - 碘 - 2 - (3 - 甲基脲基) 嘧啶 - 4 - 基氧) - 1H - 吡啶 - 1 - 羧酸 甲基酰胺

使 N - (5 - 碘 - 4 - (1 - 甲基氨基羰基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧) 嘧啶 - 2 - 基) - N - (苯氧基羰基) 氨基甲酸苯酯 (597 mg, 0.919 mmol) 溶于 N, N - 二甲基甲酰胺 (3.0 ml), 0℃ 搅拌下加入 40% 甲胺 - 甲醇溶液 (1.0 ml), 边保持该温度, 边继续搅拌 30 分钟。在反应结束液中加入水 (10 ml), 过滤析出的结晶, 用水、甲醇、乙醚洗涤后, 进行温风干燥, 得到目标化合物 (367 mg, 0.787 mmol, 86%) 的白色结晶。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 2.04 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.85 (3H, d, J = 4.0 Hz), 6.73 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.61 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.20 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.69 (1H, s), 9.78 (1H, brs).

初始原料按以下的方法合成。

制造例 221 - 1 N1 - 甲基 - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 嘧啶基) 氧 - 1H - 1 - 吡啶羧酰胺

使用制造例 1 - 2 中合成的 4 - (1H - 5 - 吡啶基氧) - 2 - 嘧啶胺 (413 mg, 1.83 mmol) 与制造例 2 - 1 中合成的 N - 甲基氨基甲酸苯酯 (332 mg, 2.20 mmol), 采用与制造例 1 - 3 相同的方法得到目标化合物 (302 mg, 1.07 mmol, 58%) 的白色粉末。

¹H - NMR Spectrum (DMSO - d₆) δ (ppm): 2.84 (3H, d, J = 4.0 Hz), 6.06 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.57 (2H, brs), 6.67 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 3.6

Hz), 8.08 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.14 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 8.8 Hz).

制造例 221-2 N1-甲基-5-(2-氨基-5-碘-4-嘧啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺

使 N1-甲基-5-(2-氨基-4-嘧啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺 (302 mg, 1.07 mmol) 与 N-碘琥珀酰亚胺 (301 mg, 1.34 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3.0 ml), 室温搅拌下搅拌 1 小时。将反应液用乙酸乙酯与水进行分层, 有机层用水、饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱 (洗脱液: 乙酸乙酯: 己烷 = 2: 1) 精制, 得到目标化合物 (224 mg, 0.547 mmol, 51 %) 的黄色结晶。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.84 (3H, d, J = 4.4 Hz), 6.67 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.72 (2H, brs), 7.04 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.15 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.33 (1H, s).

制造例 221-3 N-(5-碘-4-(1-甲基氨基羰基-1H-吡啶-5-基氧)嘧啶-2-基)-N-(苯氧基羰基)氨基甲酸苯酯

使 N1-甲基-5-(2-氨基-5-碘-4-嘧啶基)氧-1H-1-吡啶羧酰胺 (205 mg, 0.500 mmol) 悬浊在四氢呋喃 (5.0 ml) 中, 搅拌下加入三乙胺 (0.209 ml, 1.50 mmol)。将其用冰冷却, 加入氯甲酸苯酯 (0.188 ml, 1.50 mmol), 在室温下搅拌 3 小时。将反应液用乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠水溶液分层, 有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂后, 使得到的粗产物从乙酸乙酯-己烷析出结晶, 进行过滤, 经通风干燥得到目标化合物 (207 mg, 0.319 mmol, 64 %) 的白色结晶。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.09 (3H, d, J = 4.8 Hz), 5.56 (1H, m), 6.56 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.98 - 7.14 (4H, m), 7.17 - 7.34 (6H, m), 7.36 - 7.42 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.74 (1H, s).

参考例 1 N1-环丙基-5-((2-((2-氯乙基氨基)羰基)

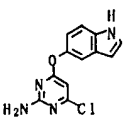
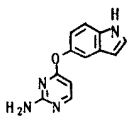
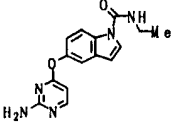
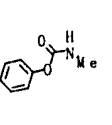
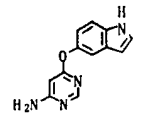
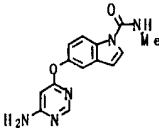
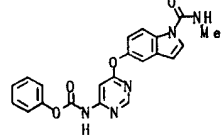
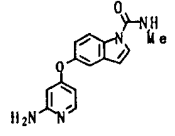
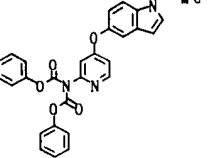
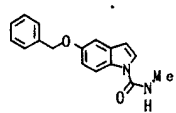
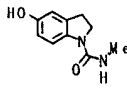
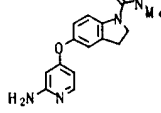
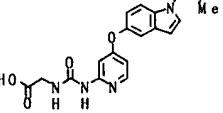
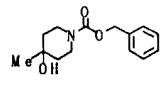
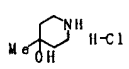
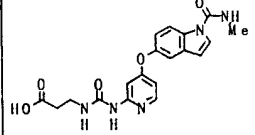
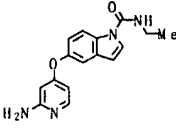
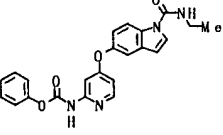
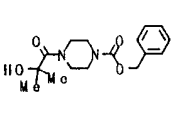
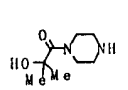
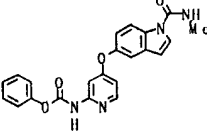
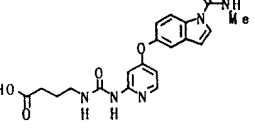
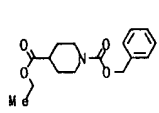
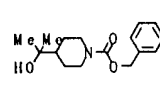
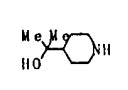
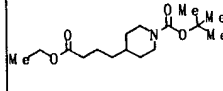
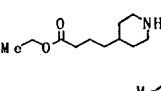
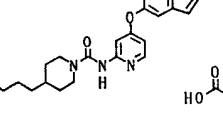
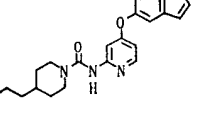
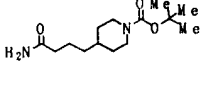
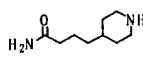
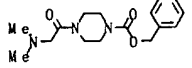
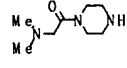
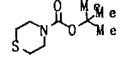
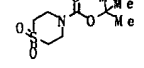
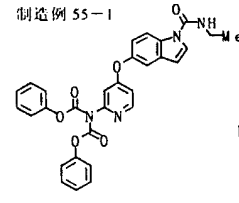
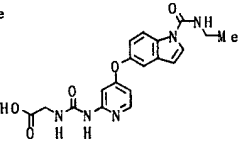
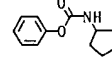
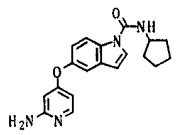
氨基)-4-吡啶基)氧)-1H-1-吡啶羧酰胺

将国际公开第 02/32872 号记载的 N1-环丙基-5-((2-氨基-4-吡啶基)氧)-1H-1-吡啶羧酰胺 (400mg、CAS NO.417722-12-4)、2-氯乙基异氰酸酯 150mg、四氢呋喃 5ml 在 80℃ 下搅拌 1.5 小时。返回室温，加入硅胶，将溶剂减压蒸馏除去。将该硅胶放入填充了硅胶的干燥柱，用柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1、随后为乙酸乙酯) 进行精制。得到 280mg 的无色粉末。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.57 - 0.63 (2H, m), 0.70 - 0.75 (2H, m), 2.73 - 2.80 (1H, m), 3.42 (2H, q, J = 6.0Hz), 3.61 (2H, t, J = 6.0Hz), 6.52 (1H, dd, J = 5.6Hz, 2.4Hz), 6.65 (1H, d, J = 3.6Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.8Hz, 2.4Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.86 (1H, d, J = 3.6Hz), 8.04 (1H, d, J = 5.6Hz), 8.27 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.34 (1H, brs), 9.19 (1H, s).

以上的制造例、实施例及参考例中得到的化合物的通式如下述表 5 ~ 表 17 所示。

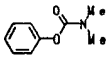
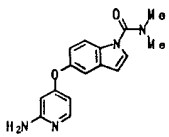
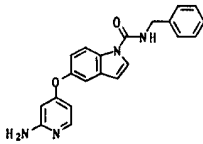
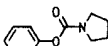
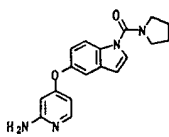
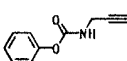
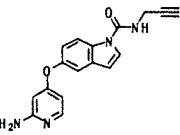
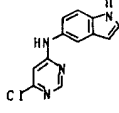
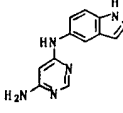
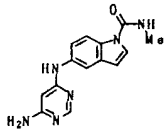
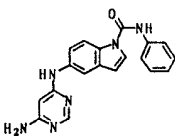
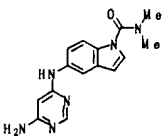
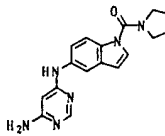
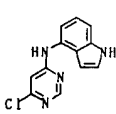
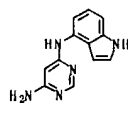
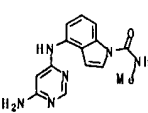
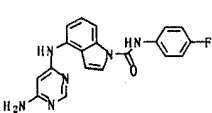
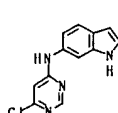
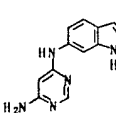
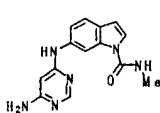
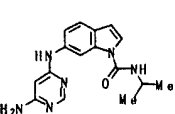
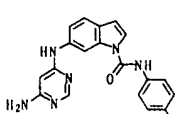
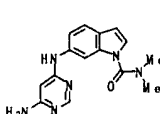
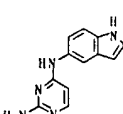
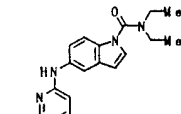
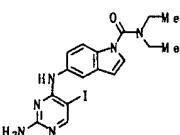
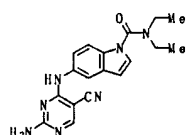
[表 5]

制造例 1-1 	制造例 1-2 	制造例 1-3 	制造例 2-1 	制造例 2-2 
制造例 2-3 	制造例 2-4 	制造例 5-1 	制造例 5-2 	制造例 5-3 
制造例 5-4 	制造例 5-5 	制造例 8-1 	制造例 8-2 	制造例 8-3 
制造例 26-1 	制造例 27-1 	制造例 27-2 	制造例 28-1 	制造例 28-2 
制造例 29-1 	制造例 32-1 	制造例 42-1 	制造例 42-2 	制造例 42-3 
制造例 43-1 	制造例 43-2 	制造例 43-3 	制造例 43-4 	制造例 44-1 
制造例 44-2 	制造例 51-1 	制造例 51-2 	制造例 54-1 	制造例 54-2 
制造例 54-3 	制造例 55-1 	制造例 59-1 	制造例 90-1 	制造例 90-2 

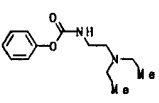
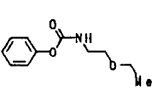
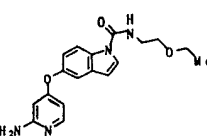
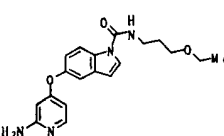
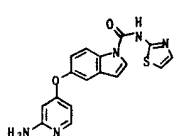
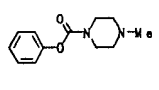
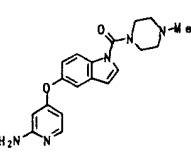
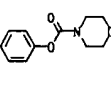
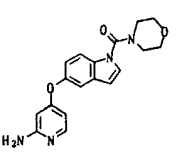
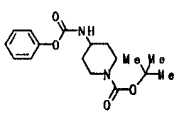
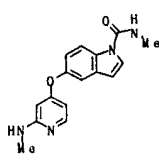
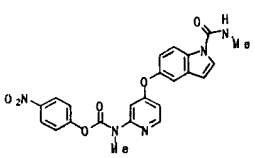
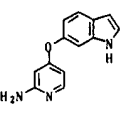
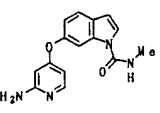
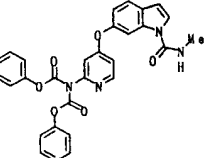
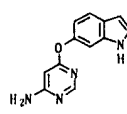
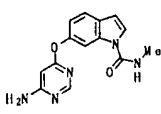
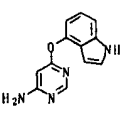
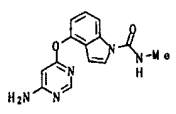
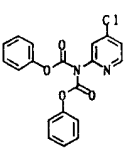
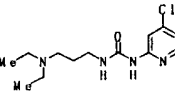
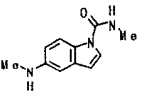
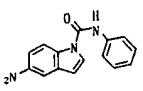
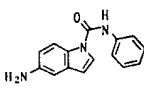
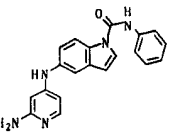
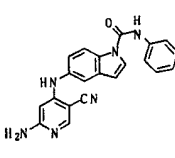
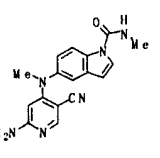
[表 6]

制造例 90-3	制造例 93-1	制造例 93-2	制造例 96-1	制造例 96-2
制造例 99-1	制造例 99-2	制造例 99-3	制造例 102-1	制造例 102-2
制造例 105-1	制造例 105-2	制造例 105-3	制造例 109-1	制造例 112-1
制造例 112-2	制造例 114-1			

[表 7]

制造例 131-1 	制造例 131-2 	制造例 134-1 	制造例 135-1 	制造例 135-2 
制造例 137-1 	制造例 137-2 	制造例 140-1 	制造例 140-2 	制造例 140-3 
制造例 146-1 	制造例 149-1 	制造例 151-1 	制造例 156-1 	制造例 156-2 
制造例 156-3 	制造例 159-1 	制造例 161-1 	制造例 161-2 	制造例 161-3 
制造例 163-1 	制造例 165-1 	制造例 167-1 	制造例 168-1 	制造例 168-2 
制造例 169-1 	制造例 170-1 			

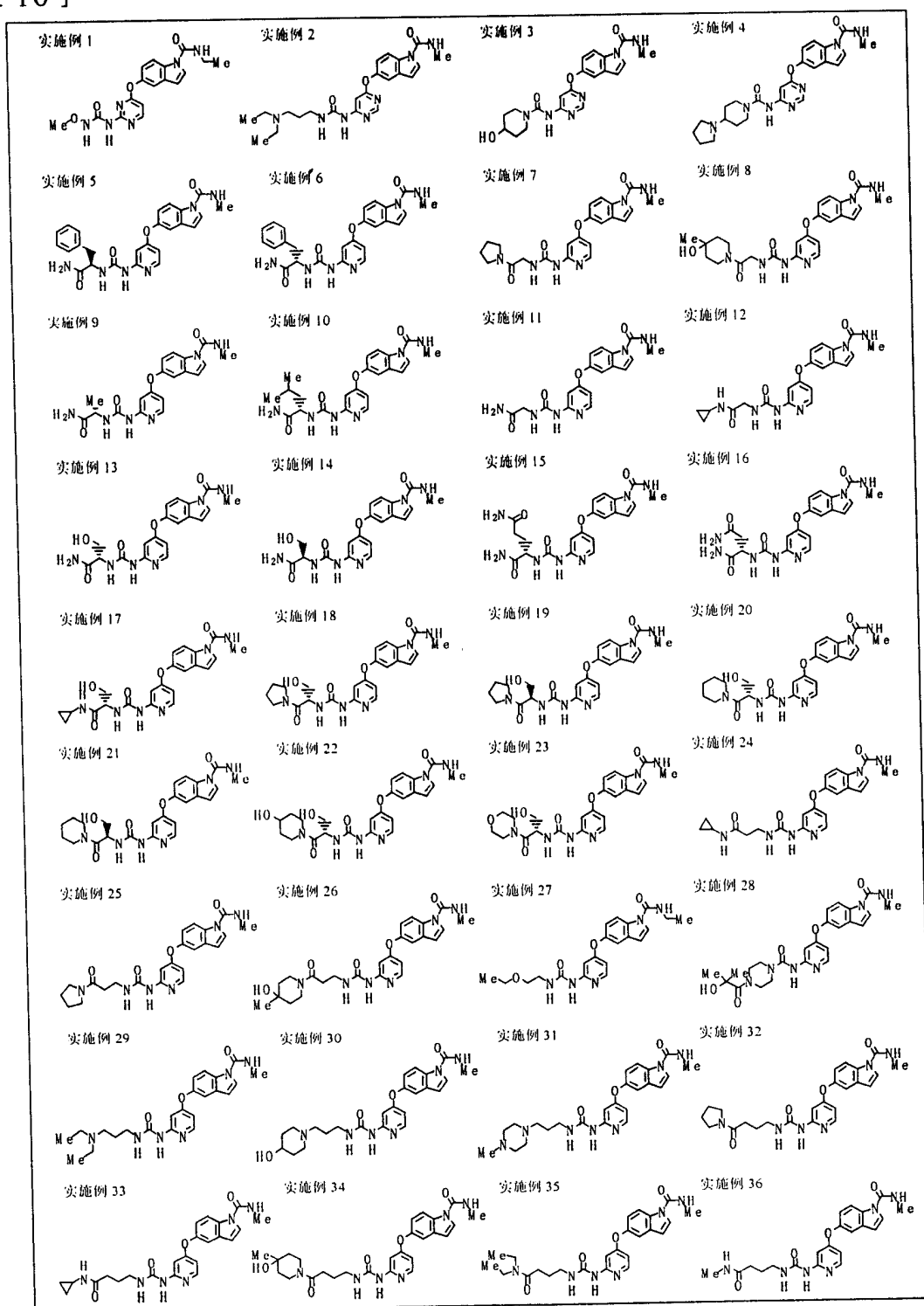
[表 8]

制造例 171-1	制造例 172-1	制造例 172-2	制造例 174-1	制造例 176-1
				
制造例 178-1	制造例 178-2	制造例 179-1	制造例 179-2	制造例 181-1
				
制造例 183-1	制造例 184-1	制造例 187-1	制造例 187-2	制造例 187-3
				
制造例 191-1	制造例 191-2	制造例 195-1	制造例 195-2	制造例 199-1
				
制造例 199-2	制造例 200-1	制造例 201-1	制造例 202-2	制造例 201-3
				
制造例 203-1	制造例 205-1			
				

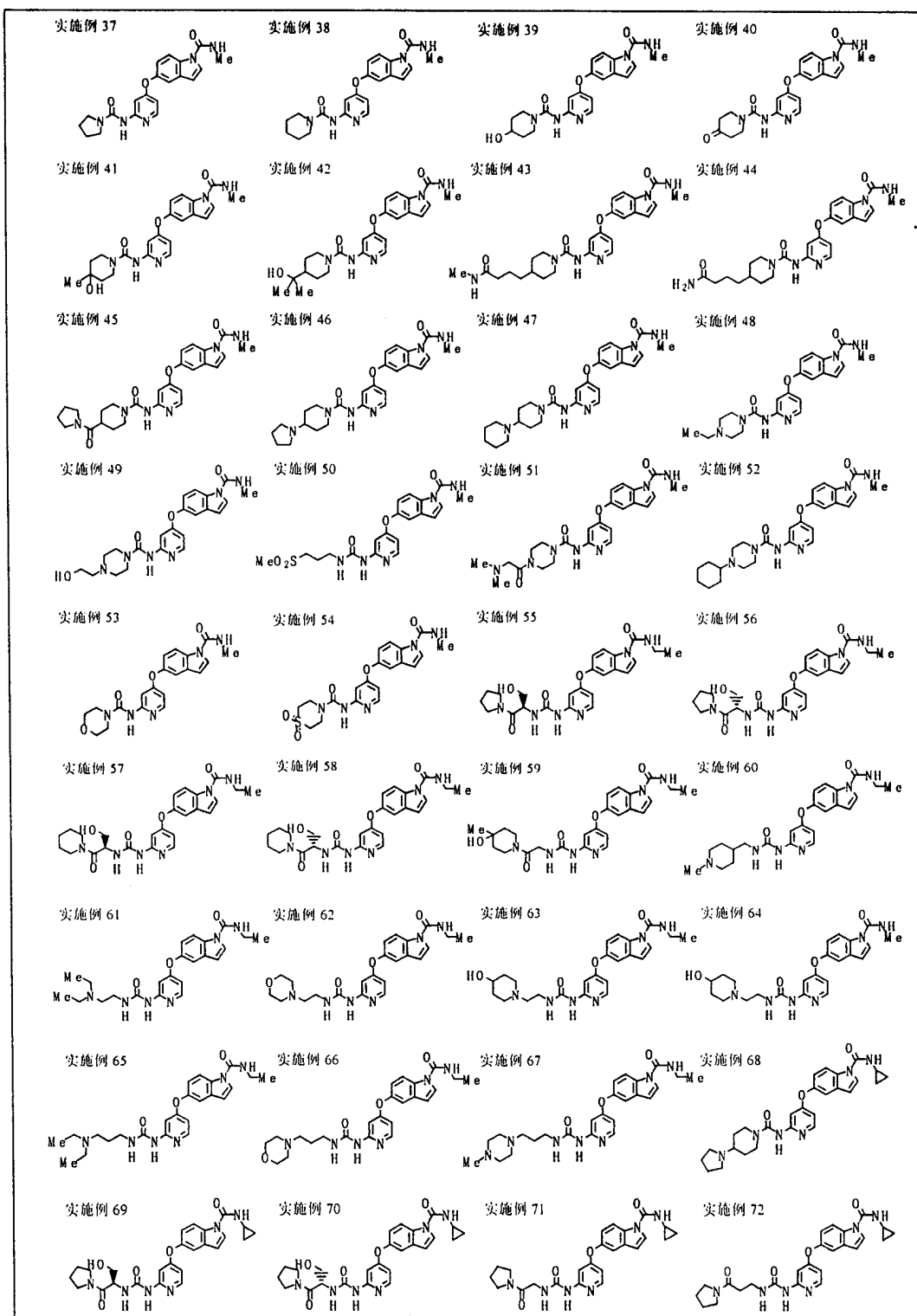
[表 9]

制造例 213-1	制造例 214-1	制造例 215-1	制造例 215-2	制造例 215-3
制造例 215-4	制造例 218-1	制造例 218-2	制造例 218-3	制造例 220-1
制造例 220-2	制造例 220-3	制造例 221-1	制造例 221-2	制造例 221-3

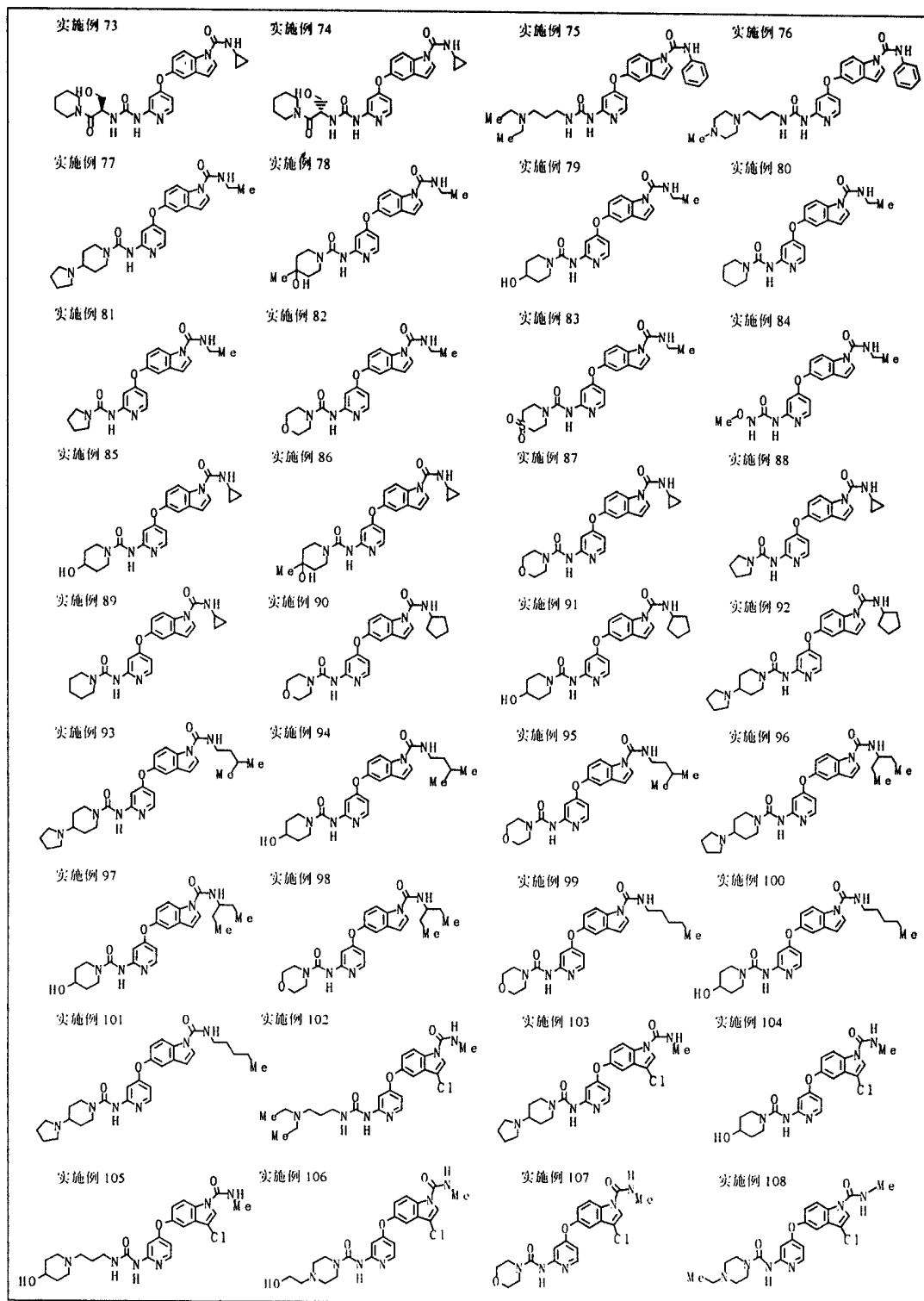
[表 10]



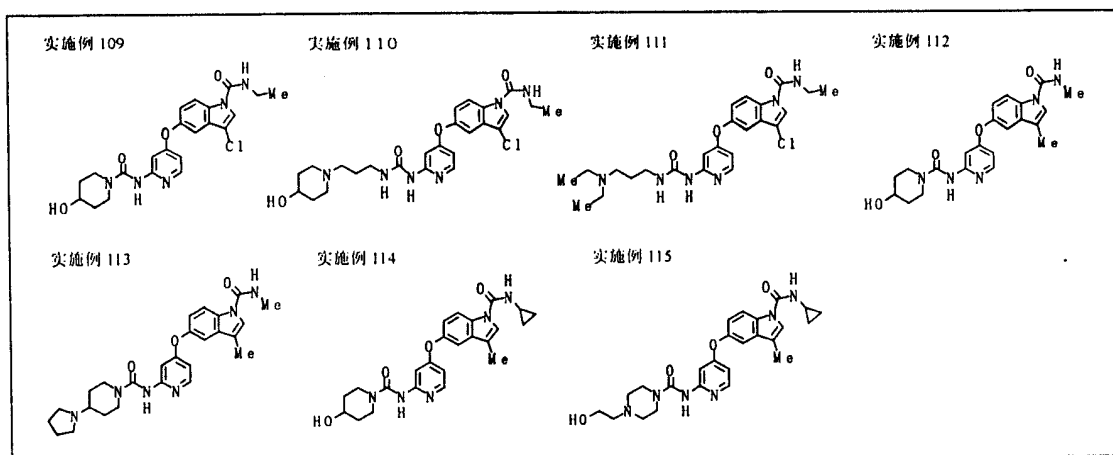
[表 11]



[表 12]



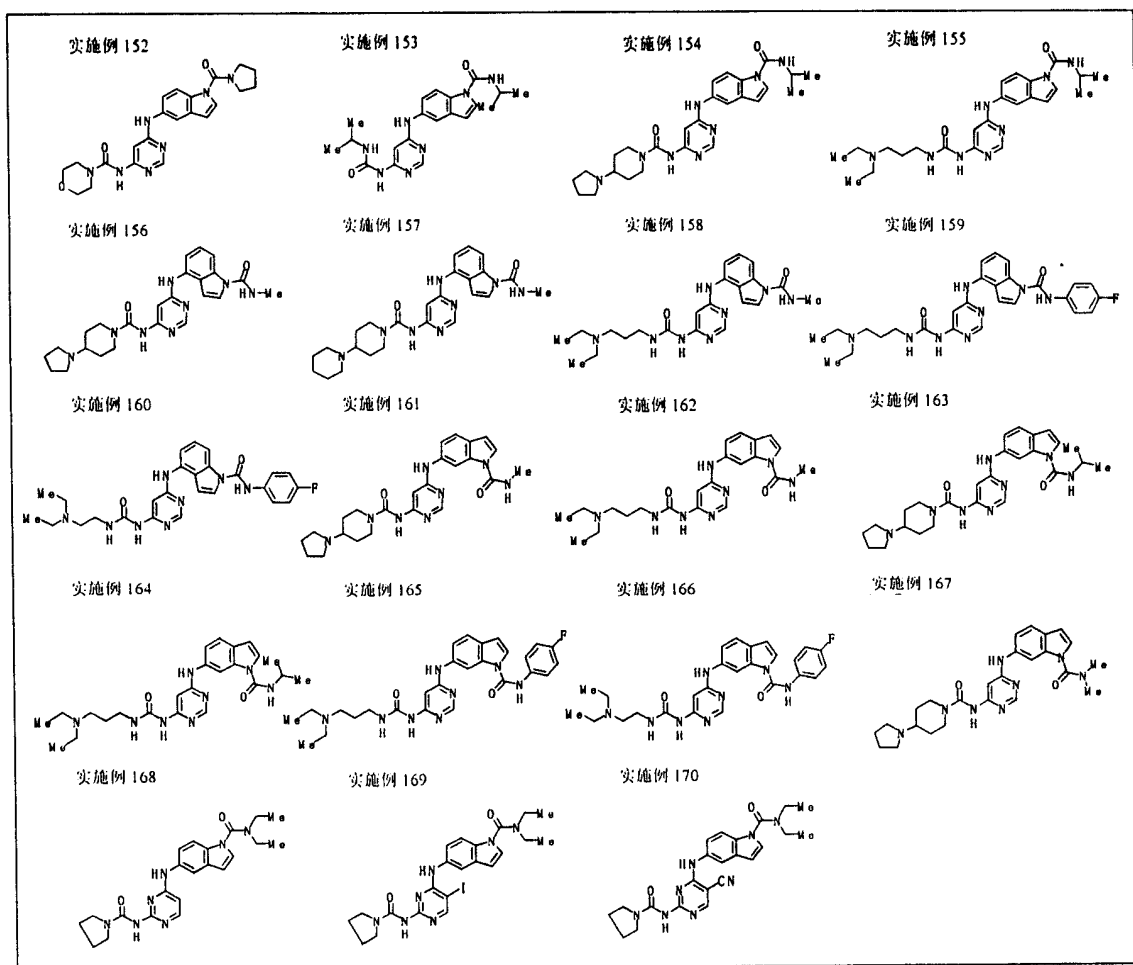
[表 13]



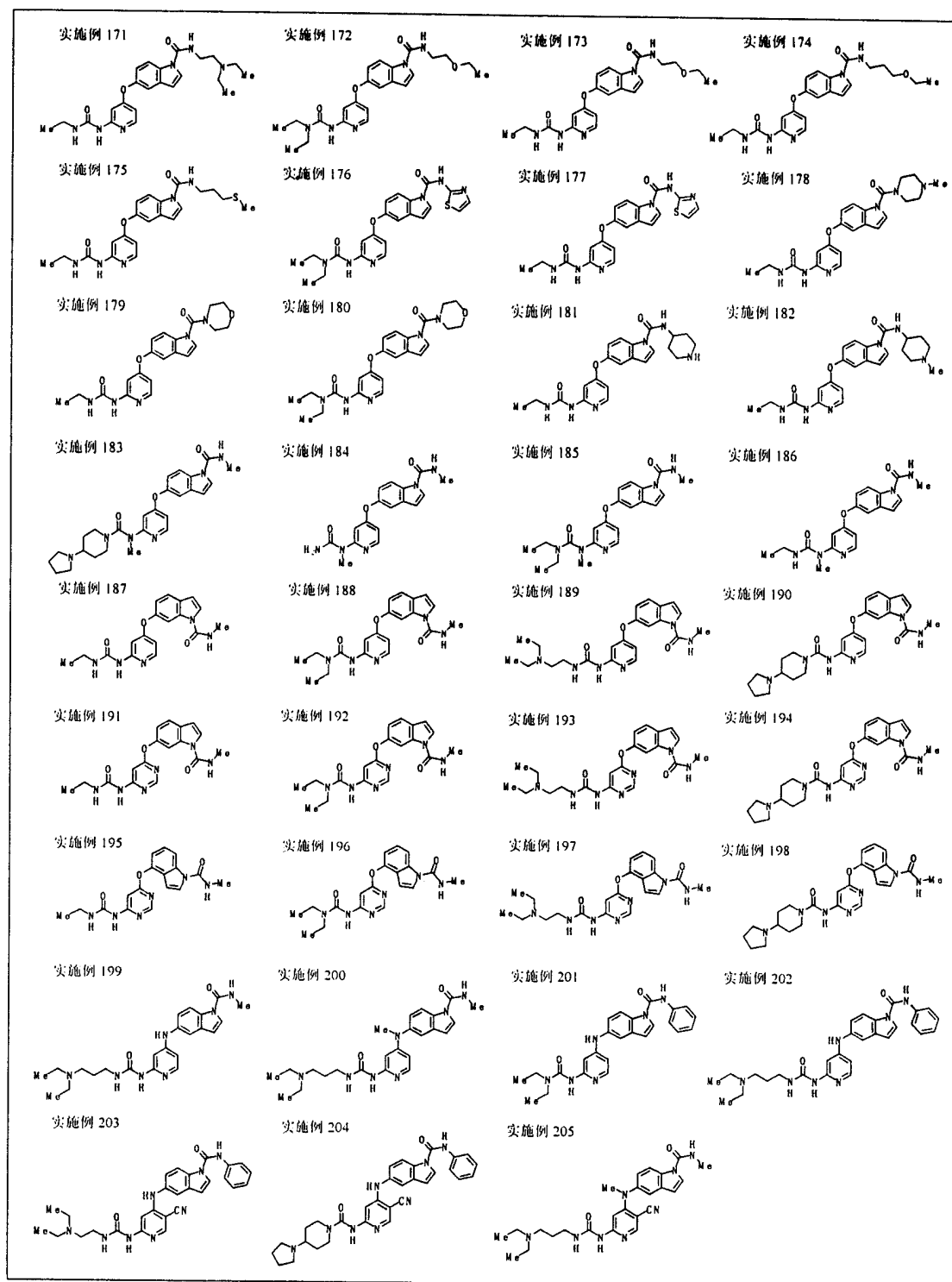
[表 14]

实施例 116	实施例 117	实施例 118	实施例 119
实施例 120	实施例 121	实施例 122	实施例 123
实施例 124	实施例 125	实施例 126	实施例 127
实施例 128	实施例 129	实施例 130	实施例 131
实施例 132	实施例 133	实施例 134	实施例 135
实施例 136	实施例 137	实施例 138	实施例 139
实施例 140	实施例 141	实施例 142	实施例 143
实施例 144	实施例 145	实施例 146	实施例 147
实施例 148	实施例 149	实施例 150	实施例 151

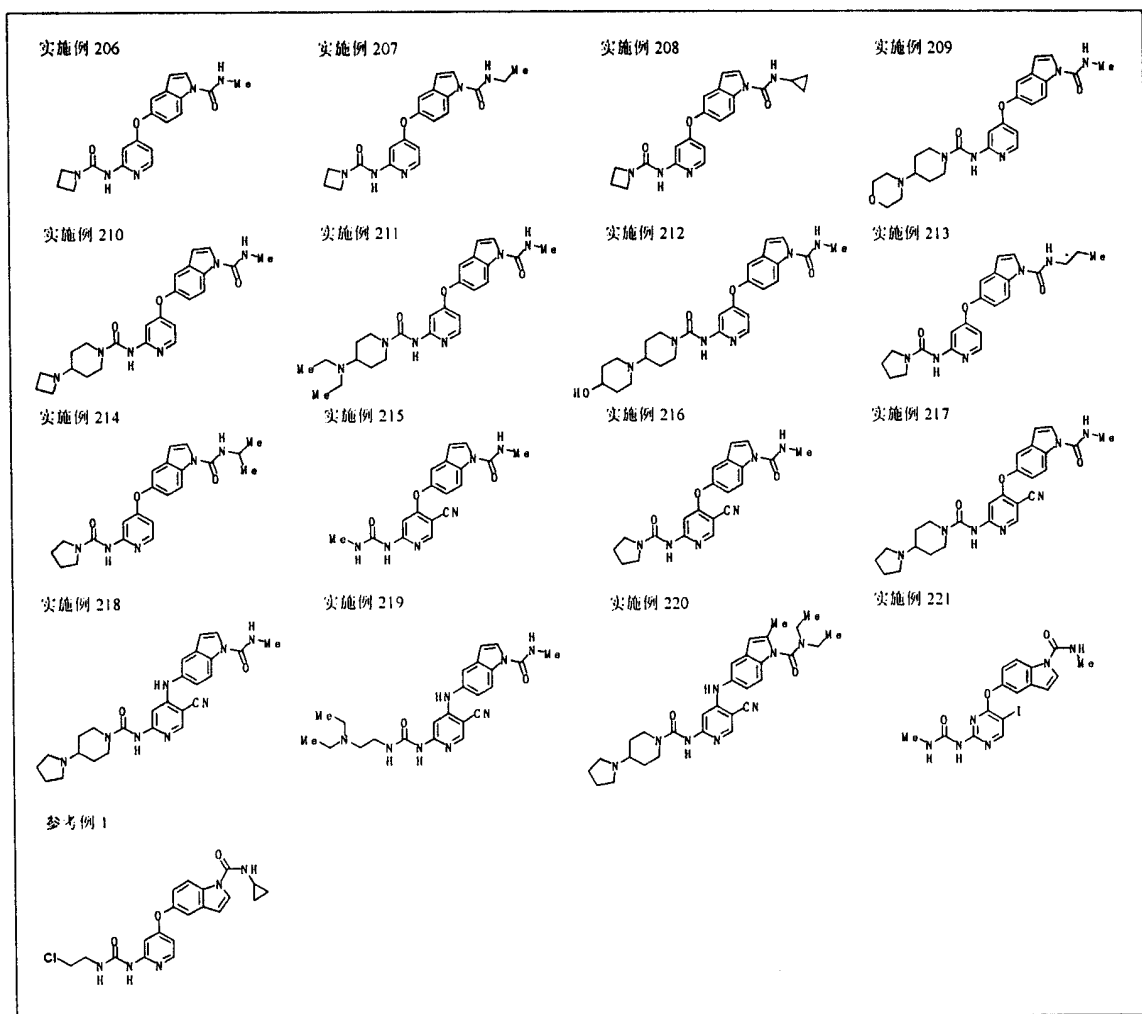
[表 15]



[表 16]



[表 17]



工业实用性

根据本发明，能够提供一种具有下述作用且作为医药的实用性高的新型化合物：（1）对由 VEGF 及 FGF 诱发的血管内皮细胞管腔形成的强力抑制作用、（2）对 VEGF 及 FGF 的受体激酶的强力抑制作用等作用。

应予说明，内皮细胞的管腔形成是血管形成过程中的重要步骤，对其具有抑制作用的化合物具有抑制血管形成的作用。而且，已知生物体内的血管形成是以 VEGF 及 FGF 为代表的多种血管形成因子进行相互协同作用得到的结果（Koolwijk P, van Erck MGM, de Vree WJA, Vermeer MA, Weich HA, Hane maaier R, van Hinsbergh VWM. Cooperative effect of TNF - alpha, bFGF and VEGF on the formation of

tubular structures of human microvascular endothelial cells in a fibrin matrix. Role of urokinase activity. J. Cell Biol. 1996, 132, P1177 - 1188.)。

因此,本发明化合物对由癌细胞等产生的 VEGF 及 FGF 诱发的管腔形成有抑制作用,可期待在生物体中显示出强力的血管形成抑制作用,因此作为血管形成抑制剂极为有效。另外,本发明的化合物因作为血管形成抑制剂极为有效,可以用作有效抑制血管形成的疾病的预防·治疗剂、血管形成抑制剂、抗肿瘤剂、血管肿瘤治疗剂、癌转移抑制剂、视网膜血管形成疾病治疗剂或糖尿病性视网膜疾病治疗剂、炎症性疾病治疗剂、包括变形性关节炎、风湿性关节炎、乾癬、或延迟性过敏反应的炎症性疾病治疗剂、粥样动脉硬化治疗剂、基于血管形成抑制作用的抗肿瘤剂。

另外,本发明的化合物用作抗肿瘤剂时,适用的肿瘤可举出例如胰腺癌、胃癌、大肠癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、脑肿瘤、血癌或卵巢癌,特别优选胃癌、大肠癌、前列腺癌或肾癌。

序列表

<110> 卫材株式会社

<120> 含氮芳环衍生物

<130>

<150> JP 2002-253,123

<151> 2002-08-30

<150> US 60/464,690

<151> 2003-04-22

<160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223>

<400> 1

ccggatccat gaactttctg ctg

23

<210> 2

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223>

<400> 2

gtgaattctg tatcgatcgt t

21