



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201527282 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：103111881

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/74 (2006.01)

C07D409/12 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/4436(2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/28 日本

2013-069363

2013/11/01 日本

2013-228489

(71)申請人：宇部興產股份有限公司 (日本) UBE INDUSTRIES, LTD. (JP)

日本

(72)發明人：柴川信彥 SHIBAKAWA, NOBUHIKO (JP)；米田健治 YONEDA, KENJI (JP)；勝部哲嗣 KATSUBE, TETSUSHI (JP)；神田智子 KANDA, TOMOKO (JP)；伊藤幸治 ITO, KOJI (JP)；山本喜代志 YAMAMOTO, KIYOSHI (JP)；岩瀨德明 IWASE, NORIAKI (JP)；牛山茂 USHIYAMA, SHIGERU (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 112 頁

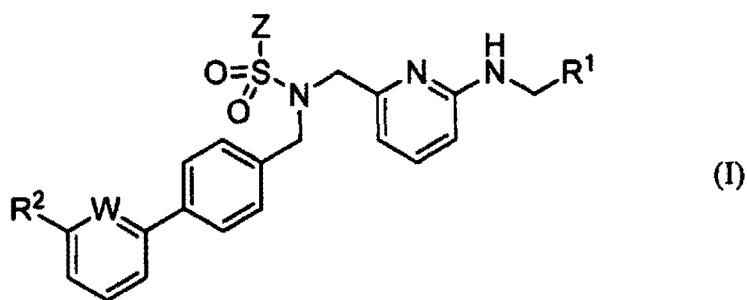
(54)名稱

取代聯芳基化合物

SUBSTITUTED BIARYL COMPOUND

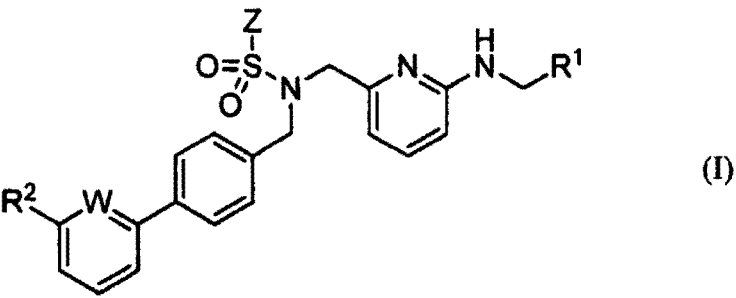
(57)摘要

本發明係提供通式(I)所示之取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽。本發明之化合物，由於具有優異的抑制肺纖維母細胞增生之作用，因此可使用作為間質性肺炎/肺纖維化之治療藥及/或預防藥。

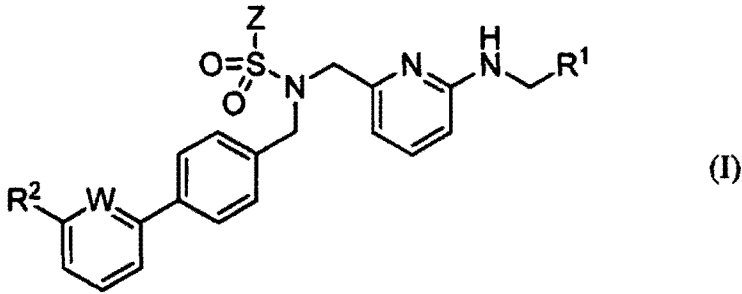


(式中，R<sup>1</sup>、W、R<sup>2</sup> 及 Z，係如申請專利範圍及說明書中之定義。)

Provided is a substituted biaryl compound represented by the general formula (I) or its pharmaceutical acceptable salt. The compound of this invention has an excellent ability to inhibit the lung fibroblast proliferation, thus can be used as a treating drug and/or preventing drug for interstitial pneumonitis/pulmonary fibrosis.



(wherein, R<sup>1</sup>, W, R<sup>2</sup> and Z have the same meanings as in claims and specification.)



## 發明摘要

※ 申請案號：103111881

※ 申請日：103.3.28

※ I P C 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

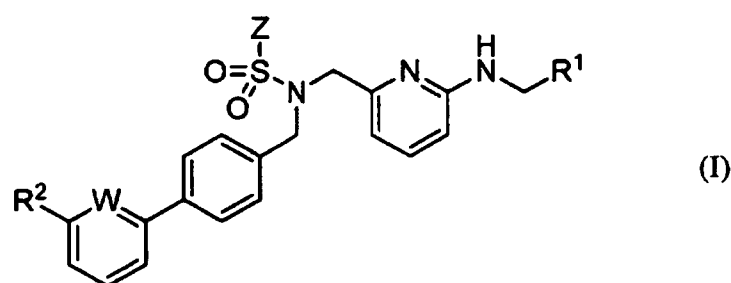
取代聯芳基化合物

SUBSTITUTED BIARYL COMPOUND

【中文】

C07D213/74 (2006.01)  
 C07D409/12 (2006.01)  
 A61K31/44 (2006.01)  
 A61K31/4436 (2006.01)  
 A61K31/444 (2006.01)  
 A61P11/00 (2006.01)

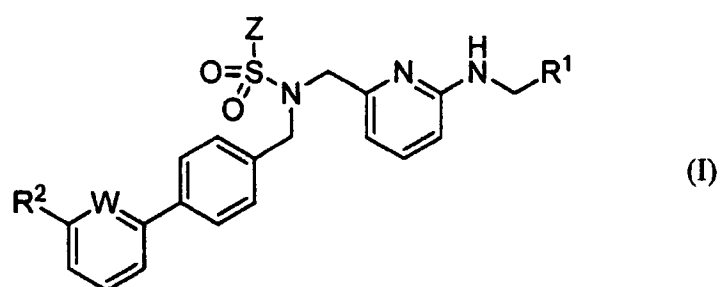
本發明係提供通式(I)所示之取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽。本發明之化合物，由於具有優異的抑制肺纖維母細胞增生之作用，因此可使用作為間質性肺炎/肺纖維化之治療藥及/或預防藥。



(式中，R<sup>1</sup>、W、R<sup>2</sup>及Z，係如申請專利範圍及說明書中之定義。)

## 【英文】

Provided is a substituted biaryl compound represented by the general formula (I) or its pharmaceutical acceptable salt. The compound of this invention has an excellent ability to inhibit the lung fibroblast proliferation, thus can be used as a treating drug and/or preventing drug for interstitial pneumonitis/pulmonary fibrosis.



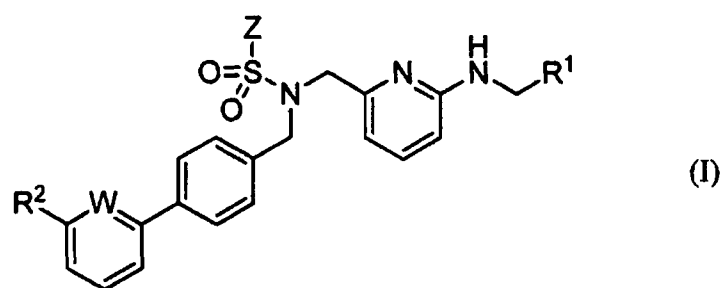
(wherein,  $R^1$ , W,  $R^2$  and Z have the same meanings as in claims and specification.)

## 【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無圖式。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

取代聯芳基化合物

SUBSTITUTED BIARYL COMPOUND

## 【技術領域】

【0001】 本發明係關於可使用為醫藥之新穎取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽。更詳細言之，本發明之取代聯芳基化合物，具有優異之抑制肺纖維母細胞增生之作用，可使用作為間質性肺炎/肺纖維化之治療藥及/或預防藥。

## 【先前技術】

【0002】 肺纖維化係具有由細胞壁增生之肺纖維母細胞所產生的膠原蛋白等膠原纖維束所形成之間質肥大的特徵，而主要症狀為乾咳及勞動用力時呼吸困難的疾病。該異常係由間質性肺炎轉移而來，而其前階段多為間質性肺炎。在間質性肺炎之復原不良時多再轉移為肺纖維化。由特定原因所發生之間質性肺炎，許多情形下可由於原因之去除、及以類固醇藥劑等抗發炎藥物投藥等而治癒，惟原因不明之原發性間質性肺炎方面目前仍未存在根治法，惟有在症狀惡化時以類固醇藥劑及硫唑嘌呤(azathioprine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)等投藥，以及在低氧血症狀發作時施以氧治療等之程度，一旦轉移為肺纖維化則由發病開始5年內約半數之肺纖維化患者即會死

亡。因此，在日本已指定為特定的疾病。

【0003】 另一方面，前列腺素  $E_2$  (以下簡稱為  $PGE_2$ )，已知係廿碳四烯酸連串反應中之代謝產物而具有範圍廣泛的生理活性，對  $EP_1$ 、 $EP_2$ 、 $EP_3$  及  $EP_4$  之 4 種受體具有促效劑的作用。近年來，曾經報告  $PGE_2$  對肺纖維母細胞增生及膠原蛋白產生之抑制係與  $EP_2$  受體相關(參考非專利文獻 1)。同時， $EP_2$  受體亦顯示與  $PGE_2$  抑制肺泡上皮細胞細胞凋亡相關(參考非專利文獻 2)。因此，具有類  $PGE_2$  促效劑作用，特別對  $EP_2$  具有選擇性之促效劑作用的化合物，可期待成為間質性肺炎/肺纖維化的治療藥及/或預防藥。

【0004】 至目前為止，已曾揭示具有  $EP_2$  促效劑作用之類前列腺素系化合物可使用在預防及/或治療包含肺纖維化之呼吸道疾病方面(參考專利文獻 1 至 2)。同時，亦已知具有  $EP_2$  促效劑作用的非類前列腺素系化合物(參考專利文獻 3 至 17)，特別是在專利文獻 9、11 至 17 中所記載的化合物所列舉的醫藥用途之各種疾病中，亦包含肺纖維化。然而，上述專利文獻 9、11 至 17 中，對於該類化合物所顯示對肺纖維化之用途卻完全未記載具體的藥理試驗例。此外，在上述任意之專利文獻中，關於本發明化合物，亦均完全未曾記載具有在特定部位由特定取代基所取代的芳基作為部分構造之磺醯胺化合物的實施例。

[先前技術文獻]

專利文獻

【0005】

- [專利文獻 1] WO 2003/74483 號公報
- [專利文獻 2] WO 2006/043655 號公報
- [專利文獻 3] WO 98/28264 號公報
- [專利文獻 4] WO 99/19300 號公報
- [專利文獻 5] WO 2004/078169 號公報
- [專利文獻 6] WO 2008/015517 號公報
- [專利文獻 7] WO 2005/080367 號公報
- [專利文獻 8] WO 2007/017687 號公報
- [專利文獻 9] WO 2009/113600 號公報
- [專利文獻 10] WO 2010/113957 號公報
- [專利文獻 11] WO 2011/030864 號公報
- [專利文獻 12] WO 2011/030865 號公報
- [專利文獻 13] WO 2011/030868 號公報
- [專利文獻 14] WO 2011/030871 號公報
- [專利文獻 15] WO 2011/030872 號公報
- [專利文獻 16] WO 2011/030873 號公報
- [專利文獻 17] WO 2011/078303 號公報

非專利文獻

**【0006】**

[非專利文獻 1] American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 292, L405 (2007)

[非專利文獻 2] American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 45, 445 (2011)

**【發明內容】**

# 發明欲解決之課題

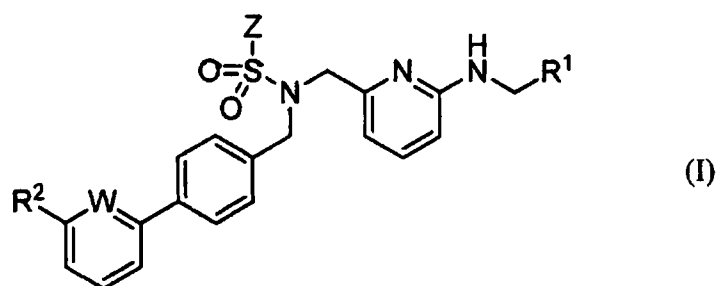
【0007】 本發明人等，為達到開發優異的間質性肺炎/肺纖維化之治療藥及/或預防藥的目的，對具有 EP2 促效劑作用之各種磺醯胺化合物刻意進行研究。結果發現，經由在含聯芳基之磺醯胺化合物末端的芳基之特定部位，導入特定長度的特定取代基，可以增強抑制肺纖維母細胞增生之作用，並且，特別可使用為間質性肺炎/肺纖維化之治療藥及/或預防藥，而完成本發明。

因此本發明中係提供具有優異之抑制肺纖維母細胞增生作用，特別是，作為間質性肺炎/肺纖維化之治療藥及/或預防藥有用之具有 EP2 促效劑作用的取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽。

# 解決課題之手段

【0008】 本發明係提供以下各項。

【0009】 (1)一種通式(I)所示之取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽。



【0010】 (式中，

R¹ 表示可受保護之羧基；

W 表示氮原子或 -CH= 基；

R² 表示乙氧基、1-丙烯基或 1-丙炔基；

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

【0011】 (2)如(1)項中記載之取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽，其中，通式(I)中， $R^1$  表示羧基或  $C_1-C_6$  烷氧基羰基。

【0012】 (3)如(1)項中記載之取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽，其中，通式(I)中， $R^1$  表示羧基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基或己氧基羰基。

● 【0013】 (4)如(1)項中記載之取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽，其中，通式(I)中，  
 $R^1$  表示羧基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基或己氧基羰基；  
 $W$  表示氮原子或  $-CH=$  基；  
 $R^2$  表示 1-丙烯基或 1-丙炔基；  
 $Z$  表示苯基、3-氟苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、噻吩-2-基或噻吩-3-基。

● 【0014】 (5)如(1)項中記載之取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽，其中，通式(I)表示之取代聯芳基化合物，為：

(6-{{[3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯、

(6-{{[3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸、

(6-{{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯、

(6-{{3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基}(吡啶-2-基磺醯基)胺基  
甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸、

(6-{{3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基}(吡啶-3-基磺醯基)胺基  
甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯、

(6-{{3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基}(吡啶-3-基磺醯基)胺基  
甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸、

{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]  
吡啶-2-基胺基}乙酸、

{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]  
吡啶-2-基胺基}乙酸己酯、

{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基]  
吡啶-2-基胺基}乙酸、

{6-[(苯磺醯基)(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)胺基甲基]吡啶  
-2-基胺基}乙酸、

{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基]  
吡啶-2-基胺基}乙酸、

(6-{{4-(6-乙氧基吡啶-2-基)苯甲基}(吡啶-2-基磺醯基)胺基  
甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸、

(6-{{3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基}(噻吩-2-基磺醯基)胺基  
甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯、

(6-{{3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基}(噻吩-2-基磺醯基)胺基  
甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸、

(6-{{(苯磺醯基)[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]胺基甲基}吡  
啶-2-基胺基}乙酸乙酯、

(6-{{(苯磺醯基)[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸、

(6-{{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](噻吩-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯、

(6-{{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](噻吩-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸、

(6-{{(3-氟苯磺醯基)[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸或

(6-{{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯。

【0015】 (6)一種醫藥組成物，其係含如(1)至(5)之任一項中記載之取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽作為有效成分。

【0016】 (7)如(6)項中記載之醫藥組成物，其係用以預防或治療間質性肺炎及/或肺纖維化。

[發明之效果]

【0017】 本發明通式(I)所示之取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽，由於具有 EP2 促效劑作用及優異之抑制肺纖維母細胞增生的作用，可使用為醫藥，特別，可使用為間質性肺炎/肺纖維化之治療藥及/或預防藥。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

發明之實施形態

【0018】 前述通式(I)所示之取代聯芳基化合物中，各取代基之較佳形態如下。

【0019】 通式(I)之  $R^1$  所示可受保護之羧基，意指羧基或受保護基保護之羧基，該類保護基，可例舉如酯型保護基。酯型保護基之部分構造之例可舉如：甲基、乙基、丙基、異丙基、1-乙基丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、3,3-二甲基丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、1-甲基丁基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一碳烷基或十二碳烷基類之  $C_1-C_{12}$  烷基；苯基甲基、苯基乙基、苯基丙基、苯基丁基、苯基戊基、苯基己基、苯基庚基、苯基辛基、苯基壬基、苯基癸基、苯基十一烷基或苯基十二烷基類之  $C_7-C_{18}$  芳烷基；乙醯氧基甲基、1-乙醯氧基乙基、1-乙醯氧基丙基、1-乙醯氧基丁基、丙醯氧基甲基、1-丙醯氧基乙基、丁醯氧基甲基、1-丁醯氧基乙基、三甲基乙醯氧基甲基、1-三甲基乙醯氧基乙基、1-三甲基乙醯氧基丙基或 1-三甲基乙醯氧基丁基類之  $C_2-C_5$  烷醯氧基取代之  $C_1-C_4$  烷基；甲氧基羧氧基甲基、1-甲氧基羧氧基乙基、乙氧基羧氧基甲基、1-乙氧基羧氧基乙基、丙氧基羧氧基甲基、1-丙氧基羧氧基乙基、異丙氧基羧氧基甲基、1-異丙氧基羧氧基乙基、丁氧基羧氧基甲基、1-丁氧基羧氧基乙基、第三丁氧基羧氧基甲基或 1-第三丁氧基羧氧基乙基類之  $(C_1-C_4 \text{ 烷氧基})$  羧氧基取代之  $C_1-C_4$  烷基；N,N-二甲基胺基羧基甲基或 N,N-二乙基胺基羧

基甲基類之 N,N-二烷基胺基羰基烷基；2-(N,N-二甲基胺基)乙基或 2-(N,N-二乙基胺基)乙基類之 2-(N,N-二烷基胺基)乙基；2-(嗎福林-4-基)乙基、2-哌啶基乙基或 2-(4-甲基哌啶基)乙基類之含選自：N、O 及 S 之 1 或 2 個雜原子之 5 員或 6 員雜飽和單環所取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；或(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧環戊烯-4-基)甲基或(5-苯基-2-酮基-1,3-二氧環戊烯-4-基)甲基等可在體內容易地脫保護而轉換為羧基之基，較佳為 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 烷基、C<sub>7</sub>-C<sub>18</sub> 芳烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 烷醯氧基取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基)羰氧基取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷基、N,N-二甲基胺基羰基甲基、2-(嗎福林-4-基)乙基、(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧環戊烯-4-基)甲基或(5-苯基-2-酮基-1,3-二氧環戊烯-4-基)甲基，而以 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基更佳；特別以乙基、異丙基或己基又更佳。

【0020】 同時，本發明之通式(I)中，R<sup>1</sup> 係以羧基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基羰基為佳。本發明之通式(I)的特定實施態樣中，R<sup>1</sup> 係羧基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基或己氧基羰基。

【0021】 本發明之通式(I)中，W 係氮原子或 -CH= 基。亦即，本發明之通式(I)中，含 W 之芳環係吡啶環或苯環。本發明之通式(I)的特定實施態樣中，W 係 -CH= 基。本發明之通式(I)的另外之特定實施態樣中，W 係氮原子。

【0022】 本發明之通式(I)中，R<sup>2</sup> 係乙氧基、1-丙烯基或 1-丙炔基。本發明之通式(I)的特定實施態樣中，R<sup>2</sup> 係乙氧基。本發明之通式(I)的另外之特定實施態樣中，R<sup>2</sup> 係 1-丙烯基或 1-丙炔基。

【0023】 本發明之通式(I)中，Z 為苯基、3-氟苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、噻吩-2-基或噻吩-3-基。本發明之通式(I)的特定實施態樣中，Z 以苯基、3-氟苯基、吡啶-2-基或吡啶-3-基較佳，苯基或者吡啶-2-基或吡啶-3-基更佳。本發明之通式(I)的另外之特定實施態樣中，Z 以噻吩-2-基或噻吩-3-基又更佳，噻吩-2-基再又更佳。

【0024】 本發明通式(I)表示之化合物中在存在幾何異構物或旋轉異構物時，此類異構物亦包含於本發明之範圍中，同時，在存在質子互變異構性時，該類互變異構物亦包含於本發明之範圍中。

【0025】 本發明通式(I)表示之化合物，視其需要，亦可以一般方法轉換為藥理上容許之鹽，亦可由反應混合物直接分離鹽。

【0026】 本發明通式(I)表示之化合物，亦可經過酸處理，轉換為藥理上容許之酸加成鹽。該類鹽之例，可舉如：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽或磷酸鹽等無機酸鹽；或乙酸鹽、三氟乙酸鹽、苯甲酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、麩胺酸鹽或天冬胺酸鹽等有機酸鹽等。

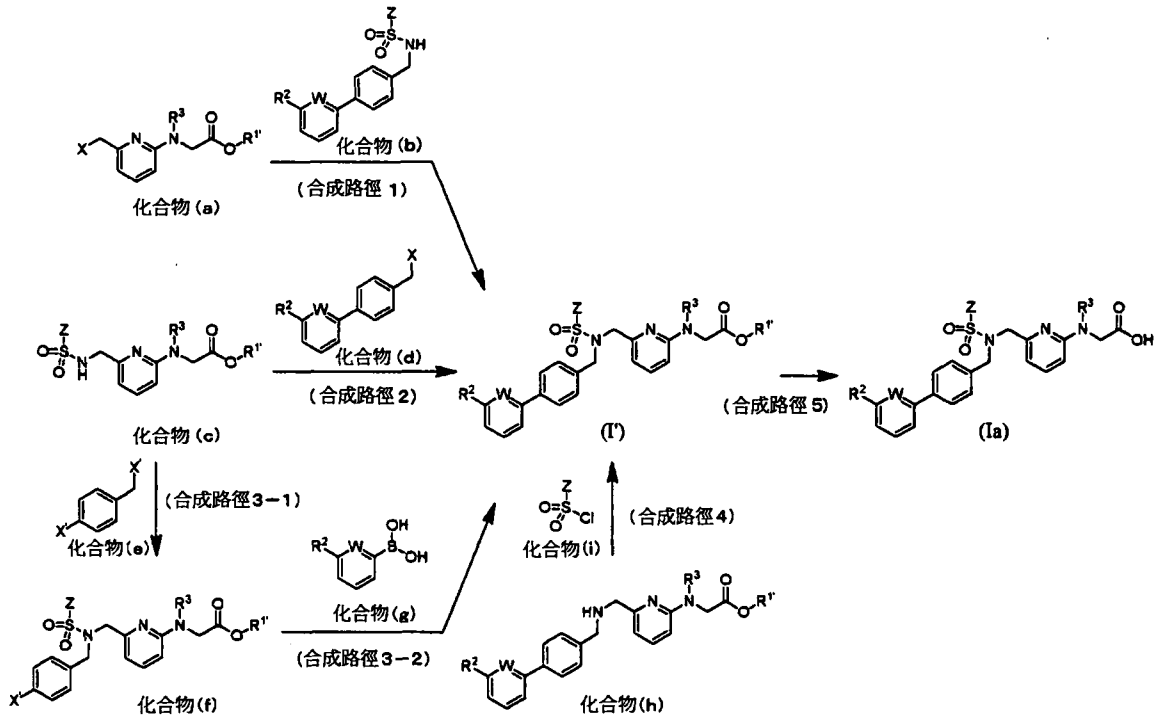
【0027】 本發明通式(I)表示之化合物，在  $R^1$  為羧基時，亦可以鹼處理，轉換為藥理上容許之鹽。該類鹽之例，可舉如：鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽或者鎂鹽等金屬鹽；銨鹽等無

機鹽；或三乙胺鹽或者胍鹽等有機胺鹽等。

【0028】 本發明通式(I)表示之化合物，在 R<sup>1</sup> 係由保護基保護之羧基時，在體內投藥時(in vivo 試驗等)，在體內可容易地經由生化反應(如酯酶等)而水解，使 R<sup>1</sup> 轉換為羧基之生理活性體。

【0029】 本發明化合物代表性之製造方法如下所示。再者，本發明化合物之各具體之製造方法，於後述之實施例中會再詳細說明。

【0030】



[ 式中，R<sup>2</sup>、W 及 Z，各表示與前述相同之意義，R<sup>1</sup>'表示羧基之保護基；R<sup>3</sup>表示第三丁氧基羰基或氫原子；X 表示經基、氯基、溴基、碘基、甲烷磺醯氧基、苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基或三氟甲烷磺醯氧基；X'表示氯基、溴基或碘基。 ]

【0031】 本發明通式(I)表示之化合物，經由合成路

徑 1 至 4 之任一種方法，在  $R^1$  為羧基時，可得到  $R^3$  為氫原子之化合物(Ia)，或者在  $R^1$  為保護基所保護之羧基時，為  $R^3$  為氫原子之化合物(I')。

【0032】 [合成路徑 1]

化合物(a)中，在 X 為羥基時，以化合物(a)與化合物(b)，在惰性有機溶劑中，於偶氮化合物系縮合劑之膾試劑存在下反應，即可獲得化合物(I')。

所使用之惰性有機溶劑，只要不抑制反應，可一定程度溶解原料物質者即可並無特別之限定，其例可舉如：苯、甲苯或二甲苯等芳族烴類；二乙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷或者 1,2-二甲氧基乙烷等醚類；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺或者 N-甲基吡咯烷酮等醯胺類；乙腈或者丙腈等腈類；乙酸甲酯、乙酸乙酯或者乙酸異丙酯等酯類；或此等任意之混合溶劑等，而以四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈或其等之混合溶劑較佳。

所使用之偶氮化合物系縮合劑，可例舉如：二乙基偶氮二羧酸酯(DEAD)、二異丙基偶氮二羧酸酯(DIAD)、N,N,N',N'-四異丙基偶氮二羧醯胺(TIPA)、1,1'-(偶氮二羧基)二哌啶(ADDP)、N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺(TMAD)或 1,6-二甲基-1,5,7-六氫-1,4,6,7-四唑辛環(tetrazocine)-2,5-二酮(DHTD)等，而以二乙基偶氮二羧酸酯(DEAD)或 N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺(TMAD)較佳。偶氮化合物系縮合劑之使用量，相對於化合物(b)1 莫耳，一般，以 0.9 至 10 倍莫耳量為佳，1 至 5 倍莫耳量更佳。

所使用之磷試劑，可例舉如：三甲基磷、三乙基磷、三正丁基磷或三苯基磷等，而以三正丁基磷或三苯基磷較佳。磷試劑之使用量，相對於化合物(b)1 莫耳，一般，以 0.9 至 10 倍莫耳量為佳，1 至 5 倍莫耳量更佳。

化合物(a)之使用量，相對於化合物(b)1 莫耳，一般，以 0.8 至 2 倍莫耳量為佳，0.9 至 1.5 倍莫耳量更佳。

反應溫度係視原料、溶劑等之種類、使用量等而異，一般，以  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  為佳， $-5^{\circ}\text{C}$  至  $50^{\circ}\text{C}$  更佳。

反應時間係視反應溫度等而異，一般，以 30 分鐘至 48 小時為佳，1 小時至 24 小時更佳。

【0033】 化合物(a)中，在 X 為氨基、溴基、碘基、甲烷磺醯氧基、苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基或三氟甲烷磺醯氧基時，以化合物(a)與化合物(b)，在惰性有機溶劑中，於鹼存在下反應，即可獲得化合物(I')。

所使用之惰性溶劑，只要不抑制反應、可一定程度溶解原料物質者即可並無特別之限定，其例可舉如：四氫呋喃、1,4-二噁烷或者 1,2-二甲氧基乙烷等醚類；二氯甲烷、氯仿或 1,2-二氯乙烷等鹵化脂族烴類；乙腈或者丙腈等腈類；甲酸甲酯、甲酸乙酯、乙酸甲酯或者乙酸乙酯等酯類；苯或者甲苯等芳族烴類；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺或者 N-甲基吡咯烷酮等醯胺類；二甲基亞碲等亞碲類；或此等任意之混合溶劑等，而以四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷較佳。

所使用之鹼，可例舉如：氫化鈉或氫化鉀等鹼金屬氫

化物；胺鋰、胺鈉、二異丙胺鋰或二-三甲基矽胺基鋰等鹼金屬胺化物；甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉或第三丁醇鉀等鹼金屬烷醇鹽；碳酸鈉或碳酸鉀等鹼金屬碳酸鹽；或者三乙胺、三丁胺、二異丙基乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶或 4-二甲基胺吡啶等胺類等，而以氫化鈉、碳酸鉀、三乙胺或二異丙基乙胺較佳。再者，在所使用之惰性有機溶劑係酯類、腈類或鹵化脂族烴類時，鹼方面，以三乙胺或二異丙基乙胺較佳。

鹼之使用量，相對於化合物(b)1 莫耳，一般，以 1 至 5 倍莫耳量為佳，1 至 2.5 倍莫耳量更佳。

化合物(a)之使用量，相對於化合物(b)1 莫耳，一般，以 0.5 至 3 倍莫耳量為佳，0.5 至 1.5 倍莫耳量更佳。

反應溫度係視原料、溶劑等之種類、使用量等而異，一般，以 -80℃ 至 100℃ 為佳，0℃ 至 80℃ 更佳。

反應時間係視反應溫度等而異，一般，以 10 分鐘至 48 小時為佳，1 小時至 24 小時更佳。

#### 【0034】 [合成路徑 2]

化合物(d)中，在 X 為羥基時，以化合物(c)與化合物(d)，在惰性有機溶劑中，於偶氮化合物系縮合劑及磷試劑存在下反應，即可獲得化合物(I')。本步驟，除使用化合物(d)取代化合物(a)、並使用化合物(c)取代化合物(b)以外，係依照前述[合成路徑 1]中在化合物(a)之 X 為羥基之情形進行。

化合物(d)中，在 X 為氯基、溴基、碘基、甲烷磺醯氧

基、苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基或三氟甲烷磺醯氧基時，以化合物(c)與化合物(d)，在惰性有機溶劑中、鹼存在下反應，即可獲得化合物(I')。本步驟，除使用化合物(d)取代化合物(a)、並使用化合物(c)取代化合物(b)以外，係依照前述[合成路徑 1]中化合物(a)之 X 為氨基、溴基、碘基、甲烷磺醯氧基、苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基或三氟甲烷磺醯氧基之情形進行。

### 【0035】 [合成路徑 3]

合成路徑 3-1，係以化合物(c)與化合物(e)，在惰性有機溶劑中，於鹼存在下反應獲得化合物(f)之步驟。本步驟，除使用化合物(e)取代化合物(a)、並使用化合物(c)取代化合物(b)以外，係依照前述〔合成路徑 1〕中化合物(a)之 X 為氨基、溴基、碘基、甲烷磺醯氧基、苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基或三氟甲烷磺醯氧基之情形進行。

合成路徑 3-2，係以合成路徑 3-1 中獲得之化合物(f)及化合物(g)，在惰性有機溶劑中、惰性氣體氛圍下，在鹼或氟化物之任一者及鈀催化劑存在下反應，即可獲得化合物(I')。

所使用之惰性溶劑，只要不抑制反應、可一定程度溶解原料、催化劑及鹼(或氟化物)之溶劑即可，並無特別之限定，其例可舉如：苯或甲苯等芳族烴類；四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷或 1,4-二噁烷等醚類；甲醇、乙醇、丙醇或異丙醇等醇類；乙酸甲酯或乙酸乙酯等酯類；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺或 N-甲基吡咯烷酮等醯胺類；

二甲基亞碲等亞碲類；乙腈等腈類；水；或此等任意之混合溶劑等，而以甲苯、甲苯-乙醇-水之混合溶劑或甲苯-水之混合溶劑較佳。

所使用之惰性氣體，可例舉如：氮氣、氬氣或氦氣等。

所使用之鈀催化劑，可例舉如：鈀-活性碳或碳黑等金屬鈀類；四(三苯基膦)鈀、氯化二(三苯基膦)鈀、氯化 1,1'-二(二苯基膦)二茂鐵鈀或三(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀等有機鈀配位化合物；或氯化鈀或乙酸鈀等鈀鹽類等，而以四(三苯基膦)鈀或乙酸鈀較佳。催化劑之鈀的使用量，相對於化合物(f)1 莫耳，一般，以 0.0001 至 1 倍莫耳量為佳，0.005 至 0.3 倍莫耳量更佳。

在催化劑使用三(二(苯亞甲基)丙酮)二鈀、氯化鈀或乙酸鈀時，以與有機膦化合物共存較佳。所使用之有機膦化合物，可例舉如：三正丁基膦、三第三丁基膦、三環己基膦、丁基二-1-金剛烷基膦、三苯基膦、三(鄰甲苯基)膦、2-二環己基膦-2',6'-二甲氧基聯苯、1,1'-二(二苯基膦)二茂鐵或 1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二第三丁基膦)二茂鐵等，而以三環己基膦、丁基二-1-金剛烷基膦、三苯基膦或 2-二環己基膦-2',6'-二甲氧基聯苯較佳。有機膦化合物的使用量，相對於鈀 1 莫耳，一般，以 1 至 5 倍莫耳量為佳，1.5 至 2.5 倍莫耳量更佳。

所使用之鹼或氟化物，可例舉如：乙酸鈉或乙酸鉀等鹼金屬乙酸鹽；碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銨等鹼金屬碳酸鹽；磷酸三鈉或磷酸三鉀等鹼金屬磷酸鹽；氫氧化鋰、氫氧化

鈉或氫氧化鉀等鹼金屬氫氧化物；氫氧化四甲銨、氫氧化四乙銨或氫氧化四丁銨等四級銨氫氧化物；或氟化銨、氟化四甲銨、氟化四乙銨或氟化四丁銨等氟化物等，而以碳酸鈉或磷酸三鉀較佳。鹼或氟化物的使用量，相對於化合物(f)1 莫耳，一般，以 1 至 10 倍莫耳量為佳，1.5 至 5 倍莫耳量更佳。

化合物(g)的使用量，相對於化合物(f)1 莫耳，一般，以 1 至 3 倍莫耳量為佳，1 至 2 倍莫耳量更佳。

反應溫度係視原料、溶劑等之種類、使用量等而異，一般，以 0℃ 至 200℃ 為佳，50℃ 至 150℃ 更佳。

反應時間係視反應溫度等而異，一般，以 10 分鐘至 120 小時為佳，1 小時至 48 小時更佳。

#### 【0036】 [合成路徑 4]

以化合物(h)與化合物(i)，在惰性有機溶劑中、鹼存在下或不存在下(以存在下較佳)反應，即可獲得化合物(I')。

所使用之惰性有機溶劑，只要不抑制反應、可一定程度溶解原料物質者即可並無特別之限定，其例可舉如：苯、甲苯或二甲苯等芳族烴類；二氯甲烷、氯仿或 1,2-二氯乙烷等鹵化脂族烴類；1,4-二噁烷、四氫呋喃、二乙醚或 1,2-二甲氧基乙烷等醚類；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺或者 N-甲基吡咯烷酮等醯胺類；乙腈或者丙腈等腈類；或此等任意之混合溶劑等，而以二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈或此等之混合溶劑較佳。

所使用之鹼，可例舉如：三乙胺或二異丙基乙胺等有

機鹼；或碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉或碳酸鉀等無機鹼等，而以三乙胺或二異丙基乙胺較佳。鹼之使用量，相對於化合物(i)1 莫耳，一般，以 0.9 至 20 倍莫耳量為佳，1 至 10 倍莫耳量更佳。

化合物(h)之使用量，相對於化合物(i)1 莫耳，一般，以 0.7 至 5 倍莫耳量為佳，0.8 至 1.5 倍莫耳量更佳。

反應溫度係視原料、溶劑等之種類、使用量等而異，一般，以  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  為佳， $-5^{\circ}\text{C}$  至  $50^{\circ}\text{C}$  更佳。

反應時間係視反應溫度等而異，一般，以 1 分鐘至 36 小時為佳，1 小時至 18 小時更佳。

#### 【0037】 [合成路徑 5]

化合物(I')中，在  $\text{R}^3$  為第三丁氧基羰基時，化合物(I')經由包含酸處理之脫保護，即可獲得  $\text{R}^1$  為酯型保護基所保護之羧基之通式(I)所示之化合物。然而，化合物(I')中，在  $\text{R}^1$  為第三丁基，且  $\text{R}^3$  為第三丁氧基羰基時，經由鹽酸、三氟乙酸等酸處理之脫保護，即可獲得  $\text{R}^1$  為羧基之通式(I)所示之化合物。同樣地，化合物(I')中，在  $\text{R}^3$  為氫原子時，化合物(I')經由包含鹼水解的適當之脫保護，即可獲得  $\text{R}^1$  為羧基之通式(I)所示之化合物。

【0038】 取代基  $\text{R}^2$ ，可在開始時預先導入所欲之取代基，或者，亦可在以上述之方法製造基本骨架後，再使用氧化、還原、烷基化、酯化、醯胺化、脫水反應、脫保護反應、水解、偶合反應、環化反應及/或組合此等反應的廣用合成方法，導入所欲之取代基。

本發明化合物之起始化合物，可為市售商品，亦可以本業業者一般已知之製造方法製造。本發明化合物之起始化合物及中間體化合物之製造方法方面，在後述之參考例中會再詳細說明。

【0039】 各反應中生成之目的化合物，可依照常法由反應混合物中獲得。舉例如，將反應混合物適當中和，或者在不溶物存在時，經過過濾去除後，再加入無法與水混合之乙酸乙酯等有機溶劑，再經水清洗後，分離含目的化合物之有機層，並以無水硫酸鎂或無水硫酸鈉等乾燥劑乾燥後，經由蒸餾去除溶劑即可獲得。

獲得之目的化合物，亦可再視須要，以常法，例如：再結晶；再沉澱；或通常在分離精製有機化合物上習用之方法(使用如矽膠、氧化鋁等載體之吸附管柱層析法；離子交換層析法；或經由矽膠或烷基化矽膠之順相/逆相管柱層析法(高速液相層析更佳)。)適當組合，即可分離、精製。

【0040】 本發明通式(I)表示之化合物或其藥理上容許之鹽在使用為醫藥時，可以其本身(原粉末之狀態)投藥，亦可與適當的藥理上容許之賦形劑、稀釋劑等混合後製造，以錠劑、膠囊劑、散劑、糖漿劑、顆粒劑、細粒劑、丸劑、懸浮劑、乳劑、經皮吸收劑、塞劑、軟膏劑、乳液劑、氣膠劑、粉末吸入劑或注射劑等製劑形態，經口、或非經口(靜脈內投藥、肌肉內投藥、腹腔內投藥、經皮投藥、經鼻投藥、經呼吸道投藥、經肺投藥、皮內投藥或皮下投藥等)投藥。

此類製劑，亦可使用賦形劑、滑動劑、黏結劑、崩解劑、乳化劑、安定劑、調味調香劑或稀釋劑等添加劑，以一般習知之方法製造。

【0041】 賦形劑，可舉如：有機系賦形劑或無機系賦形劑。有機系賦形劑，可例舉如：乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醣醇或山梨醣醇等糖衍生物；玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、 $\alpha$ -化澱粉或糊精等澱粉衍生物；結晶纖維素等纖維素衍生物；阿拉伯膠；葡聚糖；或聚三葡萄糖(pullulan)等。無機系賦形劑，可例舉如：輕質矽酸酐；或硫酸鈣等硫酸鹽等。

【0042】 滑動劑，可舉如：硬脂酸；硬脂酸鈣或硬脂酸鎂等硬脂酸金屬鹽；滑石；膠體氧化矽；蜂蠟或鯨蠟類；硼酸；己二酸；硫酸鈉等硫酸鹽；二醇；反丁烯二酸；苯甲酸鈉；D,L-白胺酸；月桂基硫酸鈉；矽酸酐或矽酸水合物等矽酸類；或上述賦形劑中之澱粉衍生物等。

【0043】 黏結劑，可舉如：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇或上述賦形劑中所示之化合物等。

【0044】 崩解劑，可舉如：低取代羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣或分子內交聯羧甲基纖維素鈣等纖維素衍生物；交聯聚乙烯吡咯烷酮；或羧甲基澱粉或羧甲基澱粉鈉等化學修飾澱粉或纖維素衍生物等。

【0045】 乳化劑，可舉如：膨潤土或矽酸鎂鋁(veegum)等膠體性黏土；月桂基硫酸鈉等陰離子界面活性劑；氫苳烷銨(benzalkonium chloride)等陽離子界面活性劑；或者聚

氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯或蔗糖脂肪酸酯等非離子界面活性劑等。

【0046】 安定劑，可舉如：對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯等對羥基苯甲酸酯類；氯化丁醇、苯甲醇或苯乙醇等醇類；氯苄烷銨；酚(phenol)或甲酚等酚類；硫柳汞；乙酸酐；或者山梨酸等。

【0047】 調味調香劑，可舉如：糖精鈉或阿斯巴甜等甜味料；檸檬酸、蘋果酸或酒石酸等酸味料；或者薄荷醇、檸檬萃取物或柑橘萃取物等香料等。

【0048】 稀釋劑係一般作為稀釋劑使用之化合物，可舉如：乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、蔗糖、硫酸鈣、羥丙基纖維素、微晶纖維素、水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、丙三醇、澱粉、聚乙烯吡咯烷酮或此等之混合物等。

【0049】 其他，亦可視投藥形態，使用適當之添加劑。舉例如：在使用本發明通式(I)表示之化合物或其藥理上容許之鹽，作為經鼻投藥或經呼吸道投藥用之氣膠劑時，可使用如：二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷等氯氟化碳(CFC)類、或二氧化碳等作為噴射劑。

【0050】 本發明通式(I)表示之化合物或其藥理上容許之鹽的投藥量，可視患者之症狀、年齡、體重等條件改變，在經口投藥時，可以各每 1 次下限為 0.001mg/kg(以 0.01mg/kg 較佳)、上限為 20mg/kg(以 10mg/kg 較佳)；在非經口投藥時，可以各每 1 次下限為 0.0001mg/kg(以 0.0005 mg/kg 較佳)、上限為 10mg/kg(以 5mg/kg 較佳)；對成人以

每 1 日 1 至 6 次，視症狀投藥。

## 實施例

【0051】 以下再以實施例、參考例及比較例、以及試驗例更詳細說明本發明，惟本發明之範圍並不限定於此。

### 【0052】 [實施例 1]

(6-{{[3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲基]}(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯

【0053】 在 205mg(0.913mmol)參考例 3-(b)中所製得之 3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲醇的 9.4mL 四氫呋喃溶液中，加入以與參考例 1-(g)相同的方法所製得之{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯 320mg(0.913mmol)、三正丁基磷 570  $\mu$ L(2.31mmol)及 N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺 236mg(1.37mmol)，並於室溫攪拌 5 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=2：3(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 510mg 標題化合物之黃色油狀物。(定量的)

質譜(FAB, m/z)：557(M<sup>+</sup>+1)。

<sup>1</sup>H-NMR 譜(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 8.62 (ddd, J=4.7, 1.8, 1.0, Hz, 1H), 7.83 (ddd, J=7.8, 1.0, 1.0, Hz, 1H), 7.75 (ddd, J=7.8, 7.6, 1.8, Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.41-7.30 (m, 6H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.51 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.50-6.42 (m, 1H), 6.38-6.26

(m, 1H), 6.23 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.70 (t, J=5.4 Hz, 0.9H), 4.42 (s, 2H), 4.22 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.96 (d, J=5.4 Hz, 2H), 1.91 (dd, J=6.3, 1.5 Hz, 3H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

【0054】 [實施例 2]

(6-{[3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

【0055】 在 220mg(0.395mmol)實施例 1 中所製得之 (6-{[3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯的 2.0mL 乙醇溶液中，加入 1mol/L 氫氧化鈉水溶液 1.98mL(1.98mmol)，並於室溫攪拌 2.5 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，其次以 1mol/L 之鹽酸調整為 pH 4.5。過濾析出之固體後，經過減壓乾燥，即可製得 146mg 標題化合物之白色固體。(產率 70%)

質譜(FAB, m/z): 529 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 8.64 (ddd, J=4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J=7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J=7.7, 1.0, 0.9 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 4H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.19 (dd, J=8.3, 7.2 Hz, 1H), 6.61 (brs, 0.8H), 6.52-6.47 (m, 1H), 6.44-6.37 (m, 1H), 6.33 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.76 (d, J=4.0 Hz, 2H), 1.87 (dd, J=6.2, 1.5 Hz, 3H)。

【0056】 [實施例 3]

(6-{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基

甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯

【0057】 在 200mg(0.900mmol)參考例 4-(b)中所製得之 3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醇的 4.0mL 四氫呋喃溶液中，加入以與參考例 1-(g)相同的方法所製得之{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯 315mg(0.900mmol)、三正丁基磷 450  $\mu$  L(1.82mmol)及 N,N,N,N-四甲基偶氮二羧醯胺 310mg(1.80mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=3：2 $\rightarrow$ 2：3(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 483mg 標題化合物之白色泡狀物。(產率 97%)

質譜(FAB, m/z): 555 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.62 (ddd,  $J=4.6, 1.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.83 (ddd,  $J=7.7, 1.3, 1.0$  Hz, 1H), 7.75 (ddd,  $J=7.7, 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.41-7.31 (m, 5H), 7.23 (dd,  $J=8.2, 7.1$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 6.23 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.70 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.22 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.96 (d,  $J=5.4$  Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.28 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H)。

【0058】 [實施例 4]

(6-[[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基)乙酸

【0059】 在 476mg(0.858mmol)實施例 3 中所製得之 (6-{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯的 3.0mL 乙醇溶液中，加入 1mol/L 氫氧化鈉水溶液 3.43mL(3.43mmol)，並於室溫攪拌 5 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，並以 1mol/L 之鹽酸調整為 pH 4.5，再以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：二氯甲烷：甲醇 =15：1→10：1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 444mg 標題化合物之白色泡狀物。(產率 98%)

質譜(FAB, m/z): 527 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.42 (brs, 0.6H), 8.64 (ddd,  $J=4.7, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 7.95 (ddd,  $J=7.7, 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.80 (ddd,  $J=7.7, 1.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 5H), 7.43 (dd,  $J=7.9, 7.9$  Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.19 (dd,  $J=8.4, 7.0$  Hz, 1H), 6.75 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.82 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

【0060】 [實施例 5]

(6-{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯

【0061】 在 178mg(0.800mmol)與參考例 4-(b)相同之方法所製得之 3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醇的 4.0mL 四氫呋喃溶液中，加入以與參考例 2-(b)相同的方法所製得之

{6-[(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯 280mg(0.800mmol)、三正丁基膦 395  $\mu$ L(1.60mmol)及 N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺 276mg(1.60mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗，以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=3：7 $\rightarrow$ 0：1(V/V))，並將含目的物之區分(fraction)減壓濃縮，即可製得 400mg 標題化合物之微黃色油狀物。(產率 90%)

質譜(ESI<sup>+</sup>, m/z): 555 (M<sup>+</sup>+1)。

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

#### 【0062】 [實施例 6]

(6-{{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

【0063】 在 395mg(0.712mmol)實施例 5 中所製得之 (6-{{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯的 3.0mL 乙醇溶液中，加入 1mol/L 氫氧化鈉水溶液 3.0mL(3.0mmol)，並於室溫攪拌 16

小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，以 1mol/L 之鹽酸調整為 pH 4.5 後，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、無水硫酸鈉乾燥後，再減壓濃縮。之後於殘留物中加入第三丁基甲醚 10mL 及乙醇 0.5mL，在經過超音波處理並過濾析出之固體後再減壓乾燥，即可製得 340mg 標題化合物之白色固體。(產率 91%)

質譜 (ESI<sup>+</sup>, m/z): 527 (M<sup>+</sup>+1)。

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

#### 【0064】 [實施例 7]

{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

【0065】 7-(a): (第三丁氧基羰基{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯

在 183mg(0.800mmol)參考例 5 中所製得之 3'-乙氧基聯苯-4-基甲醇的 4.0mL 四氫呋喃溶液中，加入以與參考例 1-(f)相同的方法所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基}乙酸第三丁酯 422mg

(0.880mmol)、三正丁基膦 395  $\mu$  L(1.60mmol)及 N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧鹽胺 276mg(1.60mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：甲苯：乙酸乙酯=8：1 $\rightarrow$ 6：1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 537mg 標題化合物之白色泡狀物。(產率 98%)

● 質譜(FAB, m/z): 689 ( $M^+ + 1$ )。

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

● **【0066】** 7-(b)：{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

在 525mg(0.762mmol)實施例 7-(a)中所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯的 4.0mL 之 1,4-二噁烷溶液中，加入 6mol/L 之鹽酸 3.2mL(19.2mmol)及水 0.8mL，並於 70 $^{\circ}\text{C}$ 加熱攪拌 2 小時。反應終了後，再將反應溶液減壓濃縮，其次加入水，以 1mol/L 之氫氧化鈉水溶

液調整為 pH 4.4 後，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：二氯甲烷:甲醇=15:1→10:1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 369mg 標題化合物之白色泡狀物。(產率 91%)  
質譜(FAB, m/z): 533 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H}$ -NMR 譜(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.41 (brs, 0.4H), 8.64 (ddd,  $J=4.6, 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.95 (ddd,  $J=7.8, 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.80 (ddd,  $J=7.8, 1.0, 0.9$  Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.36 (dd,  $J=8.1, 8.1$  Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.20 (dd,  $J=8.2, 7.1$  Hz, 1H), 7.18 (ddd,  $J=8.1, 1.8, 0.8$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J=2.3, 1.8$  Hz, 1H), 6.92 (ddd,  $J=8.1, 2.3, 0.8$  Hz, 1H), 6.75 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.10 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.82 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H), 1.35 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)。

#### 【0067】 [實施例 8]

{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸己酯

【0068】 在 171mg(0.750mmol)參考例 5 中所製得之 3'-乙氧基聯苯-4-基甲醇的 4.0mL 四氫呋喃溶液中，加入以與參考例 6 相同的方法所製得之{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸己酯 305mg(0.750mmol)、三正丁基膦 280  $\mu\text{L}$ (1.14mmol)及 N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺 196mg(1.14mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。反應終了後，

再於反應溶液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=3：2→2：3(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 429mg 標題化合物之無色油狀物。(產率 93%)

質譜(FAB, m/z): 617 ( $M^++1$ )。

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

#### 【0069】 [實施例 9]

{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

【0070】 9-(a)：(第三丁氧基羰基{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯

在 183mg(0.800mmol)參考例 5 中所製得之 3'-乙氧基聯苯-4-基甲醇的 4.0mL 四氫呋喃溶液中，加入以與參考例

2-(a)相同的方法所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯 422mg (0.880mmol)、三正丁基膦 395  $\mu$ L (1.60mmol)及 N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺 276mg (1.60mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=7：3 $\rightarrow$ 1：1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 550mg 標題化合物之白色泡狀物。(定量的)

質譜(FAB, m/z): 689 ( $M^+ + 1$ )。

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

【0071】 9-(b)：{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

在 540mg (0.784mmol)實施例 9-(a)中所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯的 4.0mL 之 1,4-二噁烷溶液中，加入 6mol/L 之鹽酸 3.3mL (20mmol)及水

1.0mL，並於 70℃ 加熱攪拌 2 小時。反應終了後，再將反應溶液減壓濃縮，其次加入水，以 1mol/L 之氫氧化鈉水溶液調整為 pH 4.4 後，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：二氯甲烷：甲醇=15：1→10：1(V/V))，使含目的物之區分經過減壓濃縮。再於濃縮物中加入乙酸乙酯 2mL 及正己烷 8mL，過濾析出之固體後再減壓乾燥，即可製得 388mg 標題化合物之白色固體。(產率 93%)

質譜(FAB, m/z): 533 ( $M^+ + 1$ )。

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

#### 【0072】 [實施例 10]

{6-[(苯磺醯基)(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

【0073】 10-(a)：({6-[(苯磺醯基)(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)胺基甲基]吡啶-2-基}第三丁氧基羰基胺基)乙酸第

## 三丁酯

在 350mg(0.639mmol)參考例 7-(b)中所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯的 1.8mL 二氯甲烷溶液中，於冰冷卻下，加入三乙胺 178  $\mu$  L(1.28mmol)及苯磺醯氯 98  $\mu$  L(0.77mmol)，並於室溫攪拌 1 小時。反應終了後，反應溶液再經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=4：1 $\rightarrow$ 7：3(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 392mg 標題化合物之白色泡狀物。(產率 89%)

質譜(CI, m/z): 688 ( $M^++1$ )。

$^1\text{H}$ -NMR 譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.77-7.73 (m, 2H), 7.67 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.56-7.41 (m, 6H), 7.33 (dd,  $J=7.9$ , 7.7 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.11 (ddd,  $J=7.7$ , 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J=2.3$ , 1.7 Hz, 1H), 6.88 (ddd,  $J=7.9$ , 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.09 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.44 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.41 (s, 9H)。

【0074】 10-(b)：{6-[(苯磺醯基)(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

在 389g(0.566mmol)實施例 10-(a)中所製得之({6-[(苯磺醯基)(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)胺基甲基]吡啶-2-基}第三丁氧基羰基胺基)乙酸第三丁酯的 5.8mL 二氯甲烷溶液中，於室溫，加入三氟乙酸 5.8mL(76mmol)，並靜置 3.5 小時。反應終了後，再將反應溶液減壓濃縮，其次加入水，

以飽和碳酸氫鈉水溶液及 1mol/L 之鹽酸調整為 pH 4.4 後，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。再於濃縮物中加入二異丙醚 3.9mL，過濾析出之固體後再減壓乾燥，即可製得 293mg 標題化合物之白色固體。(產率 97%)

質譜(FAB,  $m/z$ ): 532 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.41 (brs, 0.8H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.35 (dd,  $J=7.8$ , 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.23 (dd,  $J=8.4$ , 7.2 Hz, 1H), 7.19 (ddd,  $J=7.8$ , 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J=2.3$ , 1.7 Hz, 1H), 6.91 (ddd,  $J=7.8$ , 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.76 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.10 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.77 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H), 1.35 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)。

#### 【0075】 [實施例 11]

{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

【0076】 11-(a)：(第三丁氧基羰基{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯

在 350mg(0.639mmol)參考例 7-(b)中所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯的 1.8mL 二氯甲烷溶液中，於冰冷卻下，加入三乙胺 178  $\mu\text{L}$ (1.28mmol)及 2-噻吩磺醯氯 141mg

(0.772mmol)的二氯甲烷溶液 0.3mL，並於室溫攪拌 1.5 小時。反應終了後，反應溶液再經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=9：1→3：2(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 376mg 標題化合物之白色泡狀物。(產率 85%)

質譜(CI, m/z): 694 ( $M^+ + 1$ )。

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

【0077】 11-(b)：{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

在 374mg(0.538mmol)實施例 11-(a)中所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯的 5.6mL 二氯甲烷溶液中，於室溫，加入三氟乙酸 5.6mL(73mmol)，並靜置 3.5 小時。反應終了後，再將反應溶液減壓濃縮，其次加入水，以飽和碳酸氫鈉水溶液及 1mol/L 之鹽酸調整為 pH 4.4 後，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、無水硫酸鈉乾燥後，再減壓濃縮。再於濃縮物中加入第三丁基甲醚 3.7mL，過濾析出之固體後再減壓乾

燥，即可製得 272mg 標題化合物之白色固體。(產率 94%)

質譜(FAB, m/z): 538 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H}$ -NMR 譜(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.42 (brs, 0.7H), 7.91 (dd,  $J=5.1, 1.4$  Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.54 (dd,  $J=3.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J=7.9, 7.8$  Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.27 (dd,  $J=8.4, 7.2$  Hz, 1H), 7.19 (ddd,  $J=7.8, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J=2.3, 1.7$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J=5.1, 3.7$  Hz, 1H), 6.91 (ddd,  $J=7.9, 2.3, 0.9$  Hz, 1H), 6.79 (t,  $J=5.8$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.83 (d,  $J=5.8$  Hz, 2H), 1.35 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)。

【0078】 [實施例 12]

(6-{[4-(6-乙氧基吡啶-2-基)苯甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

【0079】 12-(a): [第三丁氧基羰基(6-{[4-(6-乙氧基吡啶-2-基)苯甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基)胺基]乙酸第三丁酯

在 267mg(1.16mmol)參考例 8 中所製得之 4-(6-乙氧基吡啶-2-基)苯基甲醇的 11mL 四氫呋喃溶液中，加入以與參考例 1-(f)相同的方法所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基]乙酸第三丁酯 560mg(1.17mmol)、三正丁基膦 724  $\mu\text{L}$ (2.90mmol)及 N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺 300mg(1.74mmol)，並於室溫攪拌 1.5 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，

並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=3：1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 606mg 標題化合物之白色泡狀物。(產率 76%)

質譜(CI, m/z): 690 ( $M^+ + 1$ )。

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

【0080】 12-(b)：(6-{[4-(6-乙氧基吡啶-2-基)苯甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

在 590mg(0.855mmol)實施例 12-(a)中所製得之[第三丁氧基羰基(6-{[4-(6-乙氧基吡啶-2-基)苯甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基)胺基]乙酸第三丁酯的 8.6mL 二氯甲烷溶液中，於室溫，加入三氟乙酸 8.6mL(112mmol)，並於室溫攪拌 6 小時。反應終了後，再將反應溶液減壓濃縮，其次加入水，以 2mol/L 之氫氧化鈉水溶液及稀鹽酸調整為 pH 4.5 後，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮，即可製

得 357mg 標題化合物之白色泡狀物。(產率 78%)

質譜(FAB,  $m/z$ ): 534 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.59 (brs, 0.5H), 8.67 (d,  $J=4.7$  Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 3H), 7.85 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J=8.4, 7.5$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J=7.2, 4.7$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 6.75 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.42 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.37 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H)。

● **【0081】 [實施例 13]**

(6-{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯

**【0082】** 在 533mg(1.50mmol)參考例 9-(b)中所製得之 {6-[(噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯的 8.0mL 四氫呋喃溶液中，加入以與參考例 13 相同的方法所製得之 3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醇 333mg(1.50mmol)、三正丁基膦 740  $\mu\text{L}$ (3.00mmol)及 N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺 517mg(3.00mmol)，並於室溫攪拌 7 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=1：0 $\rightarrow$ 1：1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 806mg 標題化合物之無色油狀物。(產率 96%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 560 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.60-7.59 (m, 1H), 7.51 (dd,

$J=5.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.36-7.27 (m, 5H), 7.01 (dd,  $J=5.0, 3.8$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.78 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.21 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.99 (d,  $J=5.4$  Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.27 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H)。

【0083】 [實施例 14]

(6-{{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

● 【0084】 在 800mg(1.43mmol)實施例 13 中所製得之 (6-{{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯的 6.0mL 乙醇溶液中，加入 1mol/L 氫氧化鈉水溶液 6.0mL(6.0mmol)，並於室溫攪拌 4 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，以 1mol/L 之鹽酸調整為 pH 4.5 後，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、無水硫酸鈉乾燥後，再減壓濃縮。再將濃縮物溶於 10mL 之乙酸乙酯中，於 50℃ 添加 10mL 之正己烷後，再於 1.5 小時中攪拌至室溫。過濾析出之固體後，經過減壓乾燥，即可製得 620mg 標題化合物之白色固體。(產率 82%)

● 質譜(ESI<sup>+</sup>, m/z): 532 (M<sup>+</sup>+1)。

<sup>1</sup>H-NMR 譜(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 12.39 (brs, 0.9H), 7.91 (dd,  $J=5.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 4H), 7.54 (dd,  $J=3.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J=7.7, 7.7$  Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.26 (dd,  $J=8.3, 7.2$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J=5.0, 3.8$  Hz, 1H), 6.80 (t,  $J=5.8$

Hz, 1H), 6.41 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.84 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

【0085】 [實施例 15]

(6-{(苯磺醯基)[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯

【0086】 在 524mg(1.50mmol)參考例 10-(b)中所製得之 {6-[(苯磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯的 8.0mL 四氫呋喃溶液中，加入以與參考例 13 相同的方法所製得之 3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醇 333mg(1.50mmol)、三正丁基膦 740  $\mu$  L(3.00mmol)及 N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺 517mg(3.00mmol)，並於室溫攪拌 2 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=3：1 $\rightarrow$ 1：1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 809mg 標題化合物之無色油狀物。(產率 97%)  
質譜(CI, m/z): 554 ( $M^+$ +1)。

$^1\text{H}$ -NMR 譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.78-7.75 (m, 2H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.53-7.40 (m, 6H), 7.37-7.25 (m, 5H), 6.48 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.74 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.21 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.90 (d, J=5.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0087】 [實施例 16]

(6-{(苯磺醯基)[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]胺基甲基}吡

# 啖-2-基胺基)乙酸

【0088】 在 804mg(1.45mmol)實施例 15 中所製得之 (6-{(苯磺醯基)[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]胺基甲基}吡啖-2-基胺基)乙酸乙酯的 6.0mL 乙醇溶液中，加入 1mol/L 氫氧化鈉水溶液 6.0mL(6.0mmol)，並於室溫攪拌 4 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，以 1mol/L 之鹽酸調整為 pH 4.5 後，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、無水硫酸鈉乾燥後，再減壓濃縮。再將濃縮物溶於 10mL 之乙酸乙酯中，於 50℃ 添加 10mL 之正己烷後，再於 2 小時中攪拌至室溫。過濾析出之固體後經過減壓乾燥，即可製得 724mg 標題化合物之白色固體。(產率 95%)

質譜(ESI<sup>+</sup>, m/z): 526 (M<sup>+</sup>+1)。

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

## 【0089】 [實施例 17]

(6-{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](噻吩-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啖-2-基胺基)乙酸乙酯

在 284mg(0.800mmol)參考例 11-(b)中所製得之{6-[(噻吩-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啖-2-基胺基}乙酸乙酯的

4.0mL 四氫呋喃溶液中，加入以與參考例 13 相同的方法所製得之 3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醇 178mg(0.800mmol)、三正丁基膦 395  $\mu$  L(1.60mmol)及 N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺 276mg(1.60mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=4：1 $\rightarrow$ 1：1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 432mg 標題化合物之無色膏狀物。(產率 97%)  
質譜(CI, m/z): 560 ( $M^+$ +1)。

$^1\text{H}$ -NMR 譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.80 (dd,  $J=3.1, 1.3$  Hz, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 6H), 7.17 (dd,  $J=5.1, 1.3$  Hz, 1H), 6.52 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.80 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.21 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.99 (d,  $J=5.4$  Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.27 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。

#### 【0090】 [實施例 18]

(6-{{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](噻吩-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

在 426mg(0.762mmol)實施例 17 中所製得之(6-{{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](噻吩-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯的 3.5mL 乙醇溶液中，加入 1mol/L 氫氧化鈉水溶液 3.5mL(3.5mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，以 1mol/L 之鹽酸調

整為 pH 4.4 後，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、無水硫酸鈉乾燥後，再減壓濃縮。之後於濃縮物中添加乙酸乙酯 5mL 及正己烷 5mL 並加熱至 50°C，之後再於 2 小時中攪拌至室溫。過濾析出之固體後經過減壓乾燥，即可製得 390mg 標題化合物之白色固體。(產率 96%)

質譜(CI, m/z): 532 ( $M^+ + 1$ )。

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

#### 【0091】 [實施例 19]

(6-{(3-氟苯磺醯基)[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

【0092】 19-(a): [第三丁氧基羰基(6-{(3-氟苯磺醯基)[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]胺基甲基}吡啶-2-基)胺基]乙酸第三丁酯

在 542mg(1.00mmol)參考例 12-(c)中所製得之[第三丁氧基羰基(6-{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]胺基甲基}吡啶-2-基)胺基]乙酸第三丁酯的 3.5mL 二氯甲烷溶液中，於冰冷卻下，加入三乙胺 280  $\mu\text{L}$ (2.01mmol)及 3-氟苯磺醯氯 150  $\mu\text{L}$ (1.13mmol)，並於室溫攪拌 2 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，再以二氯甲烷萃取。有機層以飽

和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=9：1→7：3(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 673mg 標題化合物之白色泡狀物。(產率 96%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 700 ( $M^++1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.70 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.53-7.32 (m, 9H), 7.27-7.19 (m, 3H), 6.87 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

【0093】 19-(b)：(6-((3-氟苯磺醯基)[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]胺基甲基)吡啶-2-基胺基)乙酸

在 595mg(0.850mmol)實施例 19-(a)中所製得之[第三丁氧基羰基(6-((3-氟苯磺醯基)[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]胺基甲基)吡啶-2-基)胺基]乙酸第三丁酯的 5.0mL 四氫呋喃溶液中，加入 4mol/L 之鹽酸 5.0mL(20mmol)，並於 70°C 加熱攪拌 5 小時。反應終了後，以 1mol/L 之氫氧化鈉水溶液調整為 pH 4.5 後，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、無水硫酸鈉乾燥後，再減壓濃縮。之後於濃縮物中添加乙酸乙酯 10mL 及正己烷 5mL 並加熱至 50°C，之後再於 2 小時中攪拌至室溫。過濾析出之固體後經過減壓乾燥，即可製得 429mg 標題化合物之白色固體。(產率 93%)

質譜( $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$ ): 544 ( $M^++1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.41 (brs, 0.9H), 7.65-7.60

(m, 4H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 6H), 7.25 (dd,  $J=8.3$ , 7.2 Hz, 1H), 6.79 (t,  $J=5.7$  Hz, 1H), 6.38 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.32 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.74 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

【0094】 [實施例 20]

(6-{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯

【0095】 在 1.05g(2.88mmol)參考例 14 中所製得之 {6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸異丙酯的 15.0mL 四氫呋喃溶液中，加入以與參考例 13 相同的方法所製得之 3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醇 640mg (2.88mmol)、三正丁基膦 1.42mL(5.76mmol)及 N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺 992mg(5.76mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=3：2→2：3(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 1.59g 標題化合物之無色膏狀物。(產率 97%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 569 ( $M^++1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.62 (ddd,  $J=4.7$ , 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (ddd,  $J=7.7$ , 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.76(ddd,  $J=7.7$ , 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.38 (ddd,  $J=7.7$ , 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.23 (dd,  $J=8.2$ ,

7.3 Hz, 1H), 6.50 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 5.09 (sep,  $J=6.3$  Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.70 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.92 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.26 (d,  $J=6.3$  Hz, 6H)。

實施例中所使用之化合物係如下合成。

【0096】 [參考例 1]

{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯

【0097】 1-(a)：[第三丁氧基羰基(6-乙氧基羰基吡啶-2-基)胺基]乙酸第三丁酯

在 15.7g(0.360mol)氫化鈉(礦油 55 重量%分散物)的 362mL 之 N,N-二甲基甲醯胺溶液中，將 6-第三丁氧基羰基胺基吡啶-2-羧酸乙酯(參考 WO 2006/074884 號公報)81.2g (0.305mol)的 300mLN,N-二甲基甲醯胺的溶液，在氬氣氛圍中、冰冷卻下於 20 分鐘間滴入，並於室溫攪拌 1 小時。其次以溴化乙酸第三丁酯 54.0mL(0.366mol)，在冰冷卻下於 10 分鐘間滴入，並於室溫再攪拌 1 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入氯化銨 1.77g(33.0mmol)溶於 300mL 水之水溶液，並經過甲苯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=9：1→4：1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 108g 標題化合物之淡黃色油狀物。(產率 93%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 381 ( $M^++1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.04 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.81 (dd,

$J=7.6, 1.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ),  $7.76 \text{ (dd, } J=7.8, 7.6 \text{ Hz, } 1\text{H})$ ,  $4.67 \text{ (s, } 2\text{H})$ ,  $4.40 \text{ (q, } J=7.1 \text{ Hz, } 2\text{H})$ ,  $1.52 \text{ (s, } 9\text{H})$ ,  $1.45 \text{ (s, } 9\text{H})$ ,  $1.40 \text{ (t, } J=7.1 \text{ Hz, } 3\text{H})$ 。

【0098】 1-(b): [第三丁氧基羰基(6-羥基甲基吡啶-2-基)胺基]乙酸第三丁酯

在  $98.8\text{g}(0.260\text{mol})$  參考例 1-(a) 中所製得之 [第三丁氧基羰基(6-乙氧基羰基吡啶-2-基)胺基]乙酸第三丁酯的  $195\text{mL}$  乙醇溶液中，將氯化鈣  $34.6\text{g}(0.312\text{mol})$  的  $195\text{mL}$  乙醇溶液，在冰冷卻下於 20 分鐘間滴入。在滴入終了後，再以  $3\text{mol/L}$  的硼氫化鈉 / 四乙二醇二甲醚溶液  $105\text{mL}$  ( $0.315\text{mol}$ )，在  $35^\circ\text{C}$  於 20 分鐘間滴入，並於室溫再攪拌 15 分鐘。該反應終了後，再將反應溶液，在冰冷卻下於 10 分鐘間滴入乙酸  $17.8\text{mL}$  及水  $195\text{mL}$  之混合溶液中，並於室溫攪拌 1 小時。其次再加入水  $315\text{mL}$ ，並經過甲苯萃取。有機層再依序以飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和氯化鈉水溶液清洗，並減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯 =  $4:1 \rightarrow 3:2(\text{V/V})$ )，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得  $81.1\text{g}$  標題化合物之淡黃色油狀物。(產率 92%)

質譜(CI,  $m/z$ ):  $339 (\text{M}^+ + 1)$ 。

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

【0099】 1-(c): [第三丁氧基羰基(6-甲醯基吡啶-2-

基)胺基]乙酸第三丁酯

在氬氣氛圍中、冰冷卻下，於 12.9g(30.4mmol) Dess-Martin 藥劑的 130mL 二氯甲烷溶液中，以 20 分鐘滴入參考例 1-(b)中所製得之[第三丁氧基羰基(6-羥基甲基吡啶-2-基)胺基]乙酸第三丁酯 10.0g(29.6mmol)的 50mL 二氯甲烷溶液。在滴入終了後，再於室溫攪拌 2 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入 0.1 重量%之硫代硫酸鈉水溶液 305mL，再以二氯甲烷萃取。在有機層再依序以 0.5mol/L 的氫氧化鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗，經過無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮，即可以約定量製得 9.61g 標題化合物之微黃色油狀物。

質譜(EI, m/z): 336 ( $M^+$ )。

$^1\text{H}$ -NMR 譜(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.82 (s, 1H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.68 (dd,  $J=6.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

【0100】 1-(d): [第三丁氧基羰基(6-羥基亞胺基甲基吡啶-2-基)胺基]乙酸第三丁酯

在 2.88g(8.56mmol)以參考例 1-(c)中所製得之[第三丁氧基羰基(6-甲醯基吡啶-2-基)胺基]乙酸第三丁酯的 29mL 乙醇溶液中，加入氯化羥銨 0.650g(9.35mmol)及吡啶 3.5mL(43mmol)，並於室溫攪拌 1 小時。反應終了後，再將反應溶液減壓濃縮。之後於殘留物中加入乙酸乙酯，並依序以 5 重量%硫酸氫鉀水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗，經過無水硫酸鎂乾燥後，減壓濃縮。

之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=3：2(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 2.76g 標題化合物之無色油狀物。(產率 92%)

質譜(EI,  $m/z$ ): 351 ( $M^+$ )。

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

【0101】 1-(e)：[(6-胺基甲基吡啶-2-基)第三丁氧基羰基胺基]乙酸第三丁酯

在 2.75g(7.83mmol)參考例 1-(d)中所製得之[第三丁氧基羰基(6-羥基亞胺基甲基吡啶-2-基)胺基]乙酸第三丁酯的 49mL 乙醇溶液中，加入 10 重量%之鈹-活性碳(含水 50 重量%)0.98g，並於 1 大氣壓氫氣氛圍、室溫攪拌 1 小時。反應終了後，再過濾去除不溶物，並將濾液減壓濃縮，即可製得 2.48g 標題化合物之無色油狀物。(產率 94%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 338 ( $M^++1$ )。

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

【0102】 1-(f)：(第三丁氧基羰基{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基]乙酸第三丁酯

在 0.640g(3.60mmol)2-吡啶基磺醯氯的 14mL 二氯甲烷溶液中，加入參考例 1-(e)中所製得之[(6-胺基甲基吡啶-2-基)第三丁氧基羰基胺基]乙酸第三丁酯 1.20g(3.56mmol)與

三乙胺 2.24mL(16.2mmol)之 12mL 二氯甲烷溶液，並於室溫攪拌 0.5 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入 5 重量% 硫酸氫鈉水溶液，再以二氯甲烷萃取。該有機層再依序以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗、並以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷:乙酸乙酯=1:1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 1.46g 標題化合物之白色固體。(產率 86%)

質譜(APCI,  $m/z$ ): 479 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H}$ -NMR 譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.56 (ddd,  $J=4.7, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J=7.8, 1.1, 0.9$  Hz, 1H), 7.84 (ddd,  $J=7.8, 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J=8.4, 7.4$  Hz, 1H), 7.40 (ddd,  $J=7.7, 4.7, 1.1$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J=7.4, 0.5$  Hz, 1H), 5.86 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.36 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)。

【0103】 1-(g): {6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯

在以與參考例 1-(f)相同的方法所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯 3.59g(7.50mmol)中，加入 2mol/L 之氯化氫/乙醇溶液 37.5mL(75.0mmol)，並於加熱回流下攪拌 3 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，並以 1mol/L 之氫氧化鈉水溶液中和後，再以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮，即可

製得 2.17g 標題化合物之褐色油狀物。(產率 83%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 351 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 8.71 (ddd,  $J=4.8, 1.8, 0.8$  Hz, 1H), 8.18 (brs, 0.1H), 8.05 (ddd,  $J=7.8, 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.91 (ddd,  $J=7.8, 1.0, 0.8$  Hz, 1H), 7.64 (ddd,  $J=7.6, 4.6, 1.0$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J=8.1, 7.2$  Hz, 1H), 6.86 (t,  $J=6.1$  Hz, 0.2H), 6.52 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 4.08 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.16 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H)。

● **【0104】** [參考例 2]

{6-[(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯

**【0105】** 2-(a): (第三丁氧基羰基{6-[(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯

除使用以與參考例 1-(e)相同的方法所製得之[(6-胺基甲基吡啶-2-基)第三丁氧基羰基胺基]乙酸第三丁酯 1.20g (3.56mmol)，並使用 3-吡啶磺醯氯 640mg(3.60mmol)替代 2-吡啶磺醯氯以外，依照參考例 1-(f)的方法進行反應及後處理，即可製得 1.45g 標題化合物的無色油狀物。(產率 85%)  
質譜(CI,  $m/z$ ): 479 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 9.06 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 8.71 (dd,  $J=4.6, 1.5$  Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.68 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J=8.2, 7.4$  Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.77 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 5.80 (t,  $J=5.1$  Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.24 (d,  $J=5.1$  Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

**【0106】** 2-(b): {6-[(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶

## -2-基胺基}乙酸乙酯

除使用以與參考例 2-(a)相同的方法所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯 1.00g(2.09mmol)替代(第三丁氧基羰基{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯，並使用 2mol/L 之氯化氫/乙醇溶液 10.4mL(20.8mmol)以外，依照參考例 1-(g)的方法進行反應及後處理，即可製得 686mg 標題化合物之褐色油狀物。(產率 94%)

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

## 【0107】 [參考例 3]

3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲醇

## 【0108】 3-(a): 3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲醛

在 3'-溴聯苯-4-基甲醛(參考 Journal of Organic Chemistry, 68, 247 (2003))500mg(1.91mmol)中，添加甲苯 27.5mL 及水 1.65mL，其次再加入磷酸三鉀 1.63g (7.68mmol)及 1-丙烯基硼酸 656mg(7.64mmol)後，再置於氮氣氛圍下。之後再添加乙酸鈣 6.2mg(0.028mmol)及丁基二-1-金剛烷基膦 20.2mg(0.0563mmol)，並於氮氣氛圍、100℃攪拌 4.5 小

時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=4：1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 420mg 標題化合物之微黃色油狀物。(產率 99%)

質譜(CI, m/z): 223 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 10.06 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 6.48 (dd,  $J=15.9, 1.5$  Hz, 1H), 6.33 (dq,  $J=15.9, 6.3$  Hz, 1H), 1.92 (dd,  $J=6.3, 1.5$  Hz, 3H)。

【0109】 3-(b)：3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲醇

在 417mg(1.88mmol)參考例 3-(a)中所製得之 3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲醛的 4.6mL 乙醇溶液中，於室溫加入硼氫化鈉 35.6mg(0.941mol)，並於同溫度下攪拌 45 分鐘。該反應終了後，再於反應溶液中加入飽和氯化銨水溶液，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=7：3(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 401mg 標題化合物之白色固體。(產率 95%)

質譜(EI, m/z): 224 ( $M^+$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.63-7.56 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.47-7.29 (m, 5H), 6.47 (dd,  $J=15.9, 1.5$  Hz, 1H), 6.31

(dq,  $J=15.9, 6.6$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H), 1.91 (dd,  $J=6.6, 1.5$  Hz, 3H), 1.70 (t,  $J=5.7$  Hz, 1H)。

【0110】 [參考例 4]

3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醇

【0111】 4-(a)：3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醛

先將 3'-溴聯苯-4-基甲醛 1.04g(3.98mmol)之甲苯 10mL 溶液，經過減壓脫氣後置換為氬氣。其次，再加入四(三苯基磷)鈰 231mg(0.200mol)及三丁基(1-丙炔基)錫 1.46mL(4.80mmol)，並於氬氣氛圍、110℃攪拌 7 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入 0.8mol/L 氟化鉀水溶液 60mL，並再以甲苯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=1：0→4：1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 660mg 標題化合物之淡黃色固體。(產率 75%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 221 ( $M^++1$ )。

【0112】  $^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 10.06 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 2.08 (s, 3H)。4-(b)：3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醇

除使用以與參考例 4-(a)相同的方法所製得之 3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醛 723mg(3.28mmol)替代 3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醛；並使用硼氫化鈉 62.2mg(1.64mmol)以外，依照參考例 3-(b)進行反應及後處理，即可製得 588mg 標題化

合物之微黃白色固體。(產率 81%)

質譜(EI,  $m/z$ ): 222 ( $M^+$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.63-7.62 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 4.75 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.68 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H)。

### 【0113】 [參考例 5]

3'-乙氧基聯苯-4-基甲醇

先在 3-溴化苯基乙基醚 1.21g(6.02mmol)中加入甲苯 15mL、乙醇 15mL 及 2mol/L 碳酸氫鈉水溶液 4.5mL (9.0mmol)，經過減壓脫氣後，再置換為氬氣。其次，再加入 4-(羥基甲基)苯基硼酸 1.37g(9.02mmol)及四(三苯基膦)鈦 347mg(0.300mmol)，並於氬氣氛圍、100℃攪拌 4 小時。反應終了後，反應溶液再經過減壓濃縮，並在殘留物中加入水，再以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=9：1→7：3(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 1.23g 標題化合物之淡黃色油狀物。(產率 90%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 229 ( $M^++1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.61-7.56 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.34 (dd,  $J=8.0$ , 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 1H), 4.74 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H), 4.10 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.67 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H), 1.45 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)。

### 【0114】 [參考例 6]

{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸己酯

在以與參考例 1-(f)相同的方法所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基}乙酸第三丁酯 957mg(2.00mmol)的 6.0mL 正己醇溶液中，加入 0.56mL(10mmol)之濃硫酸，並於 100℃ 攪拌 8 小時。反應終了後，再於反應溶液中注入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=1：1→3：7(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 658mg 標題化合物之微黃色油狀物。(產率 81%)

<sup>1</sup>H-NMR 譜(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8.62 (ddd, J=4.6, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J=7.7, 1.2, 1.0 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J=7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J=7.7, 4.6, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.4, 7.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.02 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.92 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J=5.3 Hz, 2H), 4.18 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.08 (d, J=5.3 Hz, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 6H), 0.91-0.87 (m, 3H)。

【0115】 [參考例 7]

(第三丁氧基羰基{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基}乙酸第三丁酯

【0116】 7-(a)：3'-乙氧基聯苯-4-基甲醛

除各以 4-溴化苯甲醛 4.20g(22.7mmol)替代 3-溴化苯基乙基醚；使用 3-乙氧基苯基硼酸 3.13g(18.9mmol)替代 4-(羥

基甲基)苯基硼酸，並使用 2mol/L 之碳酸鈉水溶液 28.4mL (56.8mmol)及四(三苯基磷)鈰 2.18g(1.89mmol)以外，依照參考例 5 進行反應及後處理，即可製得 4.08g 標題化合物之無色油狀物。(產率 95%)

質譜(CI, m/z): 227 ( $M^+ + 1$ )。

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

【0117】 7-(b): (第三丁氧基羰基{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基]乙酸第三丁酯

在以與參考例 1-(e)相同的方法所製得之[(6-胺基甲基吡啶-2-基)第三丁氧基羰基胺基]乙酸第三丁酯 4.02g (11.9mmol)的 12mL 二氯甲烷溶液中，加入參考例 7-(a)中所製得之 3'-乙氧基聯苯-4-基甲醛 2.46g(10.9mmol)，並於室溫攪拌 30 分鐘。其次，再於冰冷卻下添加三乙醯氧基硼氫化鈉 3.25g(15.3mmol)，並於同溫度下攪拌 3.5 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、無水碳酸鈣乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=3：2→0：1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 3.68g 標題化合物之淡黃色油狀物。(產率 62%)

質譜 (CI,  $m/z$ ): 548 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H}$ -NMR 譜 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.69 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J=8.2$ , 7.3 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.33 (dd,  $J=7.9$ , 7.7 Hz, 1H), 7.16 (ddd,  $J=7.7$ , 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J=2.3$ , 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 6.87 (ddd,  $J=7.9$ , 2.3, 1.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.10 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.44 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)。

● 【0118】 [參考例 8]

4-(6-乙氧基吡啶-2-基)苯基甲醇

除使用 2-溴-6-乙氧基吡啶(參考 US 2003/199440 號公報)0.49g(2.4mmol)替代 3-溴化苯基乙基醚；並使用 4-(羥基甲基)苯基硼酸 0.59g(3.9mmol)、2mol/L 的碳酸鈉水溶液 1.7mL(3.4mmol)及四(三苯基磷)鈦 138mg(0.119mol)以外，依照參考例 5 進行反應及後處理，即可製得 284mg 標題化合物之白色固體。(產率 51%)

● 質譜 (CI,  $m/z$ ): 230 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H}$ -NMR 譜 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.05-8.01 (m, 2H), 7.62 (dd,  $J=8.2$ , 7.4 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.32 (dd,  $J=7.4$ , 0.6 Hz, 1H), 6.67 (dd,  $J=8.2$ , 0.6 Hz, 1H), 4.75 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 4.49 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 1.67 (t,  $J=6.0$  Hz, 1H), 1.44 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H)。

● 【0119】 [參考例 9]

{6-[(噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯

【0120】 9-(a)：(第三丁氧基羰基{6-[(噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯

除使用與參考例 1-(e)相同的方法所製得之[(6-胺基甲基吡啶-2-基)第三丁氧基羰基胺基]乙酸第三丁酯 1.35g(4.00mmol)；並使用 2-噻吩磺醯氯 731mg(4.00mmol)替代 2-吡啶磺醯氯以外，依照參考例 1-(f)進行反應及後處理，即可製得 1.61g 標題化合物之白色固體。(產率 84%)  
質譜(CI, m/z): 484 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.71 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J=3.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J=8.4, 7.4$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J=5.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J=5.0, 3.8$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 5.67 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.27 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.47 (s, 9H)。

【0121】 9-(b)：{6-[(噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯

在參考例 9-(a)中所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯 1.60g(3.31mmol)中，加入 2mol/L 之氯化氫/乙醇溶液 20mL (40mmol)，並於加熱回流下攪拌 3 小時。反應終了後，再將反應溶液減壓濃縮，以飽和碳酸氫鈉水溶液中和後，再以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=7：3→1：1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 1.10g 標題化合物。

之無色油狀物。(產率 93%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 356 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.57 (dd,  $J=3.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J=5.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J=8.3, 7.3$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J=5.0, 3.8$  Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J=7.3, 0.6$  Hz, 1H), 6.32 (dd,  $J=8.3, 0.6$  Hz, 1H), 5.86 (t,  $J=4.9$  Hz, 1H), 4.96 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H), 4.26 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.18 (d,  $J=4.9$  Hz, 2H), 4.06 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H), 1.32 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。

● 【0122】 [參考例 10]

{6-[(苯磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯

【0123】 10-(a): ({6-[(苯磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}第三丁氧基羰基胺基)乙酸第三丁酯

除使用與參考例 1-(e)相同的方法所製得之[(6-胺基甲基吡啶-2-基)第三丁氧基羰基胺基]乙酸第三丁酯 1.35g (4.00mmol); 並使用苯磺醯氯 707mg(4.00mmol)替代 2-吡啶磺醯氯以外, 依照參考例 1-(f)進行反應及後處理, 即可製得 1.71g 標題化合物之淡米白色固體。(產率 89%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 478 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.86-7.83 (m, 2H), 7.67 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 6.78 (dd,  $J=7.4, 0.6$  Hz, 1H), 5.56 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.19 (d,  $J=5.4$  Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

● 【0124】 10-(b): {6-[(苯磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯

除使在參考例 10-(a)中所製得之({6-[(苯磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}第三丁氧基羰基胺基)乙酸第三丁酯 1.70g(3.56mmol)替代(第三丁氧基羰基{6-[(噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯；並使用 2mol/L 之氯化氫/乙醇溶液 20mL(40mmol)以外，依照參考例 9-(b)進行反應及後處理，即可製得 1.13g 標題化合物之白色固體。(產率 91%)

質譜(CI, m/z): 350 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.87-7.84 (m, 2H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.28 (dd,  $J=8.3, 7.3$  Hz, 1H), 6.39 (dd,  $J=7.3, 0.6$  Hz, 1H), 6.30 (dd,  $J=8.3, 0.6$  Hz, 1H), 5.73 (t,  $J=4.9$  Hz, 1H), 4.92 (t,  $J=5.2$  Hz, 1H), 4.26 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.09 (d,  $J=4.9$  Hz, 2H), 4.04 (d,  $J=5.2$  Hz, 2H), 1.32 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。

【0125】 [參考例 11]

{6-[(噻吩-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯

【0126】 11-(a)：(第三丁氧基羰基{6-[(噻吩-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯

除使用以與參考例 1-(e)相同的方法所製得之[(6-胺基甲基吡啶-2-基)第三丁氧基羰基胺基]乙酸第三丁酯 1.35g (4.00mmol)；並使用 3-噻吩磺醯氯 731mg(4.00mmol)替代 2-吡啶基磺醯氯以外，依照參考例 1-(f)進行反應及後處理，即可製得 1.64g 標題化合物之微黃白色固體。(產率 85%)

質譜(CI, m/z): 484 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.93 (dd,  $J=2.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.69

(d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J=8.3, 7.4$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J=5.1, 2.9$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J=5.1, 1.4$  Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J=7.4, 0.6$  Hz, 1H), 5.59 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.23 (d,  $J=5.4$  Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.47 (s, 9H)。

【0127】 11-(b)：{6-[(噻吩-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯

除使用參考例 11-(a)中所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(噻吩-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯 1.63g(3.37mmol)替代(第三丁氧基羰基{6-[(噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯；並使用 2mol/L 之氯化氫/乙醇溶液 17.5mL(35.0mmol)以外，依照參考例 9-(b)進行反應及後處理。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷:乙酸乙酯=7：3→1：1(V/V))，並減壓濃縮含目的物之區分。獲得之粗產物再以乙酸乙酯 5mL 再結晶，即可製得 731mg 標題化合物之白色固體。(產率 61%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 356 ( $M^++1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.93 (dd,  $J=3.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H), 6.40 (dd,  $J=7.3, 0.6$  Hz, 1H), 6.32 (dd,  $J=8.3, 0.6$  Hz, 1H), 5.76 (t,  $J=5.1$  Hz, 1H), 4.95 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H), 4.27 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.13 (d,  $J=5.1$  Hz, 2H), 4.06 (d,  $J=5.4$  Hz, 2H), 1.32 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。

【0128】 [參考例 12]

[第三丁氧基羰基(6-{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]胺基甲

基}吡啶-2-基)胺基]乙酸第三丁酯

【0129】 12-(a)：1-溴-3-(1-丙炔基)苯

在 1-溴-3-碘化苯 7.07g(25.0mmol)之 50mL 甲苯溶液中，添加碘化銅(I)1.43g(7.51mmol)及四(三苯基膦)鈀 1.45g(1.25mmol)，經過減壓脫氣後，置換為氬氣。其次，再加入 1-三甲基矽基-1-丙炔 2.81g(25.0mmol)、三乙胺 11.5mL(82.5mmol)及 1mol/L 之氯化四氟化銨/四氫呋喃溶液 25.0mL(25.0mmol)，並於氬氣氛圍、室溫攪拌 17 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水及第三丁基甲醚，並經過矽藻土(商品名)過濾濾除不溶物。分液後之有機層經過無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷)，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 4.22g 標題化合物之無色油狀物。(產率 86%)  
質譜(CI, m/z): 195, 197 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.53 (dd,  $J=1.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.39 (ddd,  $J=8.0, 1.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.14 (dd,  $J=8.0, 8.0$  Hz, 1H), 2.04 (s, 3H)。

【0130】 12-(b)：3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醛

除使用以與參考例 12-(a)相同的方法所製得之 1-溴-3-(1-丙炔基)苯 2.93g(15.0mmol)替代 3-溴化苯基乙基醚；使用 4-甲醯基苯基硼酸 3.37g(37.5mmol)替代 4-(羥基甲基)苯基硼酸；並使用 2mol/L 之碳酸鈉水溶液 11.3mL(22.6mmol)及四(三苯基膦)鈀 867mg(0.750mmol)以外，依照參考例 5 進行反應及後處理，即可製得 3.31g 標題化合物

之淡黃白色固體。(定量的)

本參考例 12-(b)中製得之化合物 NMR 譜係與參考例 4-(a)中獲得化合物之 NMR 譜相同。

【0131】 12-(c): [第三丁氧基羰基(6-{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]胺基甲基}吡啶-2-基)胺基]乙酸第三丁酯

除使用 5.57g(16.5mmol)以與參考例 1-(e)相同的方法所製得之[(6-胺基甲基吡啶-2-基)第三丁氧基羰基胺基]乙酸第三丁酯;及使用在參考例 12-(b)中所製得之 3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醛 3.30g(15.0mmol)替代 3'-乙氧基聯苯-4-基甲醛;並使用三乙醯氧基硼氫化鈉 4.45g(21.0mmol)以外,依照參考例 7-(b)進行反應及後處理,即可製得 6.48g 標題化合物之淡黃色油狀物。(產率 80%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 542 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.70 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.59 (dd,  $J=8.2, 7.4$  Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.97 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.41 (s, 9H)。

【0132】 [參考例 13]

3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醇

除使用以與參考例 12-(a)相同的方法所製得之 1-溴-3-(1-丙炔基)苯 3.90g(20.0mmol)替代 3-溴化苯基乙基醚;並使用 4-(羥基甲基)苯基硼酸 4.56g(30.0mmol)、2mol/L 之碳酸鈉水溶液 15mL(30mmol)及四(三苯基磷)鈰 1.16g

(1.00mmol)以外，依照參考例 5 進行反應。反應終了後，再於反應溶液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=4：1→1：1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮。之後獲得之粗製物再於混合溶劑(乙酸乙酯：正己烷=1：10(V/V))45mL 中攪拌 1 小時，之後過濾所析出之固體後減壓乾燥，即可製得 3.85g 標題化合物之白色固體。(產率 87%)

本參考例 13 中所製得之化合物的 NMR 譜係與參考例 4-(b)中獲得之化合物的 NMR 譜相同。

【0133】 [參考例 14]

{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸異丙酯

除使用以與參考例 1-(f)相同的方法所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基]乙酸第三丁酯 1.44g(3.01mmol)替代(第三丁氧基羰基{6-[(噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯；使用 2mol/L 之氯化氫/異丙醇溶液 16.0mL(32.0mmol)替代 2mol/L 之氯化氫/乙醇溶液以外，依照參考例 9-(b)進行反應及後處理，即可製得 1.05g 標題化合物之白色固體。(產率 96%)

質譜(CI, m/z): 365 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H}$ -NMR 譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.63 (ddd,  $J=4.7, 1.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.97 (ddd,  $J=7.7, 1.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.84 (ddd,  $J=7.7, 7.7, 1.7$

Hz, 1H), 7.41 (ddd, J=7.7, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.2, 7.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.04 (t, J=5.4 Hz, 1H), 5.10 (sep, J=6.3 Hz, 1H), 4.93 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J=5.4 Hz, 2H), 4.04 (d, J=5.4 Hz, 2H), 1.28 (d, J=6.3 Hz, 6H)。

【0134】 [比較例 1]

{6-[(聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

本化合物係 WO 2009/113600 號公報之實施例 17 中所記載的化合物(例示編號 538)。

【0135】 [比較例 2]

{6-[(聯苯-4-基甲基)(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

本化合物係 WO 2009/113600 號公報之實施例 6 中所記載的化合物(例示編號 546)。

【0136】 [比較例 3]

{6-[(4'-氟聯苯-4-基甲基)(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

本化合物係 WO 2009/113600 號公報之實施例 9 中所記載的化合物(例示編號 605)。

【0137】 [比較例 4]

{6-[(4'-氯聯苯-4-基甲基)(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

本化合物係 WO 2009/113600 號公報之實施例 10 中所

記載的化合物(例示編號 681)。

【0138】 [比較例 5]

(6-{{[4-(5-甲基噻唑-2-基)苯甲基]}(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

本化合物係 WO 2009/113600 號公報之實施例 22 中所記載的化合物(例示編號 1446)。

【0139】 [比較例 6]

{6-[(3'-甲基聯苯-4-基甲基)}(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

本化合物係 WO 2009/113600 號公報中所記載的例示編號 740 之化合物。

【0140】 6-(a): 3'-甲基聯苯-4-基甲醇

除使用 3-溴化甲苯 1.71g(10.0mmol)替代 3-溴化苯基乙基醚；並使用 4-(羥基甲基)苯基硼酸 2.28g(15.0mmol)、2mol/L 之碳酸鈉水溶液 7.5mL(15mmol)及四(三苯基磷)鈹 580mg(0.500mmol)以外，依照參考例 5 進行反應及後處理，即可製得 1.74g 標題化合物之淡白黃色固體。(產率 88%)  
質譜(EI, m/z): 198 ( $M^+$ )。

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

【0141】 6-(b): (第三丁氧基羰基{6-[(3'-甲基聯苯-4-基甲基)}(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯

除分別使用比較例 6-(a)中所製得之 3'-甲基聯苯-4-基甲醇 159mg(0.800mmol)及與參考例 1-(f)相同的方法所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯 403mg(0.841mmol)替代 3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲醇；並使用三正丁基膦 395  $\mu$  L(1.60mmol)及 N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺 277mg(1.60mmol)以外，依照實施例 1 進行反應及後處理，即可製得 480mg 標題化合物之白色泡狀物。(產率 91%)

● 質譜(ESI<sup>+</sup>, m/z): 659 (M<sup>+</sup>+1)。

<sup>1</sup>H-NMR 譜(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 8.60 (ddd, J=4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J=7.7, 1.2, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J=7.7, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.38 (ddd, J=7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 5H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.92 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H)。

● 【0142】 6-(c)：{6-[(3'-甲基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

在比較例 6-(b)中所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(3'-甲基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯 477mg(0.724mmol)的二氯甲烷 10mL 溶液中，於室溫，加入三氟乙酸 2.8mL(37mmol)，並攪拌 16 小時。反應終了後，再將反應溶液減壓濃縮，其次再加入水，並以 1mol/L 之氫氧化鈉水溶液調整為 pH 4.5 後，再以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，再減壓濃縮。

之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：乙酸乙酯：甲醇=1：0→3：1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 364mg 標題化合物之白色泡狀物。(定量的)

質譜(ESI<sup>+</sup>, m/z): 503 (M<sup>+</sup>+1)。

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

【0143】 [比較例 7]

{6-[(3'-乙基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

本化合物係 WO 2009/113600 號公報所例示編號 751 之化合物。

【0144】 7-(a)：3'-乙基聯苯-4-基甲醛

在 3'-溴聯苯-4-基甲醛 380mg(1.43mmol)的 21mL 甲苯溶液中，添加水 1.2mL、磷酸三鉀 1.22g(5.75mmol)及乙基硼酸 423mg(5.72mmol)，並減壓脫氣後，再以氮氣取代。其次，再添加乙酸鈣 4.6mg(0.020mmol)及丁基-二-1-金剛烷基膦 15.1mg(0.0421mmol)，並於氮氣、100℃攪拌 3 小時。反應終了後再依照參考例 5 進行後處理，即可約定量製得 325mg 標題化合物之褐色油狀物。

<sup>1</sup>H-NMR 譜(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 10.06 (s, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H),

7.79-7.72 (m, 2H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.29-7.22 (m, 1H), 2.74 (q,  $J=7.6$  Hz, 2H), 1.30 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H)。

【0145】 7-(b): 3'-乙基聯苯-4-基甲醇

除使用比較例 7-(a)中所製得之 3'-乙基聯苯-4-基甲醛 320mg(相當於純物成分 1.43mmol)替代 3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲醛;並使用硼氫化鈉 28.7mg(0.759mmol)以外,依照參考例 3-(b)進行反應及後處理,即可約定量製得 317mg 標題化合物之無色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.63-7.56 (m, 2H), 7.49-7.31 (m, 5H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.72 (q,  $J=7.6$  Hz, 2H), 1.70 (brs, 0.8H), 1.29 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H)。

【0146】 7-(c): (第三丁氧基羰基{6-[(3'-乙基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯

除分別使用比較例 7-(b)中製得之 3'-乙基聯苯-4-基甲醇 88.7mg(0.418mmol)及與參考例 1-(f)相同的方法所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯 200mg(0.418mmol)替代 3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲醇;並使用三正丁基膦  $198\mu\text{L}$ (0.802mmol)及  $\text{N,N,N',N'}$ -四甲基偶氮二羧醯胺 113mg(0.656mmol)以外,依照實施例 1 進行反應及後處理,即可製得 253mg 標題化合物之白色膏狀物。(產率 90%)

質譜(FAB,  $m/z$ ): 673 ( $\text{M}^++1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 8.63-8.58 (m, 1H), 7.85-7.73

(m, 2H), 7.65 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.50-7.25 (m, 9H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.92 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.72 (q,  $J=7.7$  Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (t,  $J=7.7$  Hz, 3H)。

【0147】 7-(d)：{6-[(3'-乙基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

在比較例 7-(c)中所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(3'-乙基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸第三丁酯 243mg(0.361mmol)的 3.6mL 二氯甲烷溶液中，於室溫，加入三氟乙酸 3.6mL(47mmol)，並於室溫攪拌 2.5 小時。反應終了後，再減壓濃縮反應溶液，其次加入水，並以 1mol/L 之氫氧化鈉水溶液及 1mol/L 之鹽酸調整為 pH 4.5。之後過濾析出之固體，經過水清洗後，再減壓濃縮，即可製得 158mg 標題化合物之白色固體。(產率 85%)

質譜(FAB,  $m/z$ ): 517 ( $M^++1$ )。

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

【0148】 [比較例 8]

{6-[(3'-丙基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

本化合物係 WO 2009/113600 號公報中所記載例示編號 754 之化合物。

**【0149】 8-(a)：3'-丙基聯苯-4-基甲醛**

在 3'-溴聯苯-4-基甲醛 500mg(1.91mmol)之 28mL 甲苯溶液中，添加水 1.7mL、磷酸三鉀 1.63g(7.68mmol)及丙烷硼酸 675mg(7.68mmol)，經過減壓脫氣後，再以氮氣取代。其次，再添加乙酸鈣 6.2mg(0.028mmol)及丁基-二-1-金剛烷基膦 20.2mg(0.0563mmol)，並於氮氣、100℃攪拌 3 小時。反應終了後再依照參考例 5 進行後處理，即可製得 406mg 標題化合物之淡黃色油狀物。(產率 86%)

質譜(EI, m/z): 224 ( $M^+$ )。

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

**【0150】 8-(b)：3'-丙基聯苯-4-基甲醇**

除使用在比較例 8-(a)中所製得之 3'-丙基聯苯-4-基甲醛 400mg(1.78mmol)替代 3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲醛；並使用硼氫化鈉 33.7mg(0.891mmol)以外，依照參考例 3-(b)進行反應及後處理，即可製得 383mg 標題化合物之白色固體。(產率 95%)

質譜(EI, m/z): 226 ( $M^+$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.64-7.55 (m, 2H), 7.48-7.30 (m,

5H), 7.21-7.13 (m, 1H), 4.74 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H), 2.71-2.59 (m, 2H), 1.77-1.62 (m, 3H), 0.97 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H)。

【0151】 8-(c): (第三丁氧基羰基{6-[(3'-丙基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯

除分別使用比較例 8-(b)中所製得之 3'-丙基聯苯-4-基甲醇 94.6mg(0.418mmol)及以與參考例 1-(f)相同的方法所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯 200mg(0.418mmol)替代 3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲醇；並使用三正丁基膦 198  $\mu$  L (0.802mmol)及 N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺 113mg (0.656mmol)以外，依照實施例 1 進行反應及後處理，即可製得 255mg 標題化合物。(產率 89%)

質譜(FAB,  $m/z$ ): 687 ( $M^++1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.62-8.58 (m, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.65 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.49-7.23 (m, 9H), 7.20-7.12 (m, 1H), 6.92 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.69-2.61 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 0.98 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H)。

【0152】 8-(d): {6-[(3'-丙基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

除使用比較例 8-(c)中製得之(第三丁氧基羰基{6-[(3'-丙基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯 247mg(0.360mmol)替代(第三丁氧基羰基

基{6-[(3'-乙基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯；並使用三氟乙酸 0.74mL (9.7mmol)以外，依照比較例 7-(d)進行反應及後處理，即可製得 161mg 標題化合物之白色固體。(產率 84%)

質譜(FAB, m/z): 531 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.42 (brs, 0.8H), 8.66-8.63 (m, 1H), 7.95 (ddd,  $J=7.7, 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.58 (ddd,  $J=7.6, 4.7, 0.8$  Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.78 (brs, 0.8H), 6.36 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.30 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 0.92 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H)。

【0153】 [比較例 9]

(6-[[3'-(1-丁烯基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基)乙酸

【0154】 9-(a)：3'-(1-丁烯基)聯苯-4-基甲醛

除分別使用 1-溴化-3-(1-丁烯基)苯(參考 WO 2008/124848 號公報)445mg(2.11mmol)替代 3-溴化苯基乙基醚；使用 4-甲醯基苯基硼酸 497mg(3.31mmol)替代 4-(羥基甲基)苯基硼酸；並使用 2mol/L 之碳酸鈉水溶液 1.5mL(3.0mmol)及四(三苯基膦)鈰 120mg(0.104mmol)以外，依照參考例 5 進行反應及後處理，即可製得 489mg 標題化合物之無色油狀物。(產率 98%)

質譜(CI, m/z): 237 ( $M^+ + 1$ )。

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

【0155】 9-(b): 3'-(1-丁烯基)聯苯-4-基甲醇

除使用比較例 9-(a)中製得之 3'-(1-丁烯基)聯苯-4-基甲醚 480mg(2.03mmol)替代 3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲醚；並使用硼氫化鈉 38.5mg(1.02mmol)以外，依照參考例 3-(b)進行反應及後處理，即可製得 465mg 標題化合物之白色固體。(產率 96%)

質譜(EI,  $m/z$ ): 238 ( $M^+$ )。

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

【0156】 9-(c): (6-([3'-(1-丁烯基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯

除分別使用比較例 9-(b)中所製得之 3'-(1-丁烯基)聯苯-4-基甲醚 136mg(0.571mmol)及與參考例 1-(g)相同的方法所製得之{6-([吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯 200mg(0.571mmol)替代 3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲醚；並使用三正丁基膦  $270\ \mu\text{L}$ (1.09mmol)及  $\text{N,N,N',N'}$ -四甲基偶氮二羧醯胺 154mg(0.894mmol)以外，依照實施例 1 進行反應及後處理，即可製得 188mg 標題化合物之無色油狀物。(產率 58%)

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

● 【0157】 9-(d): (6-{[3'-(1-丁烯基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

除使用比較例 9-(c)中製得之(6-{[3'-(1-丁烯基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯 180mg(0.315mmol)替代(6-{[3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯；並使用 1mol/L 之氫氧化鈉水溶液 1.58mL(1.58mmol)以外，依照實施例 2 進行反應及後處理，即可製得 134mg 標題化合物之白色固體。(產率 78%)

● 質譜(FAB,  $m/z$ ): 543 ( $M^++1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜 ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.52 (brs, 0.6H), 8.69-8.65 (m, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 1H), 7.65-7.53 (m, 4H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 3H), 6.60-6.21 (m, 4H), 4.70 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.08 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H)。

【0158】 [比較例 10]

(6-{[3'-(2-丙烯基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

【0159】 10-(a)：3'-(2-丙烯基)聯苯-4-基甲醇

在 3'-溴化聯苯-4-基甲醇(參考 WO 2001/070753 號公報) 2.11g(8.00mmol)的甲苯/乙醇=1：1(V/V)80mL 混合溶液中，加入 2mol/L 之碳酸鈉水溶液 8.0mL(16mmol)及烯丙基硼酸頻那醇酯 2.24mL(12.0mmol)，並經過減壓脫氣後，再置換為氬氣。其次，再加入四(三苯基膦)鈦 462mg(0.400mol)，並於氬氣氛圍、100℃攪拌 9 小時。之後，再追加烯丙基硼酸頻那醇酯 1.50mL(8.00mmol)及四(三苯基膦)鈦 925mg(0.800mol)，並於同溫度下攪拌 5 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=4：1→3：2(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 1.11g 標題化合物之淡褐色固體。(產率 62%)

質譜(EI, m/z): 224 ( $M^+$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.61-7.57 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 5H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.08-5.95 (m, 1H), 5.17-5.07 (m, 2H), 4.74 (d,  $J=4.4$  Hz, 2H), 3.46 (d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.66 (t,  $J=4.4$  Hz, 1H)。

【0160】 10-(b)：(6-{[3'-(2-丙烯基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯

除分別使用比較例 10-(a)中獲得之 3'-(2-丙烯基)聯苯

-4-基甲醇 202mg(0.900mmol)及依照參考 1-(g)相同的方法所製得之{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯 331mg(0.945mmol)替代 3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲醇；並使用三正丁基膦 450  $\mu$  L(1.82mmol)及 N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺 310mg(1.80mmol)以外，依照實施例 1 進行反應及後處理，即可製得 478mg 標題化合物之無色油狀物。(產率 95%)

質譜(FAB, m/z): 557 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.61 (ddd,  $J=4.8, 1.8, 1.1$  Hz, 1H), 7.82 (ddd,  $J=7.7, 1.3, 1.1$  Hz, 1H), 7.75 (ddd,  $J=7.7, 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 6H), 7.23 (dd,  $J=8.2, 7.3$  Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.51 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 6.23 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.08-5.95 (m, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.69 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.22 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.96 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H), 3.46 (d,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.28 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H)。

【0161】 10-(c)：(6-{[3'-(2-丙烯基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

除使用比較例 10-(b)中製得之(6-{[3'-(2-丙烯基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯 473mg(0.849mmol)替代(6-{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯；並使用 1mol/L 之氫氧化鈉水溶液 3.40mL(3.40mmol)以外，依照實施例 4 進行反應及後處理，即可製得 409mg 標

題化合物之白色泡狀物。(產率 91%)

質譜(FAB, m/z): 529 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H}$ -NMR 譜(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.44 (brs, 0.5H), 8.64 (ddd,  $J=4.8, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 7.95 (ddd,  $J=7.8, 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.80 (ddd,  $J=7.8, 1.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.58 (ddd,  $J=7.8, 4.8, 1.0$  Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.39 (dd,  $J=7.7, 7.7$  Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.20 (dd,  $J=8.4, 7.2$  Hz, 2H), 6.75 (t,  $J=5.7$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.06-5.97 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.82 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H), 3.44 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H)。

【0162】 [比較例 11]

{6-[(3'-甲氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

本化合物係 WO 2009/113600 號公報所記載例示編號 797 之化合物。

【0163】 11-(a): (第三丁氧基羰基{6-[(4-碘苯甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯

在以與參考例 1-(f)相同的方法所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯 1.50g(3.14mmol)的 9mL 乙腈溶液中，加入碳酸鉀 8.57g(6.20mmol)及 4-碘化苯甲基溴 1.1g(3.7mmol)，並於室溫攪拌 1 小時，其次於 50°C 攪拌 1 小時。之後再追加 4-

碘化苯甲基溴 0.47g(1.6mmol)，並於 50℃ 攪拌 2 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：正己烷：乙酸乙酯=3：1→1：1(V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 2.04g 標題化合物之白色泡狀物。(產率 94%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 695 ( $M^++1$ )。

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

【0164】 11-(b)：(第三丁氧基羰基{6-[(3'-甲氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯

除分別使用比較例 11-(a)中製得之(第三丁氧基羰基{6-[(4-碘苯甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯 400mg(0.577mmol)替代 3-溴化苯基乙基醚及使用 3-甲氧基苯基硼酸 134mg(0.879mmol)替代 4-(羥基甲基)苯基硼酸；並使用 2mol/L 之碳酸鈉水溶液 1.3mL(2.6mmol)及四(三苯基膦)鈰 67mg(0.058mmol)以外，依照參考例 5 進行反應及後處理，即可製得 315mg 標題化合物之白色泡狀物。(產率 81%)

質譜 (CI,  $m/z$ ): 675 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H}$ -NMR 譜 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.60 (ddd,  $J=4.7, 1.8, 1.1$  Hz, 1H), 7.82 (ddd,  $J=7.7, 1.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.77 (ddd,  $J=7.7, 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.47-7.27 (m, 7H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

【0165】 11-(c): {6-[(3'-甲氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

在比較例 11-(b)中製得之(第三丁氧基羰基{6-[(3'-甲氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸第三丁酯 312mg(0.462mmol)的 3.7mL 二氯甲烷溶液中，於室溫，加入三氟乙酸 3.7mL(48mmol)，並靜置 4 小時。反應終了後，將反應溶液減壓濃縮，其次加入水，並以飽和碳酸氫鈉水溶液及 1mol/L 之鹽酸調整為 pH 4.4 之後，再以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、無水硫酸鈉乾燥後，再減壓濃縮，即可製得 257mg 標題化合物之白色泡狀物。(定量的)

質譜 (FAB,  $m/z$ ): 519 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H}$ -NMR 譜 ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.41 (brs, 0.9H), 8.64 (ddd,  $J=4.8, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 7.95 (ddd,  $J=7.8, 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.80 (ddd,  $J=7.8, 1.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.37 (dd,  $J=8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J=2.0, 2.0$  Hz, 1H), 6.93 (ddd,  $J=8.0, 2.0, 1.1$  Hz, 1H),

6.77 (brs, 1H), 6.35 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。

【0166】 [比較例 12]

{6-[(3'-丙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

本化合物係 WO 2009/113600 號公報中所記載例示編號 803 之化合物。

【0167】 12-(a)：(第三丁氧基羰基{6-[(3'-丙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯

除分別使用比較例 11-(a)中製得之(第三丁氧基羰基{6-[(4-碘苯甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯 401mg(0.577mmol)替代 3-溴化苯基乙基醚及使用 3-丙氧基苯基硼酸 156mg(0.868mmol)替代 4-(羥基甲基)苯基硼酸；並使用 2mol/L 之碳酸鈉水溶液 1.3mL(2.6mmol)及四(三苯基膦)鈦 67mg(0.058mmol)以外，依照參考例 5 進行反應及後處理，即可製得 332mg 標題化合物之白色泡狀物。(產率 82%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 703 ( $M^++1$ )。

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

1.42 (s, 9H), 1.06 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H)。

【0168】 12-(b)：{6-[(3'-丙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

在比較例 12-(a)中所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(3'-丙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯 328mg(0.466mmol)之 4.7mL 二氯甲烷溶液中，於室溫，加入三氟乙酸 4.7mL(61mmol)，並靜置 5 小時。反應終了後，將反應溶液減壓濃縮，其次加入水，並加入飽和碳酸氫鈉水溶液及以 1mol/L 之鹽酸調整為 pH 4.4 之後，再以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮。之後殘留物經過矽膠管柱層析(沖提溶劑：乙酸乙酯：乙酸=100：1 (V/V))，並將含目的物之區分減壓濃縮，即可製得 158mg 標題化合物之白色泡狀物。(產率 62%)

質譜(FAB,  $m/z$ ): 547 ( $M^++1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.34 (brs, 0.7H), 8.64 (ddd,  $J=4.7, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 7.95 (ddd,  $J=7.7, 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.80 (ddd,  $J=7.7, 1.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.35 (dd,  $J=8.1, 8.0$  Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.14 (dd,  $J=2.1, 2.0$  Hz, 1H), 6.92 (ddd,  $J=8.1, 2.1, 1.1$  Hz, 1H), 6.75 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.00 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.82 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.00 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H)。

## 【0169】 [比較例 13]

{6-[(2'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

【0170】 13-(a): ({6-[(4-溴苯甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}第三丁氧基羰基胺基)乙酸第三丁酯

除使用 4-溴化苯甲基溴 787mg(3.15mmol)替代 4-碘化苯甲基溴；並使用與參考例 1-(f)相同的方法所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基}乙酸第三丁酯 1.44g(3.00mmol)及碳酸鉀 830mg(6.00mmol)以外，依照比較例 11-(a)進行反應及後處理，即可製得 1.77g 標題化合物之微黃色油狀物。(產率 91%)

質譜(FAB, m/z): 647, 649 ( $M^+ + 1$ )。

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

【0171】 13-(b): (第三丁氧基羰基{6-[(2'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯

除分別使用比較例 13-(a)中製得之({6-[(4-溴苯甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}第三丁氧基羰基胺基)乙酸第三丁酯 518mg(0.800mmol)替代 3-溴化苯基乙基醚及使用 2-乙氧基苯基硼酸 199mg(1.20mmol)替代 4-(羥基甲基)苯基硼酸；並使用 2mol/L 之碳酸鈉水溶液 0.60mL

(1.2mmol)及四(三苯基膦)鈦 46.2mg(0.0400mmol)以外，依照參考例 5 進行反應及後處理，即可製得 548mg 標題化合物之微黃白色泡狀物。(產率 99%)

質譜(FAB,  $m/z$ ): 689 ( $M^+ + 1$ )。

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

【0172】 13-(c): {6-[(2'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

除使用比較例 13-(b)中所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(2'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯 541mg(0.785mmol)替代(第三丁氧基羰基{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯；並使用 6mol/L 之鹽酸 3.3mL(20mmol)及水 1.0mL 以外，依照實施例 7-(b)進行反應及後處理，即可製得 413mg 標題化合物之微黃白色泡狀物。(產率 99%)

質譜(FAB,  $m/z$ ): 533 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.42 (brs, 0.6H), 8.64 (ddd,  $J=4.8, 1.8, 1.0$  Hz, 1H), 7.94 (ddd,  $J=7.7, 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.79 (ddd,  $J=7.7, 1.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.57 (ddd,  $J=7.7, 4.8, 1.0$

Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.20 (dd,  $J=8.4$ , 7.2 Hz, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 7.01 (ddd,  $J=7.5$ , 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.75 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.04 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.82 (d,  $J=5.6$  Hz, 2H), 1.27 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)。

【0173】 [比較例 14]

{6-[(4'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

● 【0174】 14-(a)：(第三丁氧基羰基{6-[(4'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯

● 除分別使用與比較例 13-(a)相同的方法所製得之({6-[(4-溴苯甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}第三丁氧基羰基胺基)乙酸第三丁酯 389mg(0.600mmol)替代 3-溴化苯基乙基醚及使用 4-乙氧基苯基硼酸 150mg(0.900mmol)替代 4-(羥基甲基)苯基硼酸；並使用 2mol/L 之碳酸鈉水溶液 0.45mL(0.90mmol)及四(三苯基膦)鈦 34.7mg(0.0300mmol)以外，依照參考例 5 進行反應及後處理，即可製得 395mg 標題化合物之微黃白色泡狀物。(產率 96%)  
質譜(FAB,  $m/z$ ): 689 ( $M^++1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.60 (ddd,  $J=4.6$ , 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (ddd,  $J=7.7$ , 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (ddd,  $J=7.7$ , 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.49-7.36 (m, 6H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 3H), 4.72 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (s,

2H), 4.08 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)。

【0175】 14-(b): {6-[(4'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸

除使用比較例 14-(a)中所製得之(第三丁氧基羰基 {6-[(4'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯 390mg(0.566mmol)替代(第三丁氧基羰基 {6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基)乙酸第三丁酯；並使用 6mol/L 之鹽酸 2.35mL(14.1mmol)及水 0.65mL 以外，依照實施例 7-(b)進行反應及後處理，即可製得 296mg 標題化合物之微黃白色泡狀物。(產率 98%)

質譜(FAB,  $m/z$ ): 533 ( $M^++1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.42 (brs, 0.8H), 8.63 (ddd,  $J=4.8, 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.94 (ddd,  $J=7.8, 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.79 (ddd,  $J=7.8, 0.9, 0.9$  Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.19 (dd,  $J=8.4, 7.1$  Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 2H), 6.75 (t,  $J=5.8$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.06 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.82 (d,  $J=5.8$  Hz, 2H), 1.35 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)。

【0176】 [比較例 15]

(6-{[4-(2-乙氧基吡啶-4-基)苯甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

【0177】 15-(a): 4-(2-乙氧基吡啶-4-基)苯基甲醇

除使用 4-溴化-2-乙氧基吡啶(參考 Tetrahedron Letters, 51, 3041(2010))0.55g(2.7mmol)替代 3-溴化苯基乙基醚; 並使用 4-(羥基甲基)苯基硼酸 0.66g(4.3mmol)、2mol/L 之碳酸鈉水溶液 1.9mL(3.8mmol)及四(三苯基膦)鈦 154mg(0.133mmol)以外, 依照參考例 5 進行反應及後處理, 即可製得 250mg 標題化合物之黃色油狀物。(產率 40%)

質譜(CI, m/z): 230 ( $M^+ + 1$ )。

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

【0178】 15-(b): [第三丁氧基羰基(6-{[4-(2-乙氧基吡啶-4-基)苯甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基)胺基]乙酸第三丁酯

除分別使用比較例 15-(a)中製得之 4-(2-乙氧基吡啶-4-基)苯基甲醇 242mg(1.06mmol)及與參考例 1-(f)相同的方法所製得之(第三丁氧基羰基{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基}胺基]乙酸第三丁酯 505mg(1.06mmol)替代 3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲醇; 並使用三正丁基膦 662  $\mu\text{L}$  (2.65mmol)及  $\text{N,N,N',N'}$ -四甲基偶氮二羧醯胺 273mg (1.59mmol)以外, 依照實施例 1 進行反應及後處理, 即可製得 0.49g 標題化合物之白色泡狀物。(產率 67%)

質譜 (CI,  $m/z$ ): 690 ( $M^+ + 1$ )。

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

【0179】 15-(c) : (6-{[4-(2-乙氧基吡啶-4-基)苯甲基]}(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

在比較例 15-(b)中所製得之[第三丁氧基羰基(6-{[4-(2-乙氧基吡啶-4-基)苯甲基]}(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基)胺基]乙酸第三丁酯 0.47g(0.68mmol)的 6.8mL 二氯甲烷溶液中，於室溫，加入三氟乙酸 6.8mL(89mmol)，並攪拌 6.5 小時。反應終了後，將反應溶液減壓濃縮，其次加入水，並以 2mol/L 之氫氧化鈉水溶液及 0.1mol/L 之鹽酸調整為 pH 4.5 之後，再以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗、以無水硫酸鎂乾燥後，再減壓濃縮，即可製得 293mg 標題化合物。(產率 81%)

質譜 (FAB,  $m/z$ ): 534 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜 ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.52 (brs, 0.7H), 8.66 (dd,  $J=4.7, 1.7$  Hz, 1H), 8.20 (dd,  $J=5.5, 0.7$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J=7.7, 7.7$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H),

7.61 (dd,  $J=7.7, 4.7$  Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.28 (brs, 1H), 7.26 (dd,  $J=5.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J=1.5, 0.7$  Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.35 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.34 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H)。

【0180】 [比較例 16]

(6-{{[2'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

【0181】 16-(a)：1-溴-2-(1-丙炔基)苯

除使用 1-溴-2-碘化苯 7.07g(25.0mmol)替代 1-溴-3-碘化苯；並使用碘化銅(I)1.43g(7.51mmol)、四(三苯基膦)鈀 1.45g(1.25mmol)、1-三甲基矽基-1-丙炔 2.81g(25.0mmol)、三乙胺 11.5mL(82.5mmol)及 1mol/L 之氯化四氟化銨/四氫呋喃溶液 25.0mL(25.0mmol)以外，依照參考例 12-(a)進行反應及後處理，即可製得 3.77g 標題化合物之無色油狀物。(產率 77%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 195, 197 ( $M^++1$ )。

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

【0182】 16-(b)：2'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醇

除使用比較例 16-(a)中製得之 1-溴-2-(1-丙炔基)苯 1.95g(10.0mmol)替代 3-溴化苯基乙基醚；並使用 4-(羥基甲基)苯基硼酸 2.28g(15.0mmol)、2mol/L 碳酸鈉水溶液 7.5mL (15mmol)及四(三苯基膦)鈀 580mg(0.502mmol)以外，依照參

考例 5 進行反應及後處理，即可製得 1.86g 標題化合物之淡黃色油狀物。(產率 83%)

質譜(EL,  $m/z$ ): 222 ( $M^+$ )。

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

【0183】 16-(c) : (6-{{[2'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]吡啶-2-基磺醯基}胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯

除分別使用比較例 16-(b)中製得之 2'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醇 178mg(0.800mmol)及與參考例 1-(g)相同的方法所製得之{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯 280mg(0.800mmol)替代 3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醇；並使用三正丁基磷 395  $\mu\text{L}$ (1.60mmol)及  $\text{N,N,N',N'}$ -四甲基偶氮二羧醯胺 276mg(1.60mmol)以外，依照實施例 1 進行反應及後處理，即可製得 420mg 標題化合物之無色膏狀物。(產率 95%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 555 ( $M^++1$ )。

$^1\text{H}$ -NMR 譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.62 (ddd,  $J=4.7, 1.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.81 (ddd,  $J=7.7, 1.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.75 (ddd,  $J=7.7, 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.39-7.22 (m, 7H), 6.51 (d,  $J=7.0$  Hz, 1H), 6.23 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.69 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.22 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.96 (d,  $J=5.4$  Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.28 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H)。

【0184】 16-(d) : (6-{{[2'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]

(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

在比較例 16-(c)中所製得之(6-{[2'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯 415mg(0.748mmol)的 3.0mL 乙醇溶液中，加入 1mol/L 氫氧化鈉水溶液 3.0mL(3.0mmol)，並於室溫攪拌 20 小時。反應終了後，再於反應溶液中加入水，並以 1mol/L 之鹽酸調整為 pH 4.5。將所得之漿劑溶液加熱至 50℃，並於 2 小時間攪拌至室溫。過濾析出之固體後，再減壓乾燥，即可製得 357mg 標題化合物之微黃白色固體。(產率 91%)

質譜(ESI<sup>+</sup>, m/z): 527 (M<sup>+</sup>+1)。

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

【0185】 [比較例 17]

(6-{[4'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

【0186】 17-(a): 1-溴-4-(1-丙炔基)苯

除使用 1-溴-4-碘化苯 7.07g(25.0mmol)替代 1-溴-3-碘化苯；並使用碘化銅(I)1.43g(7.51mmol)、四(三苯基磷)鉀 1.45g(1.25mol)、1-三甲基矽基-1-丙烯 2.81g(25.0mmol)、三

乙胺 11.5mL(82.5mmol)及 1mol/L 之氯化四氟化銨/四氫呋喃溶液 25.0mL(25.0mmol)以外，依照參考例 12-(a)進行反應及後處理，即可製得 4.11g 標題化合物之白色固體。(產率 84%)

質譜(CI,  $m/z$ ): 195, 197 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.42-7.39 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 2.03 (s, 3H)。

【0187】 17-(b): 4'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醇

除使用比較例 17-(a)中製得之 1-溴-4-(1-丙炔基)苯 1.95g(10.0mmol)替代 3-溴化苯基乙基醚；並使用 4-(羥基甲基)苯基硼酸 2.28g(15.0mmol)、2mol/L 之碳酸鈉水溶液 7.5mL(15mmol)及四(三苯基膦)鈦 581mg(0.503mmol)以外，依照參考例 5 進行反應及後處理，即可製得 1.95g 標題化合物之微黃色固體。(產率 88%)

質譜(EI,  $m/z$ ): 222 ( $M^+$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.60-7.56 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 4H), 4.74 (d,  $J=5.9$  Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.68 (t,  $J=5.9$  Hz, 1H)。

【0188】 17-(c): (6-{[4'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯

除分別使用比較例 17-(b)中製得之 4'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲醇 180mg(0.810mmol)及與參考例 1-(g)相同的方法所製得之{6-[(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯 281mg(0.801mmol)替代 3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲

醇；並使用三正丁基膦 395  $\mu$  L (1.60 mmol) 及 N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺 276 mg (1.60 mmol) 以外，依照實施例 1 進行反應及後處理，即可製得 419 mg 標題化合物之無色膏狀物。(產率 94%)

質譜 (CI,  $m/z$ ): 555 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8.61 (ddd,  $J=4.7, 1.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.83 (ddd,  $J=7.7, 1.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.75 (ddd,  $J=7.7, 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 6H), 7.38 (ddd,  $J=7.7, 4.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.23 (dd,  $J=8.2, 7.3$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.69 (t,  $J=5.4$  Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.22 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.95 (d,  $J=5.4$  Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.28 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H)。

【0189】 17-(d)：(6-{[4'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸

除使用比較例 17-(c) 中製得之 (6-{[4'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯 415 mg (0.748 mmol) 替代 (6-{[2'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯；並使用 1 mol/L 氫氧化鈉水溶液 3.0 mL (3.0 mmol) 以外，依照比較例 16-(d) 進行反應及後處理，即可製得 371 mg 標題化合物之白色固體。(產率 94%)

質譜 (ESI $^+$ ,  $m/z$ ): 527 ( $M^+ + 1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜 ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12.43 (brs, 0.7H), 8.64 (ddd,  $J=4.7, 1.7, 1.0$  Hz, 1H), 7.95 (ddd,  $J=7.7, 7.7, 1.7$  Hz, 1H),

7.80 (ddd, J=7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 5H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.19 (dd, J=8.3, 7.2 Hz, 1H), 6.75 (t, J=5.7 Hz, 1H), 6.34 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.81 (d, J=5.7 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

# 【0190】 [試驗例 1]

## EP2 受體結合作用之測定

EP2 受體結合作用之測定係依照 Abramovitz 人等之方法(Biochimica et Biophysizca Acta, 1483, 285 (2000))進行。即在懸浮 10  $\mu$ g 表現人類 EP2 受體的 HEK 293 細胞之膜區分 (ES-562-M, Euroscreen 公司製造)的緩衝液(10mM MES-KOH(pH 6.0)、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EDTA)中，加入溶於二甲基亞砷(最終濃度 1.0(V/V)%)之試驗化合物及 [<sup>3</sup>H]前列腺素 E<sub>2</sub>(NET-428, Perkin Elmer 公司製造)(最終濃度 10nM)，並於 30℃ 保溫 60 分鐘。之後使用 Cell Harvest(M 30R, Brandel 公司製造)，以玻璃纖維濾紙(GF/B, Whatman 公司製造)回收膜區分，之後以緩衝液(10mM MES-KOH(pH 6.0)、10mM MgCl<sub>2</sub>)清洗後，再以液體閃爍分析儀(2000 CA, Packard 公司製造)測定其放射活性。之後再以 EXSAS (Version 7.1.6, Arm Systex 公司出品)計算置換 50%與受體結合之 [<sup>3</sup>H]前列腺素 E<sub>2</sub> 所必需的試驗化合物之濃度(IC<sub>50</sub> 值)，並以下式求出抑制常數(Ki 值)。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([^3H]前列腺素 E_2 濃度 / K_d))$$

再者，解離常數(Kd 值)可以 Scatchard 解析算出。

其試驗結果如表 1 所示。

【0191】 [表 1]

| 試驗化合物編號 | EP2 受體結合作用<br>Ki 值 (nM) |
|---------|-------------------------|
| 實施例 2   | 0.53                    |
| 實施例 4   | 0.80                    |
| 實施例 6   | 0.75                    |
| 實施例 7   | 0.61                    |
| 實施例 9   | 0.80                    |
| 實施例 10  | 0.97                    |
| 實施例 11  | 0.79                    |
| 實施例 12  | 0.94                    |
| 實施例 14  | 0.90                    |
| 實施例 16  | 0.95                    |
| 實施例 18  | 0.99                    |
| 實施例 19  | 1.4                     |
| 比較例 1   | 1.5                     |
| 比較例 2   | 3.8                     |
| 比較例 3   | 4.4                     |
| 比較例 4   | >10                     |
| 比較例 5   | >10                     |
| 比較例 6   | 2.2                     |
| 比較例 7   | 1.4                     |
| 比較例 8   | 1.1                     |
| 比較例 9   | 1.5                     |
| 比較例 10  | 1.7                     |
| 比較例 11  | 1.2                     |
| 比較例 12  | 2.0                     |
| 比較例 13  | 2.6                     |
| 比較例 14  | >10                     |
| 比較例 15  | 3.2                     |
| 比較例 16  | 0.75                    |
| 比較例 17  | 6.8                     |

【0192】 本試驗中，本發明之化合物，顯示優異的 EP2 受體結合作用。

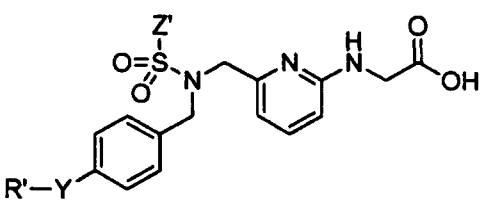
【0193】 [試驗例 2]

肺纖維母細胞增生抑制試驗

抑制肺纖維母細胞增生作用之測定係以改變的 Huang 等人之方法 (American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 39, 482 (2008)) 實施。即以人類胚胎由來的肺纖維母細胞 (IMR 90，由 American Type Culture Collection 取得)，經過含 10%FBS 之 DMEM 培養基培養，再以各為  $10^4$  個/孔 (well) 接種於 96 孔微量盤。於二氧化碳培養箱中培養約 8 小時之後，以未含 FBS 之 DMEM 培養基更換後再培養隔夜。隔日，以新的未含 FBS 之 DMEM 培養基更換後，再加入溶於二甲基亞砷 (最終濃度 0.1%) 之試驗化合物及 FGF (最終濃度 10ng/mL，和光純藥公司製造) 並在二氧化碳培養箱中靜置。經過 22 小時後，先添加 BrdU 標識溶液 (Roche 公司製造)，並再培養 2 小時。在培養終了後，以 Cell Proliferation ELISA BrdU (Colorimetric) (Roche 公司製造)，測定 BrdU 攝入量。經由試驗化合物濃度與 BrdU 攝入量之非線形回歸，可以 EXSAS (Version 8.0.0，Arm Systex 公司出品) 計算抑制 50% 之 BrdU 攝入所必需的試驗化合物之濃度 ( $IC_{50}$  值)

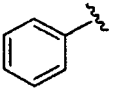
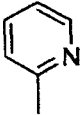
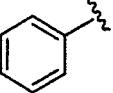
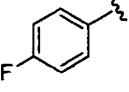
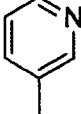
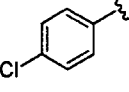
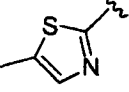
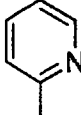
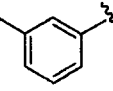
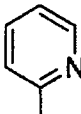
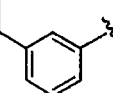
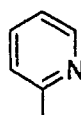
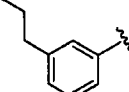
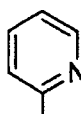
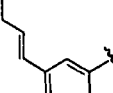
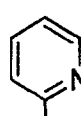
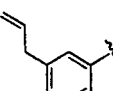
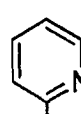
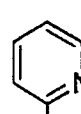
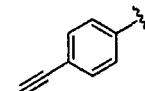
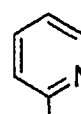
其試驗結果如表 2 及 3 所示。

【0194】

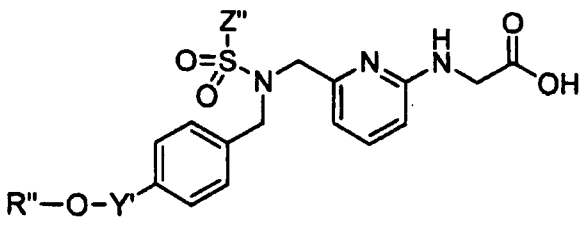


[表 2]

| 試驗化合物<br>編號 | R'-Y | Z' | 抑制肺纖維母細胞<br>增生作用<br>IC <sub>50</sub> 值 (nM) |
|-------------|------|----|---------------------------------------------|
| 實施例 2       |      |    | 0.035                                       |
| 實施例 4       |      |    | 0.016                                       |
| 實施例 6       |      |    | 0.045                                       |
| 實施例 14      |      |    | 0.011                                       |
| 實施例 16      |      |    | 0.0088                                      |
| 實施例 18      |      |    | 0.0042                                      |
| 實施例 19      |      |    | 0.026                                       |

|        |                                                                                     |                                                                                     |      |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 比較例 1  |    |    | >1.0 |
| 比較例 2  |    |    | 0.97 |
| 比較例 3  |    |    | >1.0 |
| 比較例 4  |    |    | >1.0 |
| 比較例 5  |    |    | >1.0 |
| 比較例 6  |   |   | 0.58 |
| 比較例 7  |  |  | 0.88 |
| 比較例 8  |  |  | 0.34 |
| 比較例 9  |  |  | 0.75 |
| 比較例 10 |  |  | 0.56 |
| 比較例 16 |  |  | 0.50 |
| 比較例 17 |  |  | >1.0 |

【 0195 】



[表 3]

| 試驗化合物<br>編號 | $R''-O-Y'$ | $Z''$ | 抑制肺纖維母細胞<br>增生作用<br>IC <sub>50</sub> 值 (nM) |
|-------------|------------|-------|---------------------------------------------|
| 實施例 7       |            |       | 0.028                                       |
| 實施例 9       |            |       | 0.051                                       |
| 實施例 10      |            |       | 0.035                                       |
| 實施例 11      |            |       | 0.049                                       |
| 實施例 12      |            |       | 0.037                                       |
| 比較例 11      |            |       | 0.20                                        |
| 比較例 12      |            |       | 0.44                                        |
| 比較例 13      |            |       | >1.0                                        |
| 比較例 14      |            |       | >1.0                                        |
| 比較例 15      |            |       | >1.0                                        |

【0196】 本試驗中，本發明化合物，顯示優異的肺纖維母細胞增生抑制作用。

【0197】 [試驗例 3]

#### 小鼠肺纖維化抑制試驗

使用小鼠之肺纖維化抑制作用試驗係以 Oku 等人之方法(European Journal of Pharmacology, 590, 400 (2008))經過部分改變實施。亦即，對 ICR 小鼠(雄性，12 至 15 週齡，日本 Charles River 公司供應)，以溶於生理食鹽水之博萊黴素(Bleo 注射用 15mg，日本化藥公司製造)連續 5 日靜脈內投藥(10mg/kg)促成小鼠肺纖維化模式，再分成博萊黴素對照組及試驗化合物投藥組。正常組則同樣以生理食鹽水投藥 5 日。各組係使用 7 隻以上之小鼠進行實驗。

試驗化合物投藥之溶液係以試驗物溶於等莫耳之 0.1mol/L 氫氧化鈉水溶液中之後，再加入介質磷酸緩衝溶液(PBS)中和調配而成。試驗化合物自試驗開始日以 1 日 2 次、於 28 日期間進行氣管內投藥。正常及博萊黴素對照組同樣將介質經氣管內投藥。氣管內投藥係以 MicroSprayer™ (IA-1C-M，PennCentury 公司製造)操作。

在 28 日期間投藥終了之次日，再於吸入麻醉下放血致死並採取肺臟。採取之肺臟先加入 6mol/L 鹽酸，再以肺破碎器(FastPrep-24，Funakoshi 公司製造)處理調製成肺均質物。該肺均質物再經過加熱處理(105 至 110℃，約 30 分鐘)，製得黃色之粗水解液。溶液再經過濾膜(Minisart RC4，0.45  $\mu$ m，SARTORIUS 公司製造)過濾即獲得肺水解

液。

膠原蛋白蓄積指標之肺水解液中的羥基脯胺酸(HYP)量係以 Woessner 人等之方法(Archives of Biochemistry and Biophysics, 93, 440 (1961))測定。即在試管中加入與上述肺水解液同量之 6mol/L 氫氧化鈉水溶液中中和，再加入 0.3mol/L 之氯化鈉水溶液使總量為 1mL。之後依序以氯胺-T 溶液 0.5mL(室溫，20 分鐘)及過氯酸溶液 0.5mL(室溫，5 分鐘以上)處理，之後再添加對二甲基胺基苯甲醛溶液 0.5mL 並加溫(60℃，20 分鐘)使發色。該發色之溶液經冷卻後再移至 200  $\mu$  L 之微量盤，並經過微量盤分析儀(SPECTRA FLOUR，TECAN 公司製造)測定吸光度(測定波長 570nm，基準波長 620nm)。之後以固定濃度之 HYP 溶液同樣反應製作標準曲線，再計算各試驗品之 HYP 濃度。再由計算之 HYP 濃度計算每 100g 體重之肺中 HYP 量。之後以下式計算投予試驗化合物時肺中 HYP 產生之抑制率。

$$\text{抑制率(\%)} = \left[ \frac{(\text{HYPb} - \text{HYPc})}{(\text{HYPb} - \text{HYPn})} \right] \times 100$$

HYPb：博萊黴素控制組每 100g 體重之肺中 HYP 量

HYPc：試驗化合物投藥組每 100g 體重之肺中 HYP 量

HYPn：正常組每 100g 體重之肺中 HYP 量

【0198】 本試驗中，如本發明實施例 4、10 及 16 之化合物，顯示在 0.3mg/kg 投藥量下抑制率為 70%以上，表示具有優異之抑制肺纖維化作用。

【0199】 [試驗例 4]

使用人類肺微粒體區分之代謝試驗

在懸浮相當於蛋白質 3.5mg 之人類肺微粒體(Xenotech 公司製造)的反應組成液(NADPH 產生系溶液 A(Corning 公司製造)150  $\mu$  L、NADPH 產生系溶液 B(Corning 公司製造) 10  $\mu$  L、0.5mol/L 磷酸緩衝液(pH 7.4)86  $\mu$  L、蒸餾水 394  $\mu$  L) 990  $\mu$  L 中，加入溶於二甲基亞碸(最終濃度 1.0(V/V)%)之試驗化合物 10  $\mu$  L，並於 37℃ 保溫 20 分鐘。之後計算在高速液相層析(LC-20A 系列，島津製作所製造)中試驗化合物(未變化之酯體)及所生成之藥理活性體的羧酸體之波峰面積(測定 UV 波長 245nm)，再以下式計算羧酸體之生成率。

HPLC 條件：管柱：Phenomenex Kinetex C18，2.1mm $\times$ 100mm，2.6  $\mu$  m，管柱溫度 40℃；沖提溶劑：A：0.1%甲酸，B：乙腈/甲醇/甲酸=500/500/1；梯度條件：0 $\rightarrow$ 3 分鐘：A 液 80%，3 $\rightarrow$ 11 分鐘：A 液 20% $\rightarrow$ 5%，11 $\rightarrow$ 15 分鐘：A 液 5%；分析時間 20 分鐘)

羧酸體生成率(反應 20 分鐘後)%=反應 20 分鐘後羧酸體之波峰面積/反應 0 分鐘時試驗化合物之波峰面積 $\times$ 100

試驗結果如表 4 所示。

【0200】 [表 4]

| 試驗化合物編號 | 羧酸體生成率(%) |
|---------|-----------|
| 實施例 3   | 27        |
| 實施例 20  | 35        |

【0201】 本試驗中，本發明酯體化合物，可快速地轉換為藥理活性體之羧酸體。

【0202】 本發明中所使用之代表性之製劑例如下所示。

(製造例 1)(硬膠囊劑)

將 50mg 的粉末狀實施例 2 化合物、128.7mg 之乳糖、70mg 之纖維素及 1.3mg 之硬脂酸鎂混合，再通過 60 網目之篩網後，將該粉末填充入 250mg 之 3 號明膠膠囊，製成膠囊劑。

【0203】 (製造例 2)(錠劑)

將 50mg 之實施例 2 化合物、124mg 之乳糖、25mg 之纖維素及 1mg 之硬脂酸鎂混合，再以打錠機打錠，製成 1 錠 200mg 之錠劑。該錠劑視其需要亦可覆以糖衣。

[產業上利用之可能性]

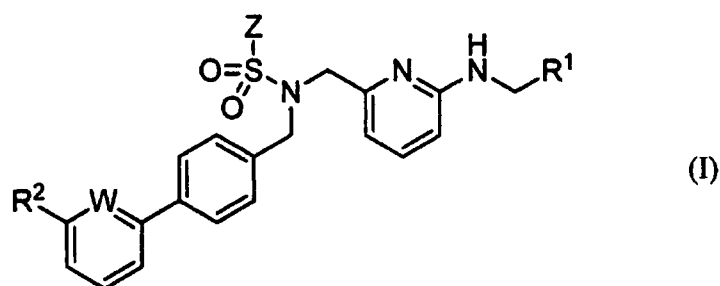
【0204】 由於本發明通式(I)所示之取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽，具有 EP2 促效劑作用及優異之抑制肺纖維母細胞增生作用，因此可使用為醫藥，特別是間質性肺炎/肺纖維化之治療藥及/或預防藥。

【符號說明】

無。

# 申請專利範圍

1. 一種通式(I)所示之取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽



(式中，

$R^1$  表示可受保護之羧基；

W 表示氮原子或 -CH= 基；

$R^2$  表示乙氧基、1-丙烯基或 1-丙炔基；

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

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽，其中， $R^1$  表示羧基或  $C_1$  至  $C_6$  烷氧基羰基。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽，其中， $R^1$  表示羧基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基或己氧基羰基。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽，其中，

$R^1$  表示羧基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基或己氧基羰基；

W 表示氮原子或 -CH= 基；

$R^2$  表示 1-丙烯基或 1-丙炔基；

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

5. 如申請專利範圍第 1 項中記載之取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽，其中，該取代聯芳基化合物，為：

(6-{{[3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯、

(6-{{[3'-(1-丙烯基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基}乙酸、

(6-{{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯、

(6-{{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基}乙酸、

(6-{{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基}乙酸乙酯、

(6-{{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基}乙酸、

{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸、

{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸己酯、

{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(吡啶-3-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸、

{6-[(苯磺醯基)(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)胺基甲

基]吡啶-2-基胺基}乙酸、

{6-[(3'-乙氧基聯苯-4-基甲基)(噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基]吡啶-2-基胺基}乙酸、

(6-{[4-(6-乙氧基吡啶-2-基)苯甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸、

(6-{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯、

(6-{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](噻吩-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸、

(6-{(苯磺醯基)[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯、

(6-{(苯磺醯基)[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸、

(6-{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](噻吩-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸乙酯、

(6-{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](噻吩-3-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸、

(6-{(3-氟苯磺醯基)[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基]胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸或

(6-{[3'-(1-丙炔基)聯苯-4-基甲基](吡啶-2-基磺醯基)胺基甲基}吡啶-2-基胺基)乙酸異丙酯。

6. 一種醫藥組成物，其係含如申請專利範圍第 1 至 5 之任一項中記載之取代聯芳基化合物或其藥理上容許之鹽作為有效成分。

7. 一種醫藥組成物，其係用以預防或治療間質性肺炎及/  
或肺纖維化。