

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D209/04

A61K 31/34



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96191324.X

[43]公开日 1998 年 2 月 18 日

[11] 公开号 CN 1173867A

[22]申请日 96.8.30

[30]优先权

[32]95.9.1 [33]US[31]60/003,150

[32]95.11.23[33]GB[31]9523999.2

[32]96.7.12 [33]US[31]08/021,638

[86]国际申请 PCT/US96/14163 96.8.30

[87]国际公布 WO97/09308 英 97.3.13

[85]进入国家阶段日期 97.7.2

[71]申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 T·C·布列顿 小R·F·布伦斯

D·R·格利特 P·A·希普斯金

K·L·劳伯 J·A·尼森

P·L·安斯坦 E·C·R·史密斯

H·扎林迈耶

D·M·兹马曼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德 杨九昌

权利要求书 5 页 说明书 248 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 吲哚基神经肽Y受体拮抗剂

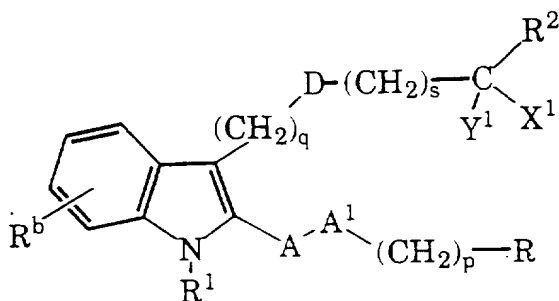
[57]摘要

本发明提供了一系列的取代吲哚，它们可用于与神经肽 Y 过量有关的疾病的治疗和预防。本发明还提供新的取代的吲哚以及包括一个或多个这类取代的吲哚为活性成分的药用配方。

权 利 要 求 书

1. 下面通式的化合物:

5



10 其中:

R^b 为氢、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_2 - C_6$ 链酰基、三氟甲基、羟基或卤素;

R^1 为氢、 $C_1 - C_6$ 烷基, 或 $-(CH_2)_v - R^{1a}$;

15 其中 v 为 1 至 12, R^{1a} 为苯基、萘基、六亚甲基亚氨基、哌嗪基、七亚甲基亚氨基、咪唑啉基、哌啶基、tryptolinyI、吡咯烷基、奎宁环基、或吗啉基, 其中的任一个苯基、萘基、六亚甲基亚氨基、哌嗪基、七亚甲基亚氨基、咪唑啉基、哌啶基、tryptolinyI、吡咯烷基、奎宁环基或吗啉基可以被 1 个或多个取代基取代, 这些取代基选自 $C_1 - C_6$ 烷基、卤素、三氟甲基、苄基、苯基、二($C_1 - C_6$ 烷基)氨基、 $C_1 - C_6$ 烷基氨基、 $C_2 - C_6$ 链酰基、 $C_2 - C_6$ 链酰氧基、和 $C_3 - C_8$ 环烷基;

20 所述苯基、苄基或 $C_3 - C_8$ 环烷基随意被 1 个、2 个或 3 个取代基取代, 这些取代基独立地选自 $C_1 - C_6$ 烷基, 卤素或 $C_1 - C_6$ 烷氧基;

或 R^{1a} 可以被 $-(CH_2)_w - R^{1b}$ 取代, 其中 w 为 1 至 12, R^{1b} 为哌啶基、嘧啶基、吡咯烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_1 - C_6$ 烷基硫基、二[二($C_1 - C_6$ 烷基)氨基($C_1 - C_6$ 亚烷基)]氨基、二($C_1 - C_6$ 烷基)氨基($C_1 - C_6$ 亚烷基)氨基、苯基、 $C_3 - C_8$ 环烷基、吡咯烷基, 和乙酰氨基,

25 所述苯基或 $C_3 - C_8$ 环烷基随意被 1 个、2 个或 3 个取代基取代, 这些取代基独立地为 $C_1 - C_6$ 烷基, 卤素或 $C_1 - C_6$ 烷氧基;

A 为一根键、 $-(CH_2)_m$ 或 $-C(O)-$;

30 A^1 为一根键, $-NR^a-$, $-O-$, $-(CH_2)_m-$ 或 $-S(O)_n-$;

q 为 0 至 6;

p 为 0 至 6;

n 为 0、1 或 2；

m 为 0 至 6；

s 为 0 至 6；

R^a 为氢、C₁ - C₆ 烷基、或 C₂ - C₆ 链酰基；

5 D 为一根键，C₂ - C₄ 亚烯基或 - C(X)(Y)-，

其中 X 和 Y 中的一个为羟基，另一个为氢，或 X 和 Y 二者为氢，或 X 和 Y 共同形成 = O，或 = NOR^c；

R^c 为氢、苄基、乙酰基、苯甲酰基或 C₁ - C₆ 烷基；

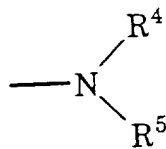
X¹ 和 Y¹ 中的一个为羟基，另一个为氢，或 X¹ 和 Y¹ 二者均为氢，或 X¹

10 和 Y¹ 共同形成 = O 或 = NOR^d；

R^d 为氢或 C₁ - C₆ 烷基；

R² 为羟基、C₁ - C₆ 烷基、C₁ - C₆ 烷氧基、苯氧基或下面通式的基

15



其中 R⁴ 和 R⁵ 各自独立为氢、C₁ - C₆ 烷基、苯基、或苯基 (C₁ - C₆ 亚烷基) -，或 R² 为杂环基，这些杂环基选自六亚甲基亚氨基、哌嗪基、七亚甲基亚氨基、咪唑啉基、哌啶基、2 - tryptolinyI、吡咯烷基、奎宁环基或吗啉基；

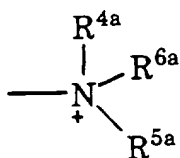
20 其中任一个六亚甲基亚氨基、哌嗪基、七亚甲基亚氨基、咪唑啉基、哌啶基、2 - tryptolinyI、吡咯烷基、奎宁环基或吗啉基可以被一个或多个取代基取代，这些取代基选自 C₁ - C₆ 烷基、卤素、三氟甲基、苄基、苯基、二 (C₁ - C₆ 烷基) 氨基、二 (C₁ - C₆ 烷基) 氨基 (C₁ - C₆ 亚烷基) -、C₁ - C₆ 烷基氨基 (C₁ - C₆ 亚烷基) -、C₂ - C₆ 链酰基、酰氨基、2 - 氨基乙酰基、C₂ - C₆ 链酰氧基、C₁ - C₆ 烷氧羰基、C₁ - C₆ 烷基氨基、C₃ - C₈ 环烷基、哌啶基、吡咯烷基、嘧啶基、苯基 (C₁ - C₆ 亚烷基) -、苯氧基 (C₁ - C₆ 亚烷基) -、哌啶基 (C₁ - C₆ 亚烷基) -、吡咯烷基 (C₁ - C₆ 亚烷基) -、嘧啶基 (C₁ - C₆ 亚烷基) -、C₁ - C₆ 烷氧基、C₁ - C₆ 烷硫基、二[二 (C₁ - C₆ 烷基) 氨基 (C₁ - C₆ 亚烷基)]氨基、二 (C₁ - C₆ 烷基) 氨基 (C₁ - C₆ 亚烷基) 氨基和乙酰氨基，

25

30

其中的任何一个苄基、苯基、哌啶基、C₃ - C₈ 环烷基, 苯基 (C₁ - C₆ 亚烷基) -、苯氧基 (C₁ - C₆ 亚烷基) -、吡咯烷基、哌啶基 (C₁ - C₆ 亚烷基) -、吡咯烷基 (C₁ - C₆ 亚烷基) -、嘧啶基 (C₁ - C₆ 亚烷基) - 或嘧啶基可以被 1 个或多个取代基取代, 这些取代基选自 C₁ - C₆ 烷基、卤素、三氟甲基、乙酰氨基、C₂ - C₆ 链酰基、C₂ - C₇ 链酰氧基和 C₁ - C₆ 烷氧基, 或所述哌啶基、吡咯烷基、哌啶基 (C₁ - C₆ 亚烷基) -、吡咯烷基 (C₁ - C₆ 亚烷基) -、嘧啶基 (C₁ - C₆ 亚烷基) - 或嘧啶基上的氮原子可以被一个氨基保护基取代, 或 R² 为下面通式的基

10



其中 R^{4a}、R^{5a} 和 R^{6a} 各自独立为氢、C₁ - C₆ 烷基、三氟甲基或 C₁ - C₆ 烷氧基;

或 R^{4a} 为氢, C₁ - C₆ 烷基、三氟甲基或 C₁ - C₆ 烷氧基, 且 R^{5a} 和 R^{6a} 与和它们相连的氮共同形成吡咯烷基、哌啶基、六亚甲基亚氨基或七亚甲基亚氨基;

或 R^{4a} 为氧, R^{5a} 和 R^{6a} 与和它们相连的氮共同形成吡咯烷基、哌啶基、六亚甲基亚氨基或七亚甲基亚氨基;

R 为苯基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、C₃ - C₈ 环烷基、吡嗪基、烯丙基、噻唑基、呋喃基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噁唑基、哒嗪基、咪唑基、三唑基、四唑基、六亚甲基亚氨基、七亚甲基亚氨基、哌啶基、吡咯烷基, 奎宁环基或吗啉基,

其中的任一个苯基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、C₃ - C₈ 环烷基、吡嗪基、噻唑基、呋喃基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噁唑基、哒嗪基、咪唑基、三唑基、四唑基、六亚甲基亚氨基、七亚甲基亚氨基、哌啶基、吡咯烷基、奎宁环基, 或吗啉基可以被一个或多个取代基取代, 这些取代基选自 C₁ - C₁₂ 烷基、C₂ - C₁₀ 烯基、C₂ - C₁₀ 炔基、卤素、三氟甲基、酰氨基、氰基、苄基、苯基、二 (C₁ - C₁₂ 烷基) 氨基、C₂ - C₆ 链酰基、C₂ - C₆ 链酰氧基、C₁ - C₆ 烷氨基、噁唑基、二氢噁唑基、哌啶基 (C₁ - C₁₂ 烷氧基) -、哌啶基 (C₁ - C₁₂ 烷氧基)

($C_1 - C_6$ 亚烷基) -、哌啶基 ($C_1 - C_{12}$ 亚烷基) -、苯基 ($C_1 - C_{12}$ 烷氧基) -、苯基 ($C_2 - C_{12}$ 亚烷基) -、 $C_3 - C_8$ 环烷基、哌啶基、嘧啶基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_1 - C_{12}$ 烷硫基, 通式 $R^x R^y N-G-L-(C_0 - C_6$ 亚烷基) - 的基和乙酰氨基,

- 5 其中 R^x 和 R^y 各自独立为氢、 $C_1 - C_6$ 烷基、苯基、苄基、哌啶基、吡咯烷基、六亚甲基亚氨基、七亚甲基亚氨基、吗啉基、哌嗪基或 $C_3 - C_8$ 环烷基,

10 或者其中 $R^x R^y N$ 为选自哌啶基、吡咯烷基、六亚甲基亚氨基、七亚甲基亚氨基、氮杂环丁烷基的环, 该环可通过任何合适的位置与 G 相连,

G 为 $C_1 - C_{12}$ 亚烷基、 $C_2 - C_{12}$ 亚烯基或 $C_2 - C_{12}$ 亚炔基, 以及

L 为一根键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-NH-$; 前提是当 A^1 为 $-NR^a-$ 、 $-O-$ 或 $-S(O)_n-$ 和 A 为 $-CH_2-$ 时, R^1 不为氢;

- 15 或它们的药的上可以接受的盐或溶剂化物。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为氢或甲基, 或 R^{1a} 为哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或奎宁环基, 或它们的药物上可以接受的盐或溶剂化物。

- 20 3. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^{1a} 为哌啶-3-基、哌啶-2-基、吡咯烷-3-基、吡咯烷-2-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、吡咯烷-1-基或吡咯烷-4-基、苯基或它们的药物上可以接受的盐或溶剂化物。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 A^1 为一根键或 $-O-$, 或它们的药物上可以接受的盐或溶剂化物。

- 25 5. 权利要求 4 的化合物, 其中 $-(CH_2)_q-D-(CH_2)_s-$ 为一根键、亚甲基、亚乙基或 $-C(O)-$, 或它们的药物上可以接受的盐或溶剂化物。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中 X^1 和 Y^1 二者均为氢、或它们的药物上可以接受的盐或溶剂化物。

- 30 7. 权利要求 6 的化合物, 其中 R^2 为由氨基、二($C_1 - C_6$ 烷基)氨基、 $C_1 - C_6$ 烷基氨基或哌啶基取代的哌啶基, 或 R^2 为由氨基、二($C_1 - C_6$ 烷基)氨基、 $C_1 - C_6$ 烷基氨基或吡咯烷基取代的吡咯烷基, 或 R^2 为由苯基或环己基取代的哌嗪基, 或它们的药物上可以接受的盐或溶剂

化物。

8. 权利要求7的化合物, 其中 $-A-A^1-(CH_2)_p-$ 为 $-CH_2-O-$, $-CH_2-NH-$, 或 $-CH_2-S-$, 或它们的药物上可以接受的盐或溶剂化物。

5 9. 权利要求 8 的化合物, 其中 R 为萘基、苯基、哌啶基、吡咯烷基或环己基, 或它们的药物上可以接受的盐或溶剂化物。

10. 权利要求 9 的化合物, 其中 R 为 4 位和 2 位随意独立由卤素取代的苯基, 或它们的药物上可以接受的盐或溶剂化物。

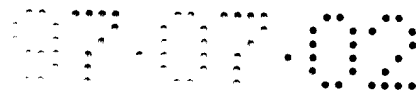
11. 一种药物制剂, 其中包含权利要求 1 至 10 中任一项的化合物为
10 活性成分, 该活性成分与一种或多种药物上可以接受的载体、稀释剂或赋形剂结合。

12. 权利要求 1 至 10 的任一项的化合物, 用于治疗与神经肽 Y 或相关肽过量有关的病症。

13. 治疗与神经肽 Y 过量相关的病症的方法, 该方法包括给需要治
15 疗的哺乳动物服用有效量的权利要求 1 至 10 的任一化合物。

14. 权利要求 1 至 10 的任一化合物在制备治疗与神经肽 Y 过量有关的病症的药物中的用途。

15. 适合于治疗与神经肽 Y 过量有关的病症的药物配方, 该配方中包含权利要求 1 至 10 的任一化合物。



说明书

吲哚基神经肽 Y 受体拮抗剂

优先权要求

- 5 本申请要求 1995 年 9 月 1 日注册的美国临时申请 60/003, 150 和 1996 年 7 月 12 日注册的美国临时申请 60/021, 638 和 1995 年 11 月 23 日注册的英国专利 9523999. 2 优先权。

本发明的背景

- 10 神经肽 Y 是存在于中枢神经系统和外周神经系统的多肽。在许多神经中，该肽与去甲肾上腺素共存，并与去甲肾上腺素一块本质上或协同地作为神经递质起作用。虽然心脏动脉周围有大量含神经肽 Y 的纤维，但在呼吸道动脉、肠胃道动脉和生殖泌尿道动脉周围也发现了神经肽 Y。神经肽 Y 还存在于大脑影响血压、进餐和不同激素的释放。神经肽 Y 的中心浓度改变一直牵连精神失常的病因。

- 15 1982 年从猪脑中发现了神经肽 Y，分离并确定了序列，这是为发现羧端酰胺化多肽的总筛选方案的一部分，由于神经肽 Y 是从神经组织分离的，而且羧端和氨端的两个氨基酸都是酪氨酸，所以命名为神经肽 Y。神经肽 Y 是胰肽家族的成员，并与胰多肽和多肽 YY 具有重要的序列同一性。

- 20 神经肽 Y 和它的肽家族其它成员都呈现三级结构，该三级结构由 N 端的聚脯氨酸螺旋和一个两亲性 α - 螺旋，与 β - 转角相连后产生一个发夹样的环，这些有时指作胰多肽 (PP) 折叠。通过疏水性相互作用这些螺旋聚在一块。酰胺化的 C 端总是从发夹环伸出来。

- 25 神经肽 Y 发现以后被鉴定为中枢神经系统最丰富的多肽，广泛延伸地分布于皮层、脑干、海马、hypothalamus、扁桃体和丘脑以及存在于外周神经、交感神经和肾嗜铬细胞中。

- 30 神经肽 Y 似乎满足作为神经递质起作用的主要标准，由于它储存于突触颗粒，受到电神经刺激时释放，并作用于专一受体。很清楚，可能在脑中神经肽 Y 本身就是重要的信使，在这里神经肽 Y 有力地抑制腺苷酸环化酶的活性并减少细胞内钙水平的增加。中枢注射神经肽 Y 导致血压变化，增高食欲，增加脂肪储存，提高血糖和胰岛素，降低运动器官活性，降低体温，以及强直性昏厥。

神经肽 Y（以及它的相关化合物）作用于依赖于脒基-核苷酸结合蛋白的膜受体，称为 G 蛋白-偶联受体。G 蛋白为仅在结合鸟苷三磷酸酯后变为活化的膜蛋白家族。活化的 G 蛋白反过来活化膜内表面的扩增酶；这种酶然后将前体分子转变为第二信使。

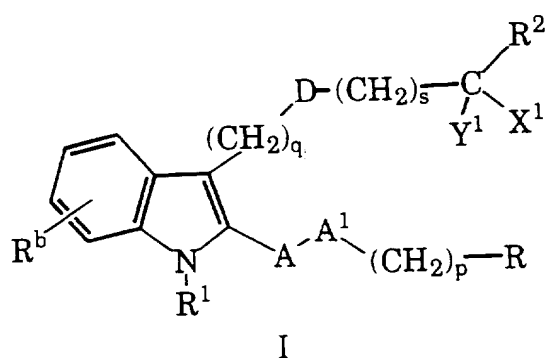
5 神经肽 Y 看来与密切相关的受体家族相互作用。根据不同的组织和受体结合神经肽 Y 和肽 PP 家族的其它膜的不同片段的能力，这些受体一般分为数种亚型。Y₁ 受体亚型似乎是主要的肌肉神经肽 Y 受体。Y₂ 受体亚型也可以节点后地出现在血管平滑肌上。尚未分离的 Y₃ 受体亚型似乎是专属于神经肽 Y，不与肽 YY 结合。该受体象是存在于肾组织中，以及其它区域包括髓质、心脏、脑干。〔神经肽 Y 和神经肽 Y 受体的综述见例如：C. Wahlestedt 和 D. Reis, Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 33: 309 - 352 (1993); D. Gehlert 和 P. Hipskind, Current Pharmaceutical Design, 1: 295 - 304 (1995) 〕。

15 与大量临床疾病与神经肽 Y 过量有关的角度来看, 开发神经肽 Y 受体拮抗剂将控制这些临床状况。最早的这类受体拮抗剂, 例如 1991 年 6 月 13 日发表的 Patent Cooperation Traty Patent Publication WO 90/08223 和 1994 年 1 月 6 日发表的 Patent Cooperation Traty Patent Publication WO 94/00486, 是多肽衍生物。这些拮抗剂由于代谢的不稳定性, 作为药物应用受到限制。

20 本发明提供了一类有效的非肽神经肽 Y 受体拮抗剂。依靠它们的非肽性质，本发明的化合物不存在已知的多肽为基础神经肽 Y 受体拮抗剂的代谢不稳定的缺点。

本发明的概述

25 本发明包括治疗或预防与神经肽 Y 过量有关的疾病的方法，该方法包括给需要这种治疗的哺乳动物服用有效量的通式 I 化合物。



其中:

R^b 为氢、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_2 - C_6$ 链烷酰基、三氟甲基、羟基或卤素;

R^1 为氢、 $C_1 - C_6$ 烷基, 或 $-(CH_2)_v - R^{1a}$;

- 5 其中 v 为 1 至 12, R^{1a} 为苯基、萘基、六亚甲基亚氨基、哌嗪基、七亚甲基亚氨基, 咪唑啉基、哌啶基、tryptolinyI、吡咯烷基、奎宁环基、或吗啉基, 苯基、萘基、六亚甲基亚氨基、哌嗪基、七亚甲基亚氨基、咪唑啉基、哌啶基、tryptolinyI、吡咯烷基、奎宁环基或吗啉基中的任何一个基可以被 1 个或多个残基取代, 这些取代基选自 $C_1 - C_6$ 烷基、卤素、三氟甲基、苄基、苯基、二($C_1 - C_6$ 烷基)氨基、 $C_1 - C_6$ 烷氨基、 $C_2 - C_6$ 链烷酰基、 $C_2 - C_6$ 链烷酰氧基、和 $C_3 - C_8$ 环烷基;
- 10 所述的苯基, 苄基或 $C_3 - C_8$ 环烷基随意被 1、2 或 3 个取代基取代, 这些取代基独立地选自 $C_1 - C_6$ 烷基, 卤素或 $C_1 - C_6$ 烷氧基; 或 R^{1a} 可由 $-(CH_2)_w - R^{1b}$ 取代, 其中 w 为 1 至 12, R^{1b} 为哌啶基、咪唑啉基、吡咯烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_1 - C_6$ 烷硫基、二[二($C_1 - C_6$ 烷基)氨基($C_1 - C_6$ 亚烷基)]氨基、二($C_1 - C_6$ 烷基)氨基($C_1 - C_6$ 亚烷基)氨基、苯基、 $C_3 - C_8$ 环烷基、吡咯烷基, 和乙酰氨基,

所述的苯基或 $C_3 - C_8$ 环烷基随意被 1, 2 或 3 个取代基取代, 这些取代基独立地为 $C_1 - C_6$ 烷基, 卤素或 $C_1 - C_6$ 烷氧基;

- 20 A 为一键、 $-(CH_2)_m$ 或 $-C(O)-$;
 A^1 为一键, $-NR^a-$, $-O-$, $-(CH_2)_m-$ 或 $-S(O)_n-$;
 q 为 0 至 6;
 p 为 0 至 6;
 n 为 0、1 或 2;

- 25 m 为 0 至 6;
 s 为 0 至 6;
 R^a 为氢、 $C_1 - C_6$ 烷基、或 $C_2 - C_6$ 链酰基;

D 为一键, $C_2 - C_4$ 亚链烯基 (alkenylenyl) 或 $-C(X)(Y)-$,

其中 X 和 Y 中之一为羟基, 另一个为氢, 或 X 和 Y 二者都为氢,

- 30 或 X 和 Y 一块构成 $=O$, 或 $=NOR^c$;

R^c 为氢、苄基、乙酰基、苯甲酰基或 $C_1 - C_6$ 烷基;

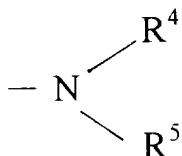
X^1 和 Y^1 中的一个为羟基, 另一个为氢, 或 X^1 和 Y^1 二者均为氢, 或 X^1

和 Y^1 一块形成 $= O$ 或 $= NOR^d$;

R^d 为氢或 $C_1 - C_6$ 烷基;

R^2 为羟基、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、苯氧基或下面通式的基

5

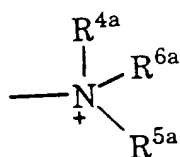


其中 R^4 和 R^5 各自独立为氢、 $C_1 - C_6$ 烷基、苯基、或苯基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) -, 或 R^2 为杂环基, 这些杂环基选自六亚甲基亚氨基、哌嗪基、七亚甲基亚氨基、咪唑啉基、哌啶基、2 - tryptolinyI、吡咯烷基、奎宁环基或吗啉基;

六亚甲基亚氨基、哌嗪基、七亚甲基亚氨基、咪唑啉基、哌啶基、2 - tryptolinyI、吡咯烷基、奎宁环基或吗啉基中的任一个基均可被一个或多个取代基取代, 这些取代基选自 $C_1 - C_6$ 烷基、卤素、三氟甲基、苄基、苯基、二 ($C_1 - C_6$ 烷基) 氨基、二 ($C_1 - C_6$ 烷基) 氨基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) -, $C_1 - C_6$ 烷氨基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) -, $C_2 - C_6$ 链酰基、酰氨基、2 - 氨基乙酰基、 $C_2 - C_6$ 链酰氧基、 $C_1 - C_6$ 烷氧羰基 -, $C_1 - C_6$ 烷氨基、 $C_3 - C_8$ 环烷基、哌啶基、吡咯烷基、嘧啶基、苯基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) -, 苯氧基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) -, 哌啶基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) -, 吡咯烷基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) -, 嘧啶基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) -, $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_1 - C_6$ 烷硫基、二[二 ($C_1 - C_6$ 烷基) 氨基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基)]氨基、二 ($C_1 - C_6$ 烷基) 氨基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) 氨基和乙酰氨基,

苄基、苯基、哌啶基、 $C_3 - C_8$ 环烷基、苯基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) -, 苯氧基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) -, 吡咯烷基、哌啶基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) -, 吡咯烷基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) -, 嘧啶基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) - 或嘧啶基中的任何一个基均可被 1 个或多个取代基取代, 这些取代基选自 $C_1 - C_6$ 烷基、卤素、三氟甲基、乙酰氨基、 $C_2 - C_6$ 链酰基、 $C_2 - C_7$ 链酰氧基和 $C_1 - C_6$ 烷氧基, 或所述哌啶基、吡咯烷基、哌啶基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) -, 吡咯烷基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) -, 嘧啶基 ($C_1 - C_6$ 亚烷基) - 或嘧啶基上的氮可被一个氨基保护基取代,

或 R^2 为下面通式的基



5

其中 R^{4a} 、 R^{5a} 和 R^{6a} 各自独立为氢、 $C_1 - C_6$ 烷基、三氟甲基或 $C_1 - C_6$ 烷氧基；

或 R^{4a} 为氢， $C_1 - C_6$ 烷基、三氟甲基或 $C_1 - C_6$ 烷氧基，且 R^{5a} 和 R^{6a} 与和它们相连的氮一块与它们连接的氮共同构成吡咯烷基、哌啶基、六亚甲基亚氨基或七亚甲基亚氨基；

或 R^{4a} 为氧， R^{5a} 和 R^{6a} 与它们连接的氮一块共同构成吡咯烷基、哌啶基、六亚甲基亚氨基或七亚甲基亚氨基；

R 为苯基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、 $C_3 - C_8$ 环烷基、吡嗪基、烯丙基、噻唑基、呋喃基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、咪唑基、哒嗪基、咪唑基、三唑基、四唑基、六亚甲基亚氨基、七亚甲基亚氨基、哌啶基、吡咯烷基、奎宁环基或吗啉基，

苯基、萘基、二氢萘基、四氢萘基、 $C_3 - C_8$ 环烷基、吡嗪基、噻唑基、呋喃基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、咪唑基、哒嗪基、咪唑基、三唑基、四唑基、六亚甲基亚氨基、七亚甲基亚氨基、哌啶基、吡咯烷基、奎宁环基或吗啉基中的任何一个基均可被一个或多个取代基取代，这些取代基选自 $C_1 - C_{12}$ 烷基、 $C_2 - C_{10}$ 烯基、 $C_2 - C_{10}$ 炔基、卤素、三氟甲基、酰氨基、氰基、苄基、苯基、二($C_1 - C_{12}$ 烷基)氨基、 $C_2 - C_6$ 链酰基、 $C_2 - C_6$ 链酰氧基、 $C_1 - C_6$ 烷氨基、咪唑基、二氢咪唑基、哌啶基($C_1 - C_{12}$ 烷氧基)-、哌啶基($C_1 - C_{12}$ 烷氧基)($C_1 - C_{12}$ 亚烷基)-、哌啶基($C_1 - C_{12}$ 亚烷基)-、苯基($C_1 - C_{12}$ 烷氧基)-、苯基($C_2 - C_{12}$ 亚烷基)-、 $C_3 - C_8$ 环烷基、哌啶基、嘧啶基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_1 - C_6$ 烷硫基，通式 $R^x R^y N-G-L$ ($C_0 - C_6$ 亚烷基)-和乙酰氨基，

其中 R^x 和 R^y 各自独立为氢、 $C_1 - C_6$ 烷基、苯基、苄基、哌啶基、吡咯烷基、六亚甲基亚氨基、七亚甲基亚氨基、吗啉基、哌嗪基或 $C_3 - C_8$ 环烷基，

或其中 R^xR^yN 为选自哌啶基、吡咯烷基、六亚甲基亚氨基、七亚甲基亚氨基、氮杂环丁烷基的环，这些环基可通过环的任何位置与 G 相连接，

G 为 $C_1 - C_{12}$ 亚烷基、 $C_2 - C_{12}$ 亚烯基或 $C_2 - C_{12}$ 亚炔基，和

5 L 为一根键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-NH-$ ；前提是当 A^1 为 $-NR^a-$ ， $-O-$ 或 $-S(O)_n-$ ，A 为 $-CH_2-$ 时， R^1 不为氢；

或服用有效量的药物上可以接受的它们的盐或溶剂化物。

10 本发明还包括通式 I 的新化合物以及含通式 I 的化合物的药配方，该配方由通式 I 的化合物与一种或多种药物上可以接受的载体、稀释剂或赋形剂共同构成。

优选实例的详细描述

15 本发明发现通式 I 的那些选择的取代吡啶族化合物具有神经肽 Y 受体拮抗作用。

“ $C_1 - C_6$ 烷氧基”表示与氧原子相连的含 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基链。典型的 $C_1 - C_6$ 烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基等等。术语“ $C_1 - C_6$ 烷氧基”包括在它的定义范围内的“ $C_1 - C_4$ 烷氧基”和“ $C_1 - C_3$ 烷氧基”。

20 如同这里使用的那样，术语“ $C_1 - C_{12}$ 烷基”指含 1 至 12 个碳原子的直链或支链的、一价的饱和脂肪链、并包括，但不限于，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基和己基。术语“ $C_1 - C_{12}$ 烷基”包括在它的定义范围内的术语“ $C_1 - C_6$ 烷基”和“ $C_1 - C_4$ 烷基”。

25 “ $C_2 - C_7$ 链酰氧基”表示含 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基链与羰基相连后通过该羰基再与氧原子连接。典型的 $C_2 - C_7$ 链酰氧基包括乙酰氧基、丙酰氧基、异丙酰氧基、丁酰氧基、叔丁酰氧基、戊酰氧基、己酰氧基、3-甲基戊酰氧基等等。

30 “ $C_3 - C_8$ 环烷基”指含 3 至 8 个碳原子的饱和环烃结构。典型的 $C_3 - C_8$ 环烷基包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基等等。

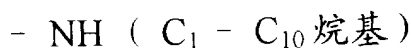
“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“ $C_1 - C_{10}$ 烷硫基”指含 1 至 10 个碳原子的与硫原子相连的直链或

支链烷基。典型的 $C_1 - C_{10}$ 烷硫基包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基等等。术语“ $C_1 - C_{10}$ 烷硫基”包括在它的定义范围之内的术语“ $C_1 - C_6$ 烷硫基”和“ $C_1 - C_3$ 烷硫基”。

5 “ $C_1 - C_{12}$ 亚烷基”指含有 1 至 12 个碳原子的直链或支链二价饱和脂肪链，并包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚丁基、亚异丁基、亚叔丁基、亚戊基、亚异戊基、亚己基、亚辛基、3 - 甲基亚辛基、亚癸基。术语“ $C_1 - C_6$ 亚烷基”包括在术语“ $C_1 - C_{12}$ 亚烷基”之内。术语“ C_0 亚烷基”或体现该命名的任何术语都是指一根键，例如“ $C_0 - C_6$ 亚烷基”是指一根键或这里定义的 $C_1 - C_6$ 亚烷基。

10 “ $C_1 - C_{10}$ 烷氨基”指通式



15 的基，其中含 1 至 10 个碳原子的链连接到氨基上。典型的 $C_1 - C_4$ 烷氨基包括甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、仲丁氨基等等。

这里使用的术语“ $C_2 - C_{12}$ 链烯基”表示含 2 至 12 个碳原子的直链或支链的一价的不饱和脂肪链。典型的 $C_2 - C_{12}$ 链烯基包括乙烯基（也叫 Vinyl），1 - 甲基乙烯基、1 - 甲基 - 1 - 丙烯基、1 - 丁烯基、1 - 己烯基、2 - 甲基 - 2 - 丙烯基、2,4 - 己二烯基、1 - 丙烯基、20 2 - 丙烯基、2 - 丁烯基、2 - 戊烯基等等。

这里使用的“ $C_2 - C_{12}$ 炔基”表示至少含一个碳碳三键的含 2 至 10 个碳原子的直链或支链的、一价的不饱和的脂肪链。典型的 $C_2 - C_{12}$ 炔基包括乙炔基、1 - 丙炔基、1 - 丁炔基、1 - 己炔基、2 - 丙炔基、2 - 丁炔基、2 - 戊炔基等等。

25 这里使用的术语“ $C_2 - C_{12}$ 亚烯基”指含 2 至 12 个碳原子的直链或支链的二价的不饱和脂肪链。典型的 $C_2 - C_{12}$ 亚烯基包括 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-CH_2-$ 等等。

这里使用的术语“ $C_2 - C_{12}$ 亚炔基”指含至少一个碳碳三键的含 2 至 10 个碳原子的直链或支链二价不饱和脂肪链。典型的 $C_2 - C_{12}$ 亚炔基 30 包括 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2CH_2-$ 等等。

“ $C_3 - C_8$ 环烯基”表示环中至少含一个双键的含 3 至 8 个碳原子的环烃结构。

“C₁ - C₆ 烷氧基”指与氧原子相连接的含 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基。典型的 C₁ - C₆ 烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基等等。术语“C₁ - C₆ 烷氧基”包括在它的定义范围内的术语“C₁ - C₃ 烷氧基”。

- 5 “C₂ - C₆ 链酰基”指与一个羰基相连的含 1 至 5 个碳原子的直链或支链烷基。典型的 C₂ - C₆ 链酰基包括乙酰基、丙酰基、异丙酰基、丁酰基、叔丁酰基、戊酰基、己酰基、3 - 甲基戊酰基等等。

- 10 “C₁ - C₆ 烷氧羰基”指与一羰基相连的含 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基。典型的 C₁ - C₆ 烷氧羰基包括甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基等等。

- 本申请中使用的术语“氨基保护基”指氨基上的取代基，当化合物上的其它功能基反应时，通常用于封锁或保护氨基。这类氨基保护基的例子包括甲酰基、三苯甲基、邻苯二甲酰亚胺基、三氯乙酰基、氯乙酰基、溴乙酰基、碘乙酰基，以及尿烷型封锁基，例如苄氧羰基、4 - 苯基苄氧羰基、2 - 甲基苄氧羰基、4 - 甲氧基苄氧羰基、4 - 氟苄氧羰基、4 - 氯苄氧羰基、3 - 氯苄氧羰基、2 - 氯苄氧羰基、2, 4 - 二氯苄氧羰基、4 - 溴苄氧羰基、3 - 溴苄氧羰基、4 - 硝基苄氧羰基、4 - 氟基苄氧羰基、叔丁氧羰基、1, 1 - 二苯乙 - 1 - 基氧羰基、1, 1 - 二苯丙 - 1 - 基氧羰基、2 - 苯丙 - 2 - 基氧羰基、2 - (对甲苯基) - 丙 - 2 - 基氧羰基、环戊酰氧羰基、1 - 甲基环戊酰氧羰基、环己酰氧羰基、1 - 甲基环己酰氧羰基、2 - 甲基环己酰氧羰基、2 - (对甲苯磺酰基) 乙氧羰基、2 - (甲磺酰基) 乙氧羰基、2 - (三苯基膦基) 乙氧羰基、苄甲氧基羰基 (“Fmoc”)、2 - (三甲基硅基) 乙氧羰基、烯丙氧羰基、1 - (三甲基硅基甲基) 丙 - 1 - 烯氧羰基、5 - 苯基 - isoxalyl 甲氧羰基、4 - 乙酰氧基苯甲酰氧羰基、2, 2, 2 - 三氯乙氧羰基、2 - 乙炔基 - 2 - 丙氧羰基、环丙基甲氧羰基、4 - (癸氧基) 苄氧羰基、异冰片基氧羰基、1 - 吡啶基氧羰基等等；苯甲酰甲基磺酰基、2 - 硝基苯亚磺酰基、氧化二苯基膦、和类似的氨基保护基。使用的这些氨基保护基一般不是关键的，只要在中间体分子的其它位置发生后来的反应的条件下游生化氨基稳定而且在适当的步骤可以选择性地除去并不干扰分子的其余部分，包括不干扰任何别的氨基保护基。优选的氨基保护基为三苯甲基、叔丁氧羰基 (t - Boc、Boc 或 t - Boc)、
- 25
- 30

烯丙氧羰基和苄氧羰基。优选的上述基的进一步例子 E. Haslam 在 “Protective Groups in Organic Chemistry” 第二章中有描述 (J. G. W. McOmie, ed., 1973) 和 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, (1991) 的第七章中有描述。

- 5 本申请书中使用的术语“羧基保护基”指羧基的取代基, 当化合物的其它功能基反应时通常用于封锁或保护羧基。这类羧基保护基的例子包括甲基、对硝基苄基、对甲基苄基、对甲氧基苄基、3, 4 - 二甲氧基苄基、2, 4 - 二甲氧基苄基、2, 4, 6 - 三甲氧基苄基、2, 4, 6 - 三甲基苄基、五甲基苄基、3, 4 - 亚甲基二氧苄基、二苯甲基、4, 4' - 二甲氧基二苯甲基、2, 2', 4, 4' - 甲氧基二苯甲基、叔丁基、叔戊基、三苯甲基、4 - 甲氧三苯甲基、4, 4' - 二甲氧基三苯甲基、4, 4', 4'' - 三甲氧基三苯甲基、2 - 苯基丙 - 2 - 基、三甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、苯甲酰甲基、2, 2, 2 - 三氯乙基、2 - (二(正丁基)甲基硅基)乙基、对甲苯磺酰乙基、4 - 硝基苄基磺酰乙基、烯丙基、肉桂基、1 - (三甲基硅基甲基)丙 - 1 - 烯 - 3 - 基及类似的基。优选的羧基保护基为烯丙基、苄基和叔丁基。这些基的进一步的例子见前面的 E. Haslam 著作的第 5 章和前面的 T. W. Greene 等的著作的第 5 章。
- 10
- 15

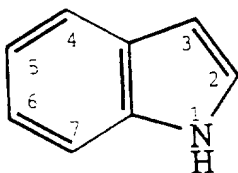
- 这里使用的术语“羟基保护基”指羟基的取代基, 在化合物的其它功能基反应时通常用来封锁或保护羟基。这类羟基保护基的例子包括甲氧甲基、苄氧甲基、甲氧乙氧甲基、2 - (三甲基硅基)乙氧甲基、甲硫甲基、2, 2 - 二氯 - 1, 1 - 二氟乙基; 四氢吡喃基、苯甲酰甲基、环丙基甲基、烯丙基、C₁ - C₆ 烷基、2, 6 - 二甲基苄基、邻苯基苄基、4 - 吡啶甲基、二甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、乙酰丙酸酯基、新戊酸酯基、苯甲酸酯基、二甲基磺酸酯基、二甲基亚硝酸酯基、异丁酸酯基、adamantoate 和四氢吡喃基。这些基的进一步的例子见 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, (1991) 的第 3 章。
- 20
- 25

- 这里使用的术语“离去基”指在亲核性取代反应中由于亲核性进攻由碳原子上被取代的原子基团。本文件中使用的术语“离去基”包括但不限于活泼基。
- 30

这里使用的术语“活泼基”指离去基, 当和与之相连的羰基 (- C = O) 一起时, 该离去基更象参加酰化反应而不是例如游离羧酸

中该基不存在的情形。这类活泼基对专业人员是很熟悉的，例如可以为丁二酰亚胺氧、邻苯二甲酰亚胺氧、苯并三唑氧、苯磺酰氧、甲磺酰氧、甲苯磺酰氧、叠氮基、或 $-O-CO-(C_4-C_7\text{烷基})$ 。

本发明的化合物是按照美国化学会志的环索引命名和编号的以下的
5 吲哚衍生物。



10 本发明的化合物可以含 1 个或多个不对称中心。作为这些手性中心的后果本发明的化合物可以以外消旋体、对映异构体的混合物和各个对映异构体出现，以及以作非对映体和非对映体的混合物出现。所有的非对称体、各个异构体以及它们的结合均在本发明范围之内。

这里使用的术语“R”和“S”与有机化学中通常使用的那样，是
15 注明手性中心的专一构型。术语“R”（rectus）指当按最小基团朝前投影时（大、中和小）顺序基团符合顺时针关系的手性中心的构型。术语“S”（sinister）指当按最小基团朝前投影时（大、中和小）顺序基团符合反时针关系的手性中心的构型。基团的顺序是以它们的原子序数（按原子序数减小次序）排列的。在 Nomenclature of Organic Compounds:
20 Principles and Practice（J. H. Fletcher, et al., eds., 1974）的 103 - 120 页有一个部分列表讨论立体化学。

除（R）-（S）体系外，本文件中也可以使用 D - L 体系指定绝对构型，特别是用于指定氨基酸的构型。在该体系中将 Fischer 投影式定向时，使主键的 1 号碳位于顶部。前缀“D”用于描述其中（决定性）
25 的功能基位于手性碳右侧的异构体的绝对构型，“L”是指该功能基位于左侧的异构体的绝对构型。

为了优选地制备关于它的对映异构体的一种光学异构体，技术人员可以使用二条路线中的一条。技术人员可以首先制备对映异构体的混合物，然后分离两种对映异构体。将外消旋体（或对映异构体的混合物）
30 拆分成各个对映异构体的常用方法是，通过光学活性的酸或碱形成盐首先将对映异构体转变成非对映异构体。这些非对映异构体然后采用差示溶解度、分步结晶、色谱或类似方法分离。对映异构体混合物拆分的更

细致描述见 J. Jsequeus et al., Enantiomers, Racemates, and Resolutions, (1991).

除上述计划外, 技术人员还可选择对映选择性方案制备通式 I 的化合物。这种方案使用的合成反应设计可以将原料中存在的手性中心保持在希望的方向。这些反应方案常常生成其中 95 % 以上的标题产物是期待的对映异构体的化合物。

正如前面指出的, 本发明包括通式 I 定义的化合物的药物上可以接受的盐。本发明的化合物能具有充分的酸性基, 碱性基, 或两类基, 因而可与一系列有机碱、无机碱、无机酸和有机酸生成药物上可以接受的盐。

这些使用的术语“药物上可以接受的盐”是指上面通式的化合物的盐, 该盐对生物从本质上看是非毒性的。典型的药物上可以接受的盐是通过本发明的化合物与药物上可以接受的矿酸或有机酸或有机碱或无机碱反应制备。这类盐称为酸加合盐或加合盐。

通常用于形成酸加合盐的酸为无机酸, 例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等等, 以及有机酸, 例如对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、丁二酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸等等。这类药物上可以接受的盐的例子有硫酸盐、焦硫酸盐、酸式硫酸盐、亚硫酸盐、酸式亚硫酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、甲基磷酸盐、焦磷酸盐、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、盐酸盐、二盐酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、丁二酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、反丁烯二酸盐、顺丁烯二酸盐、1, 4 - 丁炔二酸盐、1, 6 - 己炔二酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯苯甲酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ - 羟基丁酸盐、葡糖酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘 - 1 - 磺酸盐、萘 - 2 - 磺酸盐、扁桃酸盐等等。优选的药物上可以接受的酸加合盐是与盐酸和氢溴酸一类矿酸生成的盐以及与顺丁烯二酸如甲磺酸一类有机酸生成的盐。

胺盐基也可以包括其中氨基氮上连有适宜的有机基团, 例如连有烷基、烯基、炔基或芳烷基的季铵盐。

碱加合盐包括从无机碱衍生的盐, 例如从氨、碱金属或碱土金属如

氢氧化物、碳酸盐或酸式盐等等衍生的盐。对于制备本发明的盐有用的碱包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、碳酸钾、碳酸钠、酸式碳酸钠、酸式碳酸钾、氢氧化钙、碳酸钙等等。钾盐和钠盐特别优选。

应当认识到，形成本发明的任何盐的一部分的相反离子通常不是关键的性质，只要盐作为整体是药理上可以接受的而且只要该相反离子对作为整体的盐不贡献不希望的性质。

本发明进一步包括通式 I 的化合物的药物上可以接受的溶剂化物。许多通式 I 的化合物可以与溶剂结合，例如与水、甲醇、乙醇和乙腈形成药物上可以接受的对应的水合物、甲醇化物、乙醇化物及乙腈化物等溶剂化物。

本发明还包括通式 I 的化合物的药物上可以接受的前药。前药是指经过化学修饰而且在它的作用部位无生物活性的药物，经过一步或多步或其它体内过程可以降解或修饰成有生物活性的母体。这种前药应有与母体不同的药物动力学性质，使得更容易跨过粘膜上皮吸收，更好成盐或溶解，或改进了体系的稳定性（例如增长了血浆半衰期）。

这类典型的化学修饰包括：

1) 容易被酯酶或类脂酶裂解的酯或酰胺衍生物；

2) 可以被专属或非专属蛋白酶认识的多肽；或

3) 通过前药或修饰前药的膜选择在作用部位累积的衍生物；或前面讲到的 1 至 3 的任何组合。选择和制备适宜前药衍生物的常规方法见于例如 H. Bundgaard, Design of Prodrugs (1985)。

本发明的优选的化合物是通式 I 的化合物，其中：

a) R^b 为氢、氯、氟、甲基、乙基、羟基或乙酰基；

b) R^1 为甲基、乙基，或 R^{1a} 为苯基、哌啶基、吡咯烷基，六亚甲基氨基、哌嗪基，和 v 为 1 至 6；

c) A^1 为一根键、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-S-$ 或 $-O-$ ；

d) A 为 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ；

e) q 为 0、1 或 2；

f) p 为 0、1 或 2；

g) s 为 0、1、2 或 3；

h) D 为一根键， $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 或 $-CH_2-$ ；

i) R^2 为通式 $-NR^4R^5$ 或 $-N^+R^{4a}R^{5a}R^{6a}$ 的基；

j) R^4 和 R^5 各自独立地为氢、甲基、乙基、苄基或共同与连接的氮一块形成哌啶基、吡咯烷基或六亚甲基亚氨基;

k) R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 各自独立地为氢、甲基、乙基、或 R^{5a} 和 R^{6a} 共同与连接的氮一块形成哌啶基、吡咯烷基、或六亚甲基亚氨基; 和

5 l) R 为苯基、哌啶基、吡咯烷基、六亚甲基亚氨基、七亚甲基亚氨基、萘基、噻唑基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、吗啉基、环己基、环戊基、吡嗪基、三唑基或奎宁环基;

或为它们的药物上可以接受的盐或溶剂化物。

本发明的优选的方法是使用通式 I 的化合物的方法, 其中

10 a) R^b 为氢、氯、氟、甲基、乙基、羟基或乙酰基;

b) R^1 为甲基、乙基, 或 R^{1a} 为苯基、哌啶基、吡咯烷基, 六亚甲基亚氨基、哌嗪基, 及 v 为 1 至 6;

c) A^1 为一根键、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-S-$ 或 $-O-$;

d) A 为 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$;

15 e) q 为 0、1 或 2;

f) p 为 0、1 或 2;

g) s 为 0、1、2 或 3;

h) D 为一根键、 $-C(O)-$ 、 $-CH(OH)-$ 或 $-CH_2-$;

i) R^2 为通式 $-NR^4R^5$ 或 $-N^+R^{4a}R^{5a}R^{6a}$ 的基;

20 j) R^4 和 R^5 各自独立地为氢、甲基、乙基、苄基或共同与连接的氮一块形成哌啶基、吡咯烷基或六亚甲基亚氨基;

k) R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 各自独立地为氢、甲基、乙基, 或 R^{5a} 和 R^{6a} 共同与连接的氮一块形成哌啶基、吡咯烷基、或六亚甲基亚氨基; 和

25 l) R 为苯基、哌啶基、吡咯烷基、六亚甲基亚氨基、七亚甲基亚氨基、萘基、噻唑基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、吗啉基、环己基、环戊基、吡嗪基、三唑基或奎宁环基;

或为它们的药物上可以接受的盐或溶剂化物。

本发明的特别优选的化合物是通式 I 的化合物, 其中

a) R^b 为氢、氟或甲基;

30 b) R^1 为甲基, 或 R^{1a} 为哌啶基、吡咯烷基, 或六亚甲基亚氨基, 和 v 为 1、2 或 3;

c) A^1 为一根键、 $-NH-$ 、 $-S-$ 或 $-O-$;

- d) A 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
- e) q 为 0 或 1;
- f) p 为 0 或 1;
- g) s 为 0 或 1;
- 5 h) D 为一根键, 或 $-\text{C}(\text{O})-$;
- i) R^2 为通式 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 的基;
- j) R^4 和 R^5 各自独立地为甲基, 或共同与相连的氮一块形成哌啶基、哌嗪基或吡咯烷基;
- k) R 为随意取代的苯基、萘基或环己基;
- 10 或它们的药物上可以接受的盐或溶剂化物。

本发明特别优选的方法和制剂是使用本发明特别优选的化合物的方法和试剂。

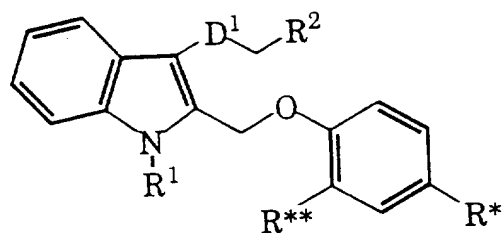
特别优选的化合物是通式 I 的化合物, 其中:

- a) R^b 为氢;
- 15 b) R^1 为甲基、哌啶基 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 亚烷基) $-$, 或吡咯烷基 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 亚烷基) $-$;
- c) A^1 为一根键或 $-\text{O}-$;
- d) A 为 $-\text{CH}_2-$;
- d) q 为 0;
- 20 e) p 为 0 或 1;
- f) s 为 0 或 1;
- g) D 为一根键, 或 $-\text{C}(\text{O})-$;
- h) R^2 为哌啶基、或吡咯烷基, 它们被氨基、二 ($\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基) 氨基、($\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基) 氨基、哌啶基或吡咯烷基取代, 或 R^2 为苯基, 环己基
- 25 或苄基取代的哌嗪基; 和
- j) R 为被 1 至 3 个取代基取代的苯基, 取代基选自 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 烷基、三氟甲基和卤素;

或者它们的药物上可以接受的盐或溶剂化物。

- 本发明的特别优选的方法和配方是使用特别优选的化合物的方法和
- 30 配方。

本发明的最优选的化合物族是下面通式的通式 I 的化合物



5

其中:

D^1 为 $-C(O)-$ 或 $-CH_2-$;

10 R^1 为甲基、哌啶-3-基- CH_2CH_2- 、哌啶-3-基- $CH_2CH_2CH_2-$ 、哌啶-2-基- CH_2CH_2- 、哌啶-2-基- $CH_2CH_2CH_2-$ 、吡咯烷-3-基- CH_2CH_2- 、吡咯烷-3-基- $CH_2CH_2CH_2-$ 、哌啶-4-基- CH_2CH_2- 或哌啶-4-基- $CH_2CH_2CH_2-$;

15 R^2 为哌啶基或吡咯烷基, 它们被氨基、二(C_1-C_6 烷基)氨基、(C_1-C_6 烷基)氨基、哌啶基、或吡咯烷基取代, 或 R^2 为苯基或环己基取代的哌啶基;

R^* 为氯或溴; 和

R^{**} 为氢或氯;

或它们的药物上可以接受的盐或溶剂化物。

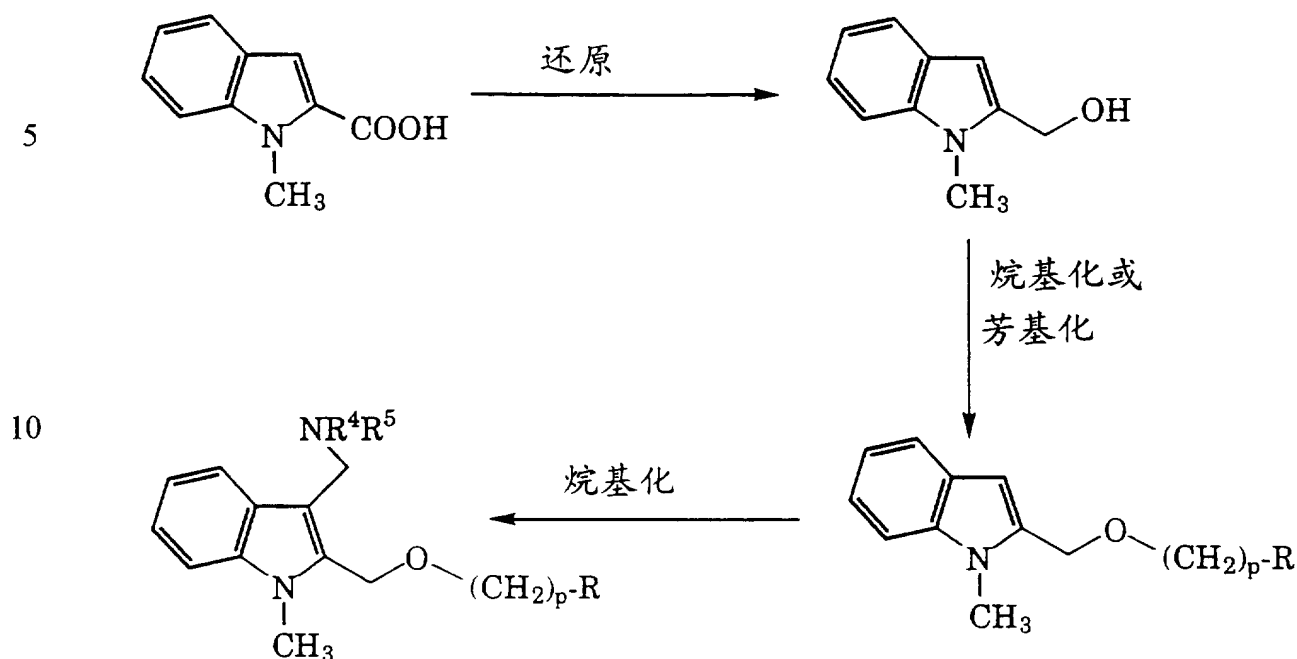
20 使用该最优的化合物族中任何化合物的方法和配方也是最优的。

通式 I 的化合物可以通过一系列文献已知的方法制备。制备其中 R^1 为甲基的通式 I 的化合物的方案由反应式 1 描述于下。

25

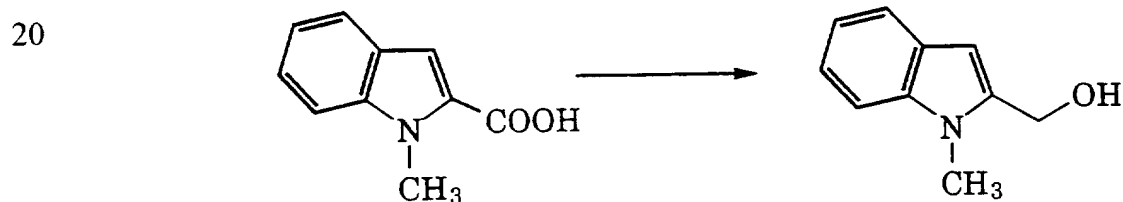
30

方案 1



正如专业人员对文献应有的评价那样，有许多方法完成上式描述的每一步骤。这类典型方法由下面的一般技术如实施例进行描述。

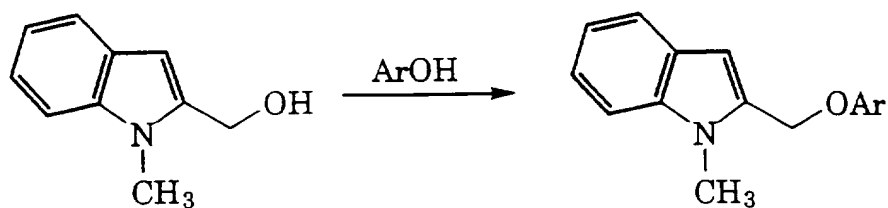
还原



25 通过 1 - 甲基 - 2 - 吲哚羧酸的还原生成对应的 2 - 羟甲基 - 1 - 甲基吲哚，可以制备许多通式 I 的化合物。该还原产物可以通过包括催化氢化在内的多种文献方法制备。完成该还原反应的最优选的方法是使用硼氢化钠、硼氢化锂、氢化二异丁基锂、三乙基硼氢化锂、甲硼烷 - 二甲硫醚络合物在四氢呋喃中回流、以及三乙氧基硅烷一类还原剂。还原该羧酸的另一条途径是在乙醇中使用钠、该法称为 Bouveault - Blanc

30 方法。该还原中最优选的还原剂是氢化锂铝。

烷基化或芳基化



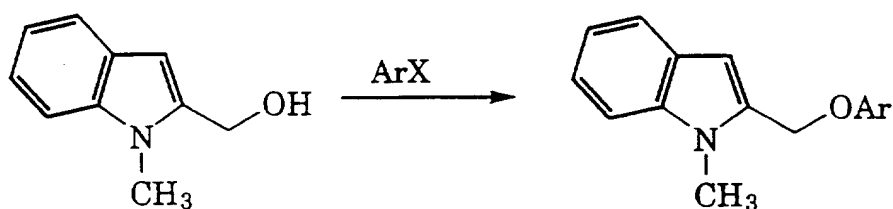
5

使用标准技术可将芳基偶联到上面的醇上。对于其中 A 为 - O - ,
p 为 0, R 为取代苯基的通式 I 的那些化合物, 例如最优选的方法包括使用 Mitsunobu 试剂的酚性偶合。 O. Mitsunobu, et al., Bulletin of the
10 Chemical Society of Japan, 44: 3427 (1971); O. Mitsunobu, et al.,
Journal of the American Chemical Society, 94: 679 (1972)。在该
反应中, 三苯基磷与偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD) 合用一锅反应将醇原
地转化为对应的烷氧基磷鎓盐, 这是有用的烷基化试剂。

虽然该偶联反应可以使用各种浓度的反应物和试剂, 但以每当量取
15 代酚 (ArOH) 使用 1 至 2 当量吡啶甲醇、三苯基磷和 DEAD 为最佳。

该反应还最好在惰性溶剂存在下进行, 例如在甲苯、苯, 优选为在
四氢呋喃中进行。反应温度为大约 0 °C 至大约 40 °C, 优选的为在环境温
度下进行反应, 直至希望的产物生成。虽然在环境温度下的典型反应时
间为 18 小时, 但可以用标准的色谱技术跟踪反应。

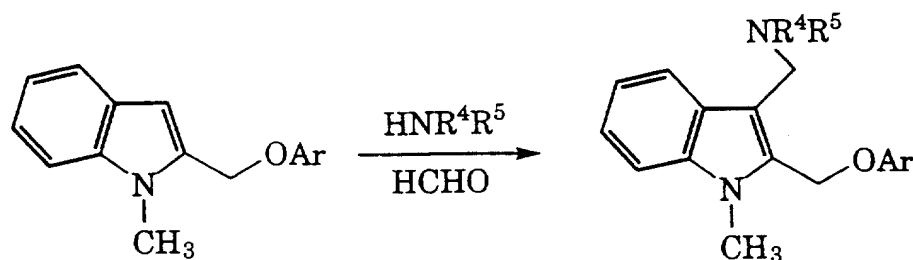
20



25

醇芳基化的另一个方法是, 使用预先制备醇盐进行芳香氟化物亲核
性芳香取代反应。首先往醇中加碱, 接着加芳香卤化物完成反应。特别
优选的碱为氢氧化钠。另一个优选的碱为六甲基二硅叠氮化钠。反应一般
在极性非质子溶剂中进行, 例如在乙腈、N, N - 二甲基甲酰胺、N, N
30 - 二甲基苯基乙酰胺、二甲亚砜或六甲基磷酸三酰胺中进行反应。

烷基化



5

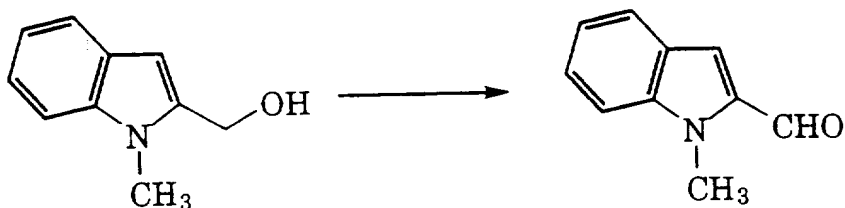
采用文献中的一系列方法都可以完成 1, 2 - 二取代吲哚的烷基化。该取代吲哚的优选烷基化方法是 Mannich 反应。[该反应的综述见 Tramontini, *Synthesis*, 703-775(1973); House, MODERN SYNTHETIC REACTIONS, (2d, ed., 1972) at pages 654-660.]

10

在该反应中, 甲醛 (有时是别的醛) 与 HNR^4R^5 的盐以及含活泼氢的化合物缩合。若用一级胺 (RNH_2)、二级胺 (R_2NH) 的盐或酰胺 (RCONH_2) 代替氨进行反应, 那么得到的产物分别在氮上被 R, R_2 和 RCO 取代。该反应一般在低级烷基醇中进行, 例如在甲醇或乙醇中进行, 或在酸中进行, 例如在乙酸中进行。

15

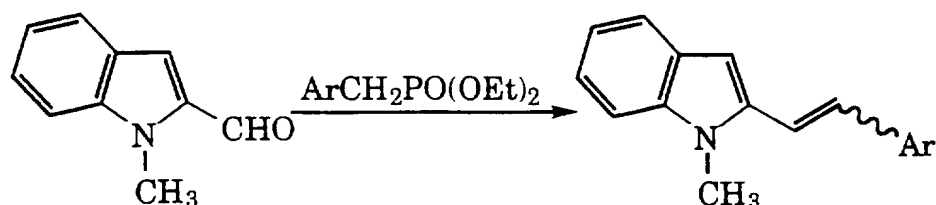
制备其中 A 为亚烷基的通式 I 的化合物的一种方法首先氧化醇生成对应的醛。



20

该反应使用的氧化剂为如重铬酸吡啶盐 (PDC) 或氯铬酸吡啶盐 (PCC), 在溶剂例如二氯甲烷中进行。生成的醛然后在碱存在下与取代膦酸酯反应。

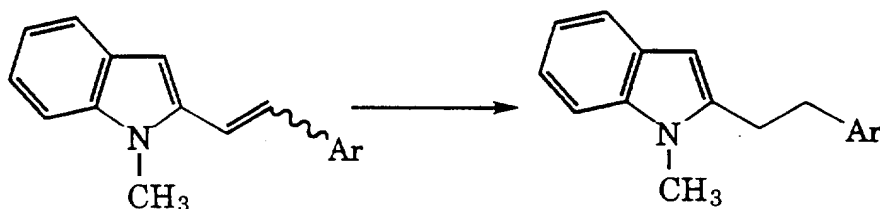
25



30

这种 Wittig 型反应导致生成芳烯基化物。本反应中使用的碱优选为氢氧化钠。该反应一般生成 (E) 和 (Z) 型立体异构体的混合物。然后或者按上面描述的用还原剂, 或者使用标准技术进行催化氢化将双键还原。该反应优选的溶剂包括二氯乙烷。

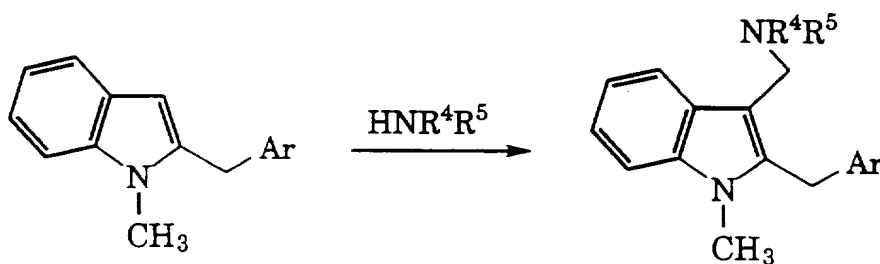
5



10

得到的 1, 2 - 二取代吲哚然后主要按照上面描述的 Mannich 化学进行 3 位取代反应。

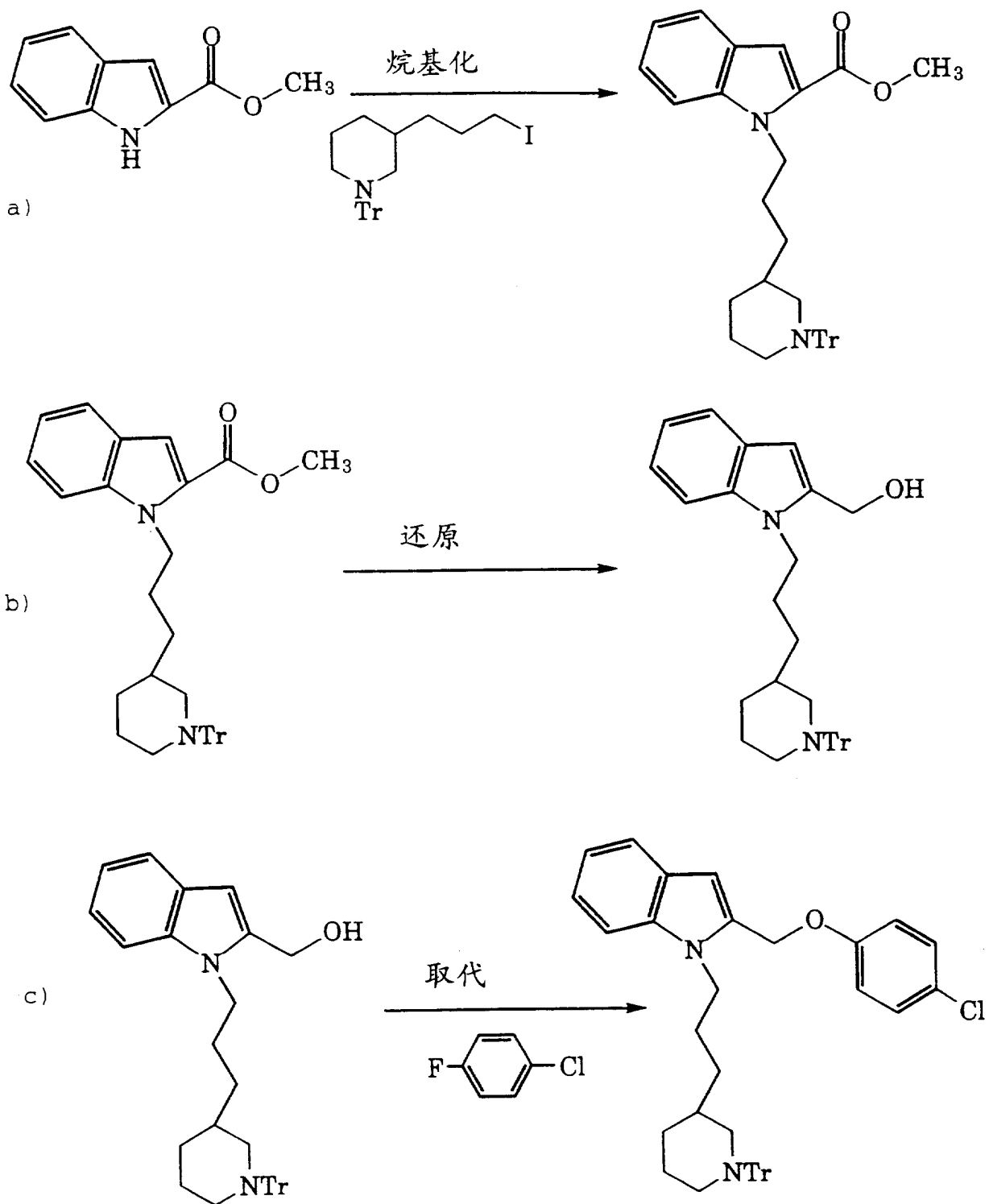
15



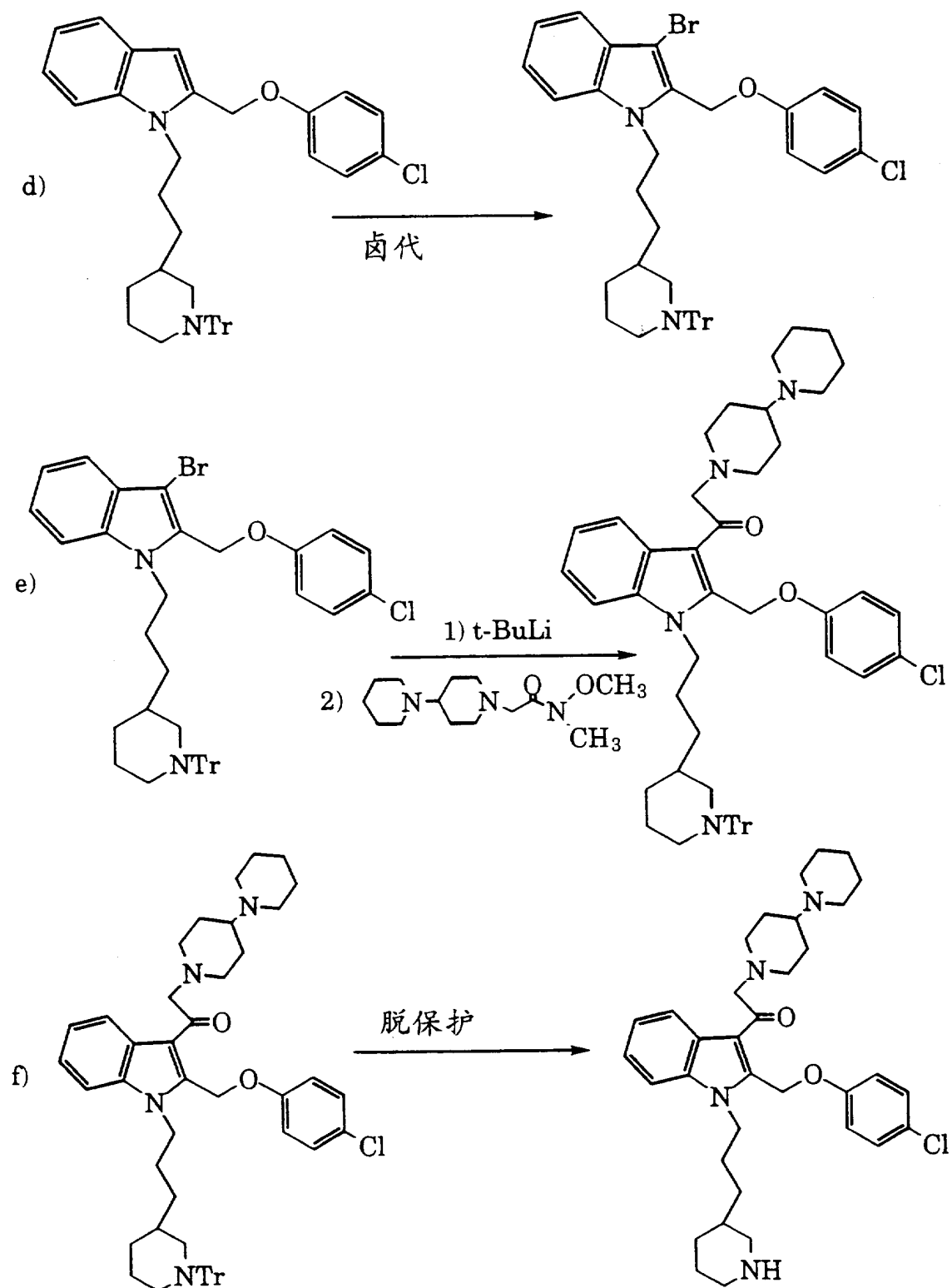
20

其中 R^1 为取代亚烷基 $[(CH_2)_v - R^{1a}]$ 的化合物可以按后面反应式 II 所述制备。

反应式 II



反应式 II (续)



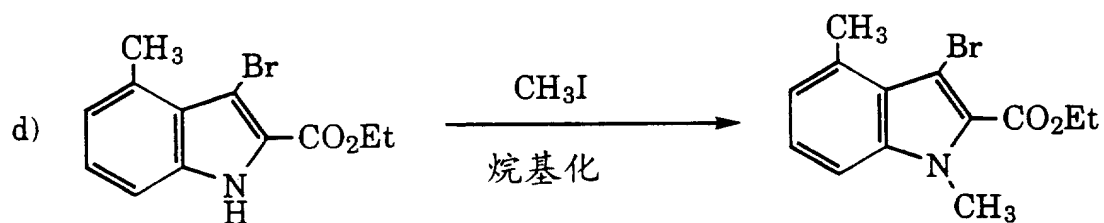
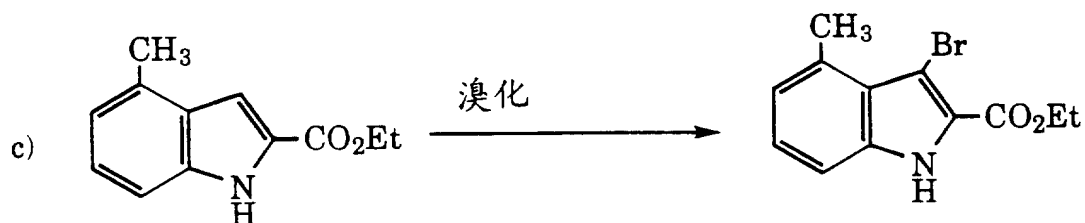
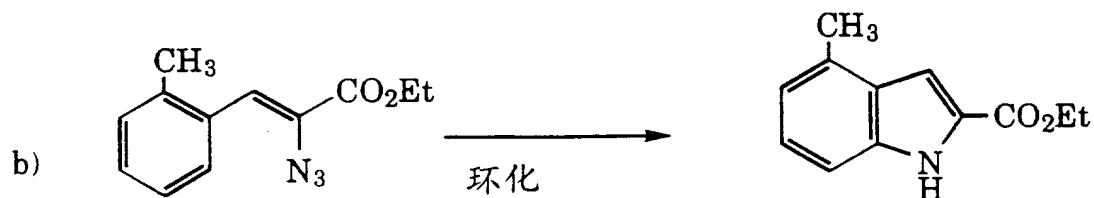
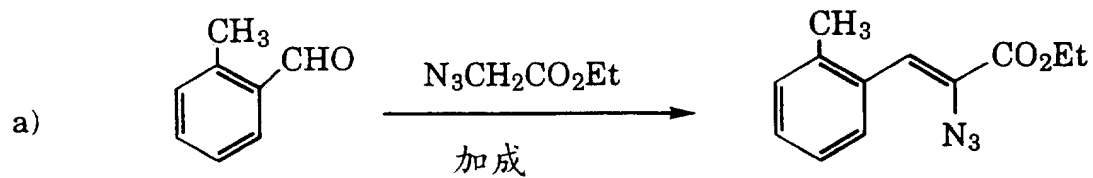
用温和的氧化剂处理时，例如在甲醇中使用过氧化氢，在 0 °C 及二氯甲烷中使用间氯过氧化苯甲酸 (MCPBA) 或在水性醇溶液中使用高碘酸的碱金属盐，可以使其中 L 为 - S - 的本发明通式 I 的衍生物和中间体转化为对应的亚砷 (- SO -) 化合物。使用强氧化剂，例如在乙酸中 5 使用过氧化氢或在 20 °C 至 30 °C 在二氯甲烷中使用间氯过氧化苯甲酸，可以从含硫或亚砷化合物制备对应的砷 (- SO₂ -)。

其中吲哚中的苯并环取代的通式 I 的化合物可以按照一系列文献已知方法制备。例如其中吲哚的苯环 4 位被甲基取代的通式 I 的化合物可以按后面的反应式 III 所述制备。

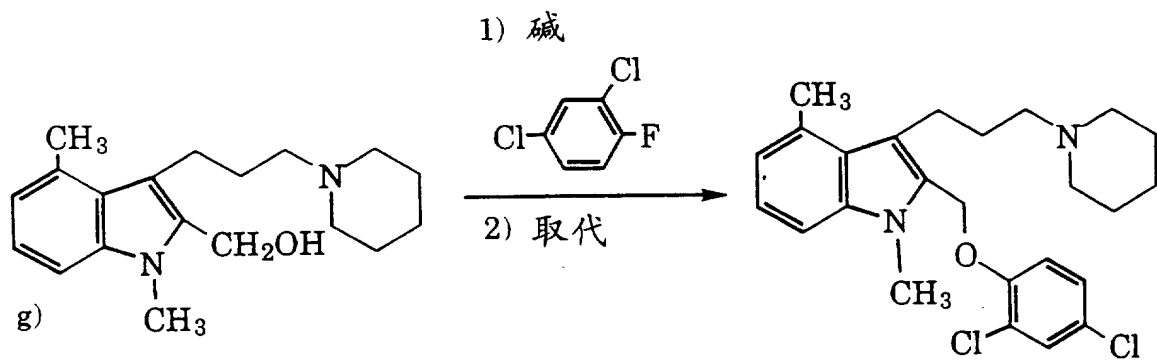
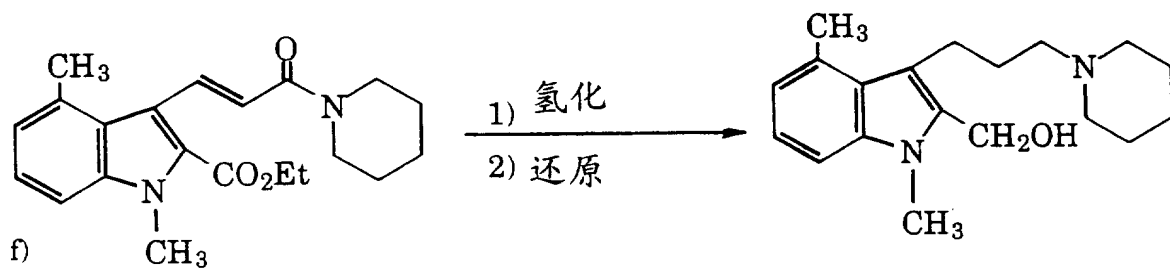
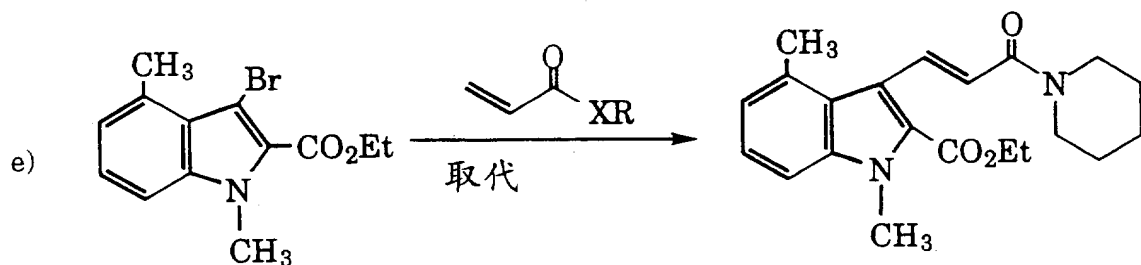
10 在下面的步骤 a) 中，使用 Knoevenagel 缩合，(反应物脱水后) 生成烯。虽然可以使用等摩尔反应物，但通常都使叠氮物过量进行反应。

步骤 a) 中的烯产物然后环化生成吲哚环。有效的环化方法是将烯加热。环化进程可用薄层色谱监控。

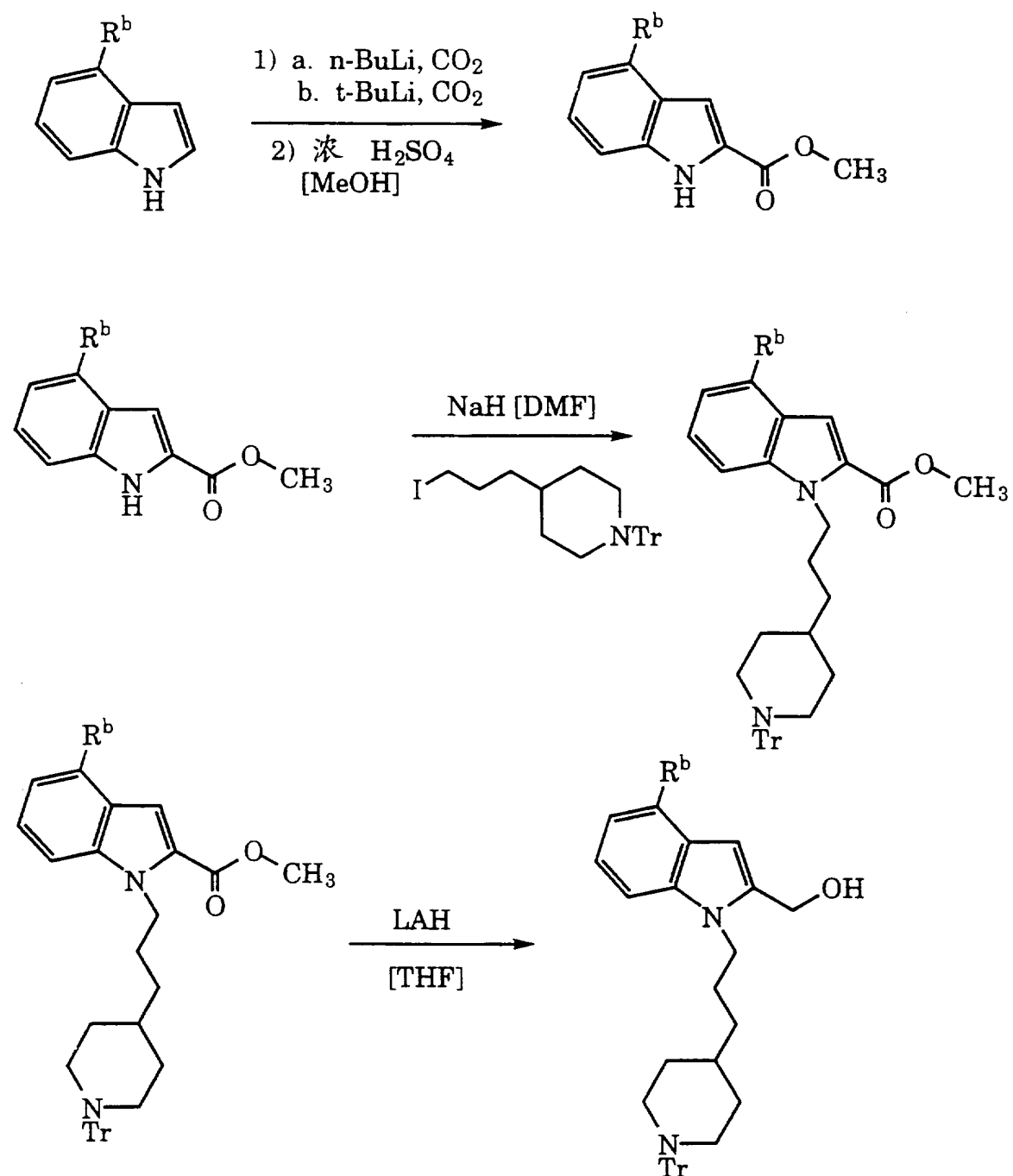
反应式 III



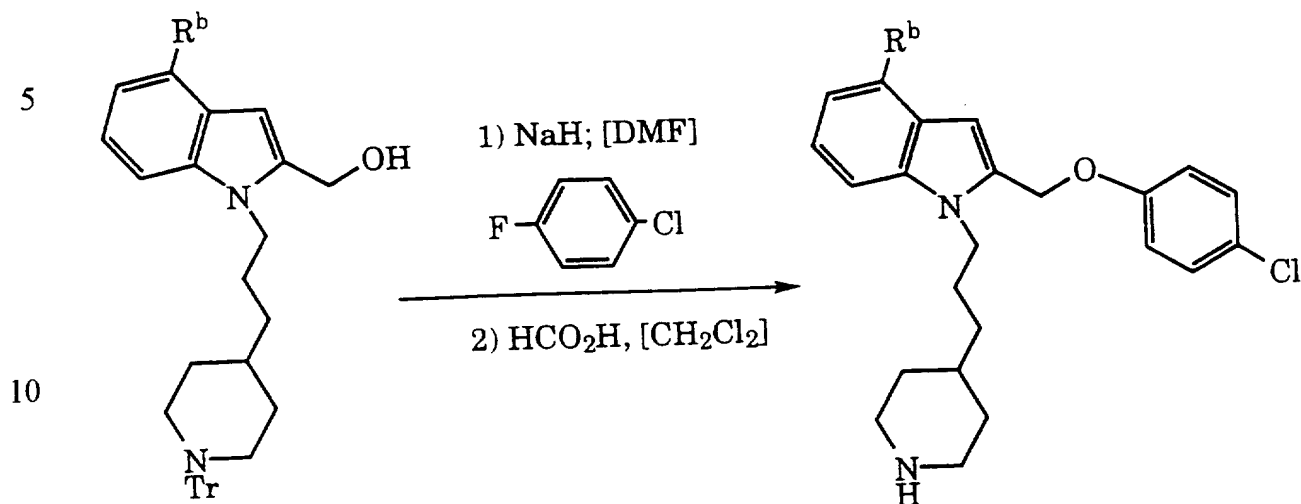
反应式 III (续)



反应式 IV



反应式 IV (续)



15 制备其中 R^b 不为氢的通式 I 的化合物的另一种方法见后面反应式 IV 所述。

制备本发明的化合物必须的中间体和别的试剂或者是商品，或者是文献已知，或者可以按已知方法制备。此外，一般技术人员应认识到，如同上面描述的在不损毁这些化合物合成的情况下可以完成制备权利要求化合物的方法的改进。例如，可以使用别的酯、保护基、前体物，或直接往吲哚的苯并环上引入羧基（Kolbe - Schmitt 反应），等等。更进一步地可以直接往苯并环上引入 R^b 基。例如，与碘苯、氯和吡啶反应可以导入氯〔Murakami, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 19: 1696 (1971)〕或与 N - 氯代丁二酰亚胺及二甲基甲酰胺反应直接引入氯〔美国专利 4,623,657，本专利的全部内容在本申请中引作参考文献〕。除上面描述的以外，其它的转化、转变和衍生化或者在下面的实施例中描述，或为熟知文献的技术人员熟知。

20

25

下面的实施例进一步描述本发明的化合物和它们的合成方法。这些实施例没有任何限制本发明的范围的意图，而且也不应理解为限制性意图。所有的实验都在干燥氮气或氩气正压下完成。只要不特别指明，所有的溶剂和试剂都是从市场购买并直接使用。无水四氢呋喃（THF）用前经金属钠蒸馏或二苯甲酮游离基钠蒸馏制备。

30

质子核磁共振 (^1H NMR) 谱用 GE QE - 300 核磁共振谱仪 (在 300.15 MHz)、Bruker AM - 500 核磁共振谱仪 (在 500 MHz), 或 Bruker AC - 200P 核磁共振谱仪 (在 200 MHz) 或类似模式测定。(只要不作说明, 这里使用的术语“NMR”就是指质子核磁共振。) 快原子轰击质谱 (FAB) 在 VG ZAB - 2SE 质谱仪上测定。场解吸质谱 (EDMS) 或在 VG 70SE 或在 Varian MAT 731 质谱仪上测定。

旋光在 Perkin - Elmer 241 旋光仪上测定。色谱分离一般在 Waters Prep 500LC 上进行, 只要不特别指明, 一般使用后面指定的线性梯度洗脱。

10 一般用薄层色谱 (TLC) 监测反应终点。薄层色谱板为 E. Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ 板, 5cm × 10cm, 0.25mm 厚。使用 UV 和化学显色确定斑点 (将薄板浸入钼酸铈铵溶液 [75g 钼酸铵、4g 硫酸铈 (IV) 与 500ml 10 % 硫酸水溶液], 然后将薄板加热)。制备型旋转薄层色谱使用 Harrison Model 7924A 色谱仪, 使用 Analtech 硅胶 GF 转板。

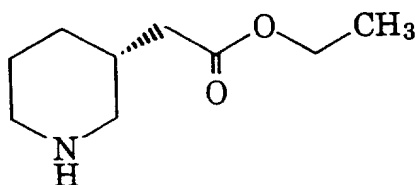
15 阳离子交换色谱用 Dowex[®] 50X8 - 100 离子交换树脂。阴离子交换色谱用 Bio - Rad AG[®] 1 - X8 阴离子交换树脂 (乙酸盐型转变为氢氧板型)。闪式色谱按 Still, et al., Journal of Organic Chemistry, 43: 2923 (1978) 所述完成。

20 旋光在钠 - D - 光 (354nm) 下读数。碳、氢、氮元素分析在 Control Equipment Corporation 440 Elemental Analyzer 上测定, 或大学计算分析中心 (药学院, Madrid, 西班牙) 完成。在 Thomas Hoover 毛细管熔点仪上或 Buchi 熔点仪上使用开口玻璃细管测定, 温度未校正。

25 下面的方法对前面的图中描述的通式 I 的化合物的制备方案提供解释。后面的全部方法和实施例中的术语“NMR”、“IR”和“UV”分别指质子核磁共振光谱、红外光谱和紫外光谱, 并与描述的标题产物一致。

制备 1

(3'R) - 2 - (哌啶 - 3 - 基) 乙酸乙酯



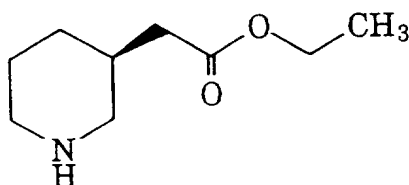
将 3 - 吡啶乙酸乙基酯 (100g, 0.606mol) 溶解在乙醇 (1.8 升) 中, 用 5 % 铈氧化铝 (100g) 处理并在 60 °C, 60 磅/英寸² 氢气压下氢化过夜。滤去催化剂, 蒸去溶剂, 得到棕色液体 (101.4g, 98 %)。将棕色液体溶入乙酸乙酯 (600ml), 然后用 L - (+) 扁桃酸在温热乙酸乙酯 (600ml) 中处理。在冰箱中冷却 4 小时, 收集固体, 结晶母液保留待后面作制备另一种对映异构体之用。得到的固体再用乙酸乙酯 (1.55 - 1.6 升, 在环境温度过夜), 得到期待的标题化合物, 为白色针状晶体。产量 81.6g (41 %)。

旋光 (乙醇), @ 589nm = +44.9°; @ 365nm = +173.73°, mp 118-119 °C。

10

制备 2

(3'S) - 2 - (哌啶 - 3 - 基) 乙酸乙酯



15

前面制备 1 中的重结晶母液蒸干, 得到黑色油状物 (100.3g)。该油状物溶解到冷碳酸钾 (52g, 0.377mol) 和水 (250ml) 溶液中, 用乙酸乙酯 (5 × 150ml) 萃取。合并萃取液, 用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂, 得到黑色液体 (40.25g)。该黑色液体与温热 D - (-) 扁桃酸 (36g) 的乙酸乙酯 (650ml) 溶液反应, 室温搅拌过夜。得到的结晶两次用乙酸乙酯 (分别为 1.2 升和 1.1 升) 重结晶, 得到期待的标题产物, 为白色针状结晶。产量: 48.7g (24.9 %)。

20

旋光 (乙醇), @ 589nm = -43.14°; @ 365nm = -164.31°, mp 115.5-117 °C。

25 手性分析方法

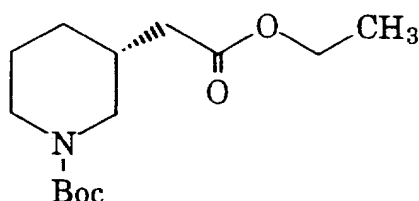
冷碳酸钾水溶液 (0.15g 溶于 10ml 水) 与 0.3g 扁桃酸盐反应, 混合物用乙酸乙酯萃取 (3 × 5ml)。合并萃取液, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂。残留物溶入乙醚 (10ml) 并与 S - (-) - α - 甲基苄基异氰酸酯 (0.12ml) 反应。2.5 小时后, 反应混合物用 1N 盐酸 (2ml) 处理。分出乙醚层, 依次用饱和食盐水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂。残留物在手性 OJTM 高效液相色谱柱 (4.6 × 250mm) 上分离, 用 5 % 乙醇/己烷溶液洗脱, 流速

30

为 2.5ml/分。后收集到的组份为 1 - (+) 扁桃酸盐, 先收集到的组分为 d - (-) 扁桃酸盐。最终的结晶性产物的 HPLC 分析表明两种对映异构体中含它的镜影体的量都在 3 % 以下。

制备 3

5 (3'R) - 2 - [N - (叔丁氧羰基) 哌啶 - 3 - 基] 乙酸乙酯的制备



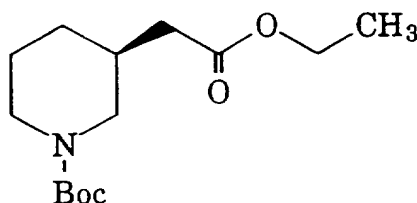
10

制备 1 中制得的 (3'R) - 2 - (哌啶 - 3 - 基) 乙酸乙酯 (10.9g, 34mmol) 溶于 50ml 12 % 碳酸钠水溶液中, 得到的溶液用氯仿萃取。该萃取液干燥, 蒸去溶剂。残留物悬浮于乙醚中, 过滤、蒸发, 得游离碱 (5.36g)。液体溶于乙醚 (50ml) 并滴加酸式碳酸二叔丁酯 (7.9g) 的乙醚 (10ml) 溶液处理。搅拌过夜后, 溶液在冰浴中冷却, 并滴加饱和柠檬酸水溶液 (25ml) 处理。水层用乙醚萃取。合并有机层, 水洗, 饱和碳酸氢钠溶液洗和饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂, 得到期待的标题产物, 为清亮液体。NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

15

制备 4

(3'S) - 2 - [N - (叔丁氧羰基) 哌啶 - 3 - 基] 乙酸乙酯



25

制备 2 中得的 (3'S) - 2 - (哌啶 - 3 - 基) 乙酸乙酯 (48.6g, 150mmol) 用碳酸钾 (30g, 0.217mol) 水 (220ml) 溶液处理, 得到的溶液用氯仿萃取 (3 × 100ml)。萃取液用无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂。残留物与乙醚 (200ml) 混合, 滤去一些悬浮固体。蒸去乙醚, 得到棕色液体 (25g, 理论量为 25.7g)。残留物溶于乙醚 (200ml) 在冰浴中冷却, 搅拌下往里滴加酸式碳酸二叔丁酯 (31.8g, 0.146mol) 的

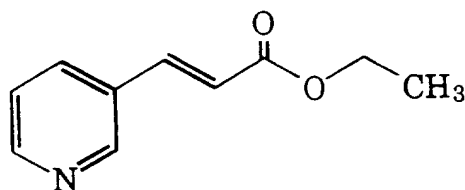
30

乙醚 (25ml) 溶液。移去冰浴, 反应混合物搅拌过夜。溶液再在冰浴中冷却, 往里滴加饱和柠檬酸水溶液 (100ml)。有机层用饱和食盐水洗, 饱和碳酸氢钠溶液洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂, 得到期待的标题产物, 为清亮液体 (38.6g, >99 %)。NMR 与期待的标题化合物的结构相符。

制备 5

3 - [吡啶 - 3 - 基] 丙 - 2 - 烯酸乙酯的制备

10



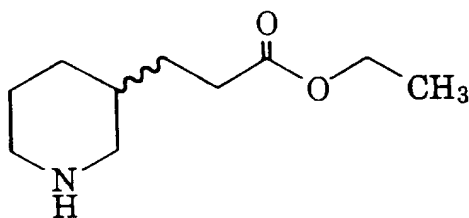
15 磷基乙酸乙酯 (98.6g, 0.44mol) 与无水四氢呋喃 (1200ml) 的溶液用 60 % 氢化钠 (17.5g, 0.44mol) 处理。混合物室温搅拌 2 小时, 然后冷至 0 °C。往该混合物中加 3 - 吡啶醛 (38.9g, 0.36mol), 反应混合物搅拌 1 - 2 小时, 同时升至室温。用薄层色谱监测反应进程。

往反应混合物中加水 (1000ml)。有机层用乙酸乙酯萃取 (3 × 1000ml)。合并有机层, 用水洗 (2 × 1000ml), 饱和食盐水洗 (1 × 1000ml), 用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂, 得到 62.5g (97 %) 期待的标题产物。

制备 6

(RS) - 3 - [哌啶 - 3 - 基] 丙酸乙酯的制备

25



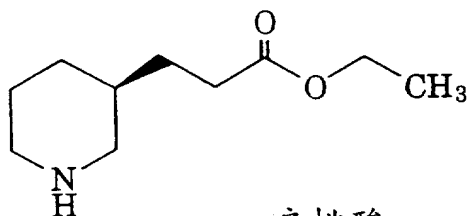
30 3 - [吡啶 - 3 - 基] 丙 - 2 - 烯酸乙酯 (60g, 0.34mol) 的乙醇 (600ml) 溶液用 5 % 铈氧化铝粉 (17.2g) 处理。混合物于 60 °C 放在 (55 磅/平方英寸) 的氢气中氢化 5 小时。停止通氢气, 终止反应, 反应混合物通过 CELITE™ 过滤。残留物用热乙醇洗。滤液浓缩, 用闪式硅胶色谱纯化, 得 39.6g (63 %) 期待的标题化合物。IR、NMR 与期待

的标题化合物的结构相符。

制备 7

(3'S) - 3 - [哌啶 - 3 - 基] 丙酸乙酯扁桃酸盐的制备

5



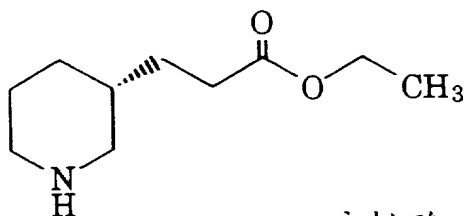
扁桃酸

(RS) - 3 - [哌啶 - 3 - 基] 丙酸乙酯 (52.0g, 281mmol) 与热
10 乙酸乙酯 (300ml) 的溶液加到热 (R) - 扁桃酸溶液 (42.7g, 281mmol) 中。混合物过滤, 清亮的溶液室温放置过夜。从溶液中滤出新生成的白色结晶性盐。将该结晶溶到热乙酸乙酯 (300ml) 中, 使冷至室温, 进行重结晶, 该操作再重复一次, 即进行两次重结晶。最终的
15 纯结晶干燥, 得 33.1g (70%)。NMR 和 IR 与期待的标题产物的结构相符。用 X 射线确认手性中心的构型。

制备 8

(3'R) - 3 - [哌啶 - 3 - 基] 丙酸乙酯扁桃酸盐的制备

20



扁桃酸

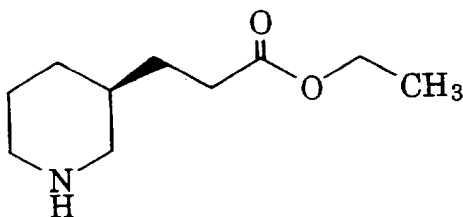
按上面制备 7 中描述的方法制备标题化合物, 只是这里用 S - (+) 扁桃酸代替 R - (-) 扁桃酸。NMR 和 IR 与描述的标题产物相符。

25

制备 9

(3'S) - 3 - [哌啶 - 3 - 基] 丙酸乙酯的制备

30

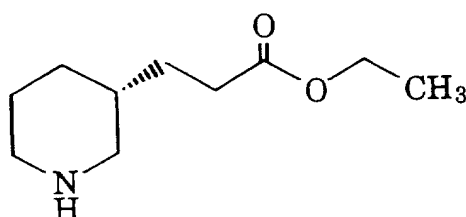


(3'S)-3-[哌啶-3-基]丙酸乙酯扁桃酸盐 (33.1g, 98mmol) 与乙酸乙酯 (500ml) 的悬浮液用 30% 碳酸钾水溶液处理, 直至有机层达清亮。将混合物倾入分液漏斗中, 有机层用乙酸乙酯萃取 (3 × 300ml)。合并有机层, 水洗 (2 × 300ml), 饱和食盐水洗 (1 × 300ml), 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂, 得到的油状产物收率接近 100%。NMR 和 IR 与期待的标题产物结构相符。

制备 10

(3'R)-3-[哌啶-3-基]丙酸乙酯的制备

10



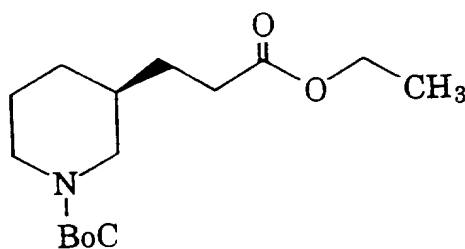
按上面的制备 9 所述制备标题化合物, 只是这里用 (3'R)-3-[哌啶-3-基]丙酸乙酯扁桃酸盐代替 (3'S)-3-[哌啶-3-基]丙酸乙酯扁桃酸盐。

NMR 和 IR 与期待的标题产物结构相符。

制备 11

(3'S)-3-[1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-基]丙酸乙酯的制备

20



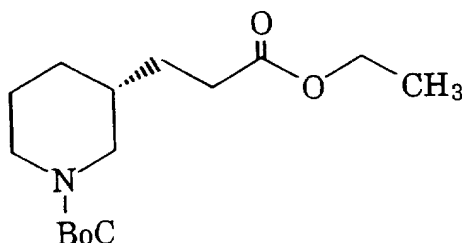
(3'S)-3-[哌啶-3-基]丙酸乙酯 (12.5g, 67.5mmol) 与四氢呋喃: 水 (2:1, 335:168ml) 的溶液用碳酸钾 (14g, 101mmol) 和酸式碳酸二叔丁酯 (17.7g, 81mmol) 处理。反应混合物室温搅拌 5 小时。然后将混合物倾到水 (200ml) 中。有机层用乙酸乙酯萃取 (3 × 200ml)。合并有机层, 用水洗 (2 × 200ml), 饱和食盐水洗 (1 × 200ml), 然后用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂, 标题产物再用闪式色谱纯化。产量: 19.1g (99.2%)。

NMR 和 IR 与期待的标题产物的结构相符。

制备 12

(3'R) - 3 - [1 - (叔丁氧羰基)哌啶 - 3 - 基] 丙酸乙酯的制备

5



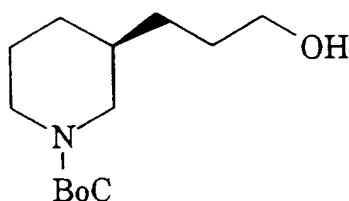
按照上面的制备 11 所述制备标题产物，只是这里用等摩尔 (3'R) - 3 - [1 - (叔丁氧羰基)哌啶 - 3 - 基] 丙酸乙酯代替 (3'S) - 3 - [1 - (叔丁氧羰基)哌啶 - 3 - 基] 丙酸乙酯。

10

制备 13

(3'S) - 3 - [1 - (叔丁氧羰基)哌啶 - 3 - 基] 丙醇

15



(3'S) - 3 - [1 - (叔丁氧羰基)哌啶 - 3 - 基] 丙酸乙酯 (17.1g, 60mmol) 与无水乙酸乙酯 (600ml) 的溶液冷至 0℃。往混合物中逐步加氢化锂粉末 (2.5g, 65mmol)。混合物于 0℃ 搅拌并缓慢升温至室温，历时 2 小时。缓慢加水 (200ml) 和 15% 氢氧化钠水溶液 (50ml) 终止反应。有机层用乙醚 (3 × 300ml) 萃取。合并有机层，用水 (2 × 200ml) 洗饱和食盐水洗 (1 × 200ml)，于水硫酸钠干燥。减压除去溶剂，得 13.2g (90%) 标题产物。

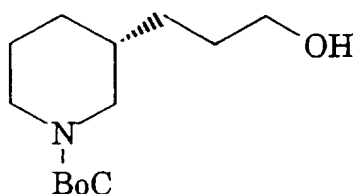
25

NMR 和 IR 与期待的标题产物的结构相符。

制备 14

(3'R) - 3 - [1 - (叔丁氧羰基)哌啶 - 3 - 基] 丙醇的制备

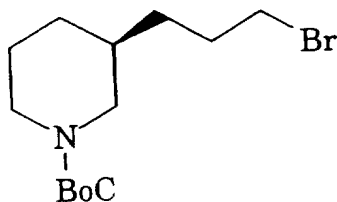
30



按上面制备 13 描述的方法制备标题产物，只是这里用等摩尔 (3'S) - 3 - [1 - (叔丁氧羰基)哌啶 - 3 - 基]丙酸乙酯代替 (3'R) - 3 - [1 - (叔丁氧羰基)哌啶 - 3 - 基]丙酸乙酯。

制备 15

5 (3'S) - 3 - [1 - (叔丁氧羰基)哌啶 - 3 - 基]丙基溴



10

往冰冷 (0 °C) 的三苯基膦 (19.95g, 76mmol) 与无水二氯甲烷 (110ml) 的溶液中滴加溴，直至溶液显浅黄色。往混合物中加数粒三苯基膦结晶，使颜色变白。往该混合物中加 (3'S) - 3 - [1 - (叔丁氧羰基)哌啶 - 3 - 基]丙醇 (13.2g, 54.4mmol)、吡啶 (8.0g, 76mmol) 和无水二氯甲烷 (110ml) 的悬浮液。反应混合物搅拌 5 小时同时升温至室温。

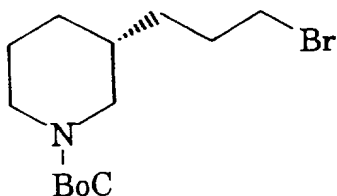
加水 (200ml) 终止反应。有机层用二氯甲烷萃取 (3 × 200ml)。合并有机层，用水洗 (2 × 200ml)，饱和食盐水洗 (1 × 100ml)，无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂，得到的亮黄色粗产品再经闪式色谱纯

20 化，得 11.6g (70 %) 期望的标题产物。
NMR 和 IR 与期待的标题产物的结构相符。

制备 16

(3'R) - 3 - [1 - (叔丁氧羰基)哌啶 - 3 - 基]丙基溴的制备

25

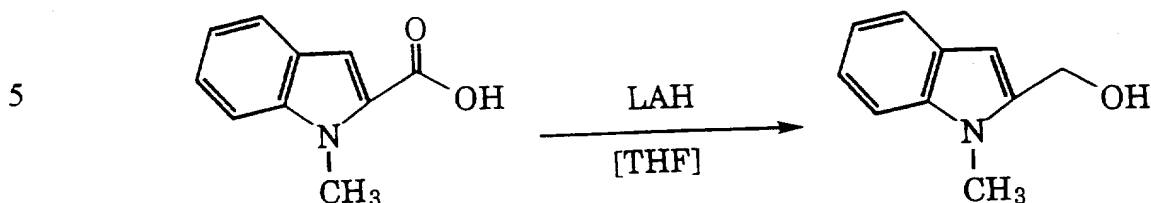


按照上面制备 15 所述制备标题产物，只是在这里用 (3'R) - 3 - [1 - (叔丁氧羰基)哌啶 - 3 - 基]丙醇代替 (3'S) - 3 - [1 - (叔丁氧羰基)哌啶 - 3 - 基]丙醇。

30

方法 A

制备 1 - 甲基 - 2 - 羟甲基 - 1H - 吲哚



在氩气保护下往 950ml 四氢呋喃中另加氢化铝锂 (18.40g, 0.49mol)。
 10 将得到的混合物放在冰浴上。等份数量 1 - 甲基吲哚 - 2 - 羧酸 (84.92g, 0.49mol)溶于 475ml 无水四氢呋喃中, 然后缓慢加到氢化铝锂混合物中, 历时约 40 - 45 分钟。

除去圆底烧瓶周围的冰, 往冰浴锅中加温水升高反应温度。然后将反应混合物室温搅拌 60 - 90 分钟。反应进程用薄层色谱监测。

15 一旦反应进行充分就将反应容器放到冰浴上, 然后将 20ml 水缓慢加到反应混合物中。然后顺次往里加 20ml 5N 氢氧化钠溶液, 然后加 60ml 水。有机层用 CELITE™ 过滤, 然后用无水硫酸钠干燥。减压除去有机溶剂, 得到白色固体。

20 然后将白色固体溶到甲苯中加热回流。混合物冷至室温, 然后放置在冰箱中过夜。收集灰白色结晶, 用冷甲苯洗, 然后在真空炉中干燥。产量 63.65g (81.4 %)。

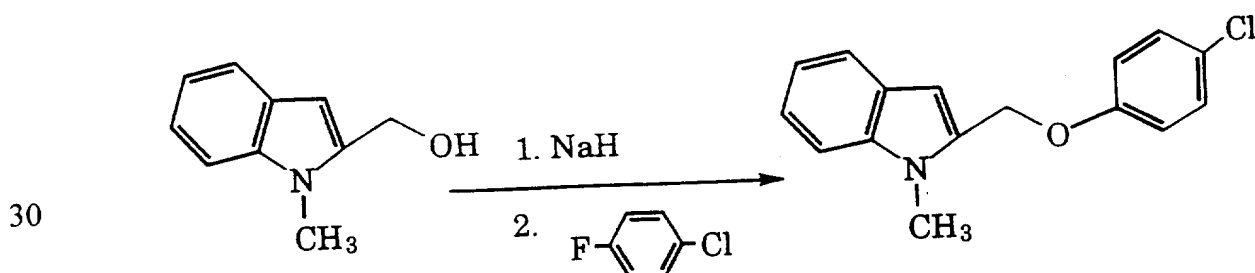
FDMS 161。

元素分析 $C_{10}H_{11}NO$:

理论值: C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69.

25 实测值: C, 74.73; H, 6.90; N, 8.76.

1 - 甲基 - 2 - (4 - 氯苯氧甲基) - 1H - 吲哚的制备



在 1 升的圆底烧瓶中充氮气并装入氯化钠 (9.28g, 60 % 氯化钠的矿物油溶液, 0.232mol) 和 N, N - 二甲基甲酰胺 (211ml) 。往该混合物中缓慢加入 1 - 甲基 - 2 - 羟甲基 - 1H - 吡啶 (34.0g, 0.211mol) 与 100ml N, N - 二甲基甲酰胺的溶液。加样过程中轻度放热。反应混合物室温搅拌约 3 小时。

往上面的反应混合物中加 1 - 氯 - 4 - 氟苯 (30.29g, 0.232mmol) , 得到的混合物然后加热至 80 °C , 并保持该温度过夜。该反应进程用薄层色谱跟踪。使反应混合物冷却。反应混合物然后倾入大约 1 升水中, 搅拌约 1 小时。滤去固体, 用水洗。

期待的产品用苯重结晶, 真空除去溶剂。

IR、NMR 和 UV 与期待的标题产物相符。

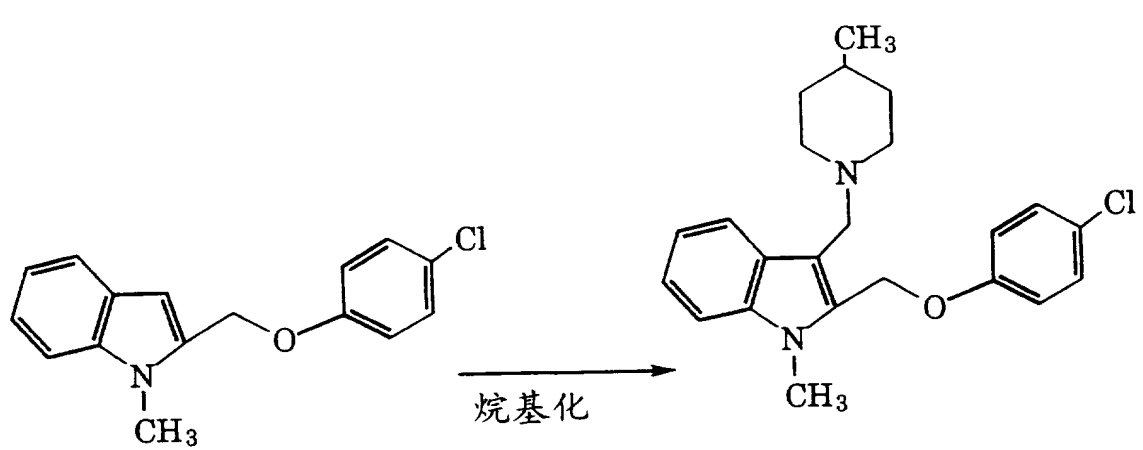
FDMS 271 (M +) 。

元素分析 C₁₆H₁₄ClNO :

理论值: C, 70.72; H, 5.19; N, 5.15.

实测值: C, 70.98; H, 5.18; N, 5.37.

1 - 甲基 - 2 - (4 - 氯苯氧甲基) - 3 - (4 - 甲基哌啶 - 1 - 基) 甲基 - 1H - 吡啶 (实施例 14) 的制备



在氮气保护下将 4 - 甲基哌啶 (0.109ml, 0.09g, 0.92mmol) 溶入 210ml 乙酸乙酯中, 然后加到圆底烧瓶中, 该圆底烧瓶放入冰浴。加入浓盐酸 (0.084ml) , 反应混合物移去冰浴。往该反应混合物中加甲醛 (0.304g, 1.01mmol) 、乙酸钠 (0.113g, 1.38mmol) , 和 1 - 甲基 - 2 - (4 - 氯苯氧甲基) - 1H - 吡啶 (0.250g, 0.92mmol) 。得到混合物然后加热回流过夜。反应进程用薄层色谱跟踪。

减压除去溶剂。固体溶于二氯甲烷中。减压除去溶剂。期待的产物用乙酸乙酯重结晶。期待的产物再用色谱纯化。

NMR 与预定的标题化合物的结构相符。

FDMS 382

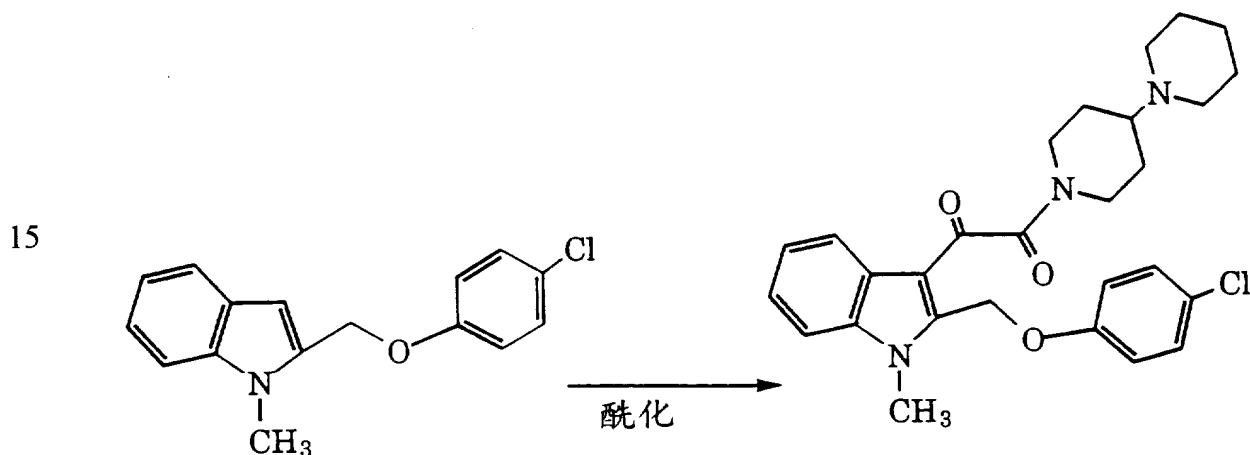
5 元素分析 $C_{23}H_{27}ClN_2O$:

理论值: C, 72.14; H, 7.11; N, 7.31.

实测值: C, 72.33; H, 7.22; N, 7.47.

方法 B

1 - 甲基 - 2 - (4 - 氯苯氧甲基) - 3 - [2 - [4 - (哌啶 - 1 - 基)
10 哌啶 - 1 - 基] - 1,2 - 草酰基] - 1H - 吲哚 (实施例 106) 的制备



20 氩气保护下将 1 - 甲基 - 2 - (4 - 氯苯氧甲基) - 1H - 吲哚 (0.30g, 1.10mmol) 溶于 2.0ml 四氢呋喃并装入圆底烧瓶中。往该溶液
中加草酰氯 (0.294g, 2.32mmol)。混合物室温搅拌大约 45 分钟。减压
蒸去溶剂, 得棕黑色油状物。

25 将该棕色油状物溶入 2.0ml 无水四氢呋喃并加入 4 - (哌啶 - 1 -
基) 哌啶 (1.07g, 6.38mmol) 与约 10ml 无水四氢呋喃的溶液。反应混
合物室温搅拌大约 30 分钟。反应进程用薄层色谱跟踪。

滤去固体, 滤液减压蒸去溶剂。残留物溶于二氯甲烷中, 用饱和碳酸氢钠溶液洗, 然后用 1N 盐酸萃取 3 次。

30 来自上面萃取的水层合并后用 1N 氢氧化钠碱化, 然后用二氯甲烷萃
取 3 次。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂。期待的标题产物用
径向色谱纯化。

NMR 和 IR 与预期的标题化合物结构相符。

FDMS (M+) 493

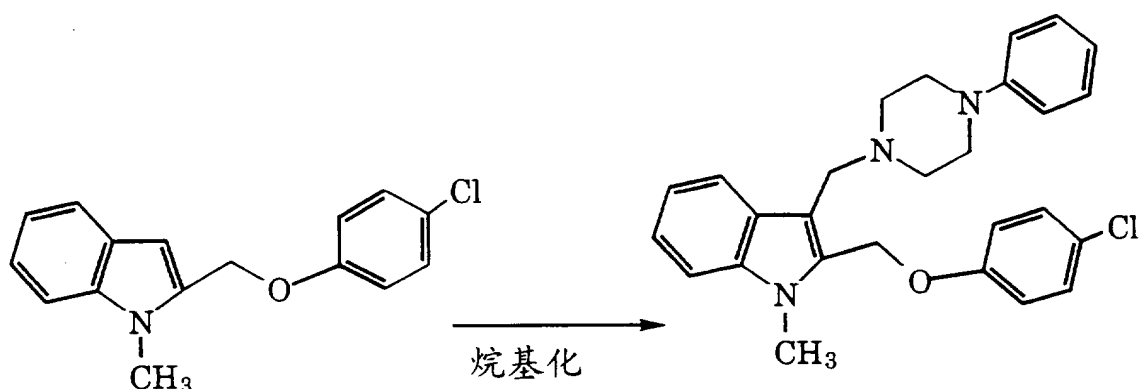
元素分析 $C_{28}H_{32}ClN_3O_3$:

理论值: C, 68.07; H, 6.53; N, 8.51.

实测值: C, 67.97; H, 6.66; N, 8.27.

- 5 1 - 甲基 - 2 - (4 - 氯苯氧甲基) - 3 - [4 - (苯基) 哌嗪 - 1 - 基]
甲基 - 1H - 吲哚 (实施例 20) 的制备

10



15

- 在氮气保护下, 在圆底烧瓶中将苯基哌嗪 (0.149g, 0.920mmol) 溶
入 2.0ml 二氯乙烷。反应容器放入冰浴中。加入浓盐酸 (0.084ml,
1.01mmol), 反应容器移去冰浴。然后加入多聚甲醛 (0.304g,
1.01mmol) 和乙酸钠 (0.113g, 0.920mmol), 接着加 1 - 甲基 - 2 - (4
20 - 氯苯氧甲基) - 1H - 吲哚 (0.250g, 0.920mmol)。反应混合物然后
加热回流约 6 小时。用薄层色谱跟踪反应。反应混合物然后室温搅拌大
约 3 天。

- 减压蒸去溶剂, 残留物在乙酸乙酯和 10 % 碳酸钾溶液之间分配。有
机层用水洗, 接着用 1.0N 盐酸洗。酸水层用 10 % 碳酸钾溶液碱化。将
25 有机组份经过无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。

期待的产物用乙酸乙酯重结晶。 NMR 与期待的标题化合物结构相
符。

FDMS 445(M+)

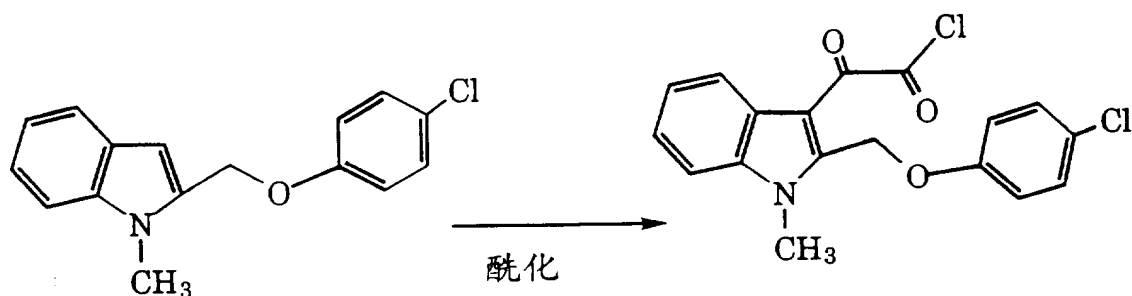
元素分析 $C_{27}H_{28}ClN_3O$:

- 30 理论值: C, 72.71; H, 6.33; N, 9.42.

实测值: C, 73.00; H, 6.41; N, 9.51.

方法 C1

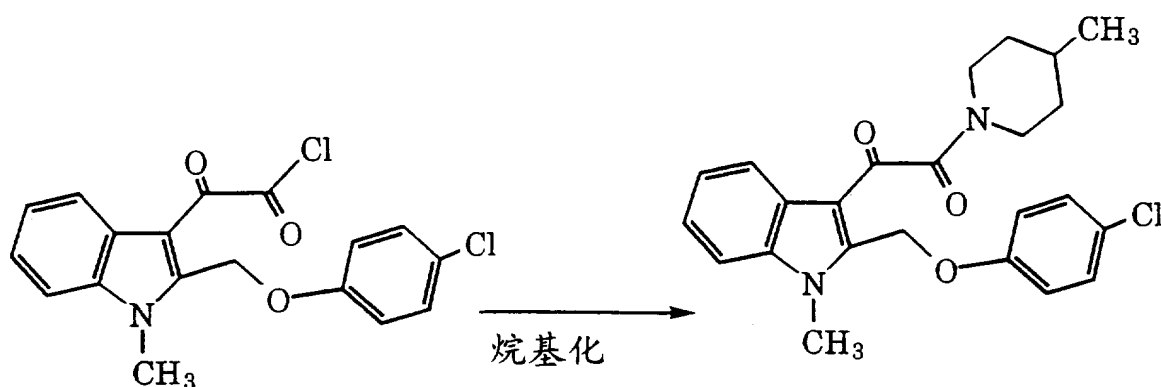
1 - 甲基 - 2 - (4 - 氯苯氧甲基) - 3 - [2 - 氯 - 1, 2 - 乙二酰] - 1H - 吲哚的制备



10 在氮气保护下在圆底烧瓶中将 1 - 甲基 - 2 - (4 - 氯苯氧甲基) - 1H - 吲哚 (1.00g, 3.68mmol) 溶于 7.0ml 乙醚。往该溶液中加入草酰氯 (0.981g, 7.73mmol)。反应混合物室温搅拌 60 分钟。反应进程用薄层色谱跟踪。倾去溶剂，结晶用冷乙醚洗 5 次。合并溶剂和淋洗液，放

15 冰箱中冷冻 3 天。收集结晶，在真空炉中干燥，得 1.15g (86.3 %) 期待的标题产物。

1 - 甲基 - 2 - (4 - 氯苯氧甲基) - 3 - [2 - (4 - 甲基哌啶 - 1 - 基) - 1, 2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚 (实施例 102) 的制备



25 在氮气保护下将圆底烧瓶放入冰浴中，在该烧瓶中将 4 - 甲基哌啶 (0.490ml, 0.411g, 4.14mmol) 溶入 3.0ml 无水四氢呋喃。往该反应混合物中加 1 - 甲基 - 2 - (4 - 氯苯氧甲基) - 3 - [2 - 氯 - 1, 2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚 (0.500g, 1.39mmol)，得到的混合物室温搅拌过

30 夜。反应进程用薄层色谱监测。

减压蒸去溶剂，残留物在二氯甲烷和 1.0N 氢氧化钠之间分配。有机

层用 1.0N 硫酸洗，接着用饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸钠干燥，减压蒸去溶剂。期待的标题产物用乙酸乙酯重结晶。

NMR 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 425(M⁺)

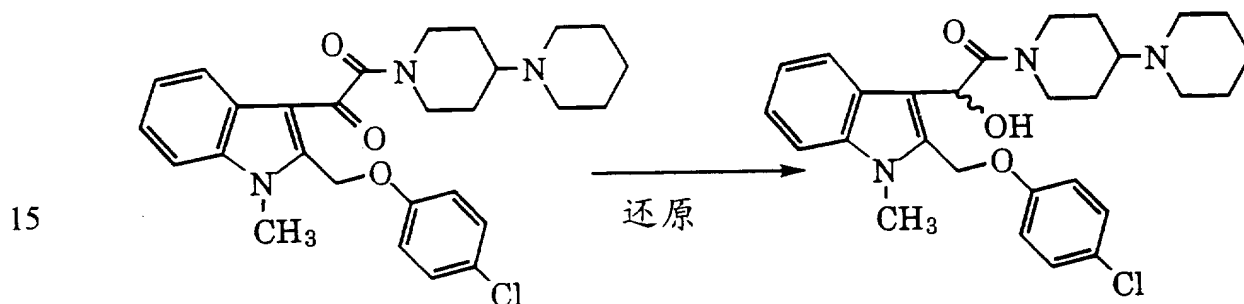
5 元素分析 C₂₄H₂₅ClN₂O₃:

理论值: C, 67.84; H, 5.93; N, 6.59.

实测值: C, 68.04; H, 5.85; N, 6.74.

方法 C2

10 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - 羟基 - 1 - [[4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基]羰基]甲基] - 1H - 吡啶 (实施例 77)



在氮气保护下往圆底烧瓶中装入 1 - 甲基 - 2 - (4 - 氯苯氧甲基) - 3 - [2 - [4 - (哌啶 - 1 - 基) - 哌啶 - 1 - 基] - 1, 2 - 乙二酰基] - 1H - 吡啶 (0.1414g, 0.282mmol) 和 2.8ml 变性乙醇。往该混合物中加硼氢化钠 (0.1064g, 1.69mmol)。将反应物混合物室温搅拌过夜。反应进程用薄层色谱监测。

25 蒸去溶剂，残留物在二氯甲烷和水之间分配。水层用二氯甲烷洗 2 次。合并有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的标题产物用色谱进一步纯化。

NMR 与预期的标题产物结构相符。

FDMS 495(M⁺)

元素分析 C₂₈H₃₄ClN₃O₃:

理论值: C, 67.80; H, 6.91; N, 8.47.

30 实测值: C, 67.86; H, 6.90; N, 8.45.

方法 D

吡啶 - 2 - 羧酸甲酯的制备

5

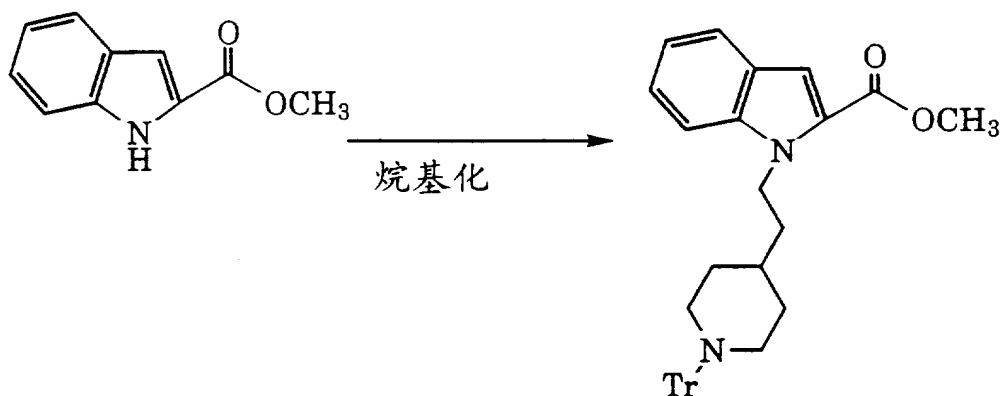


10

吲哚-2-羧酸 (47.0g, 292mmol) 溶解在 200ml 甲醇中。往该溶液中加入 6ml 浓硫酸。混合物加热回流, 并保持回流约 16 小时。反应混合物冷至室温, 滤去固体, 然后用 200ml 甲醇洗。将结晶在真空中干燥, 得 39.5g (77 %) 期待的标题产物, 为白色针状结晶。得到的分析数据与预期的标题化合物的结构相符。

1- [2 - (1 - 三苯甲基哌啶 - 4 - 基) 乙基] 吲哚 - 2 - 羧酸甲酯的制备

15

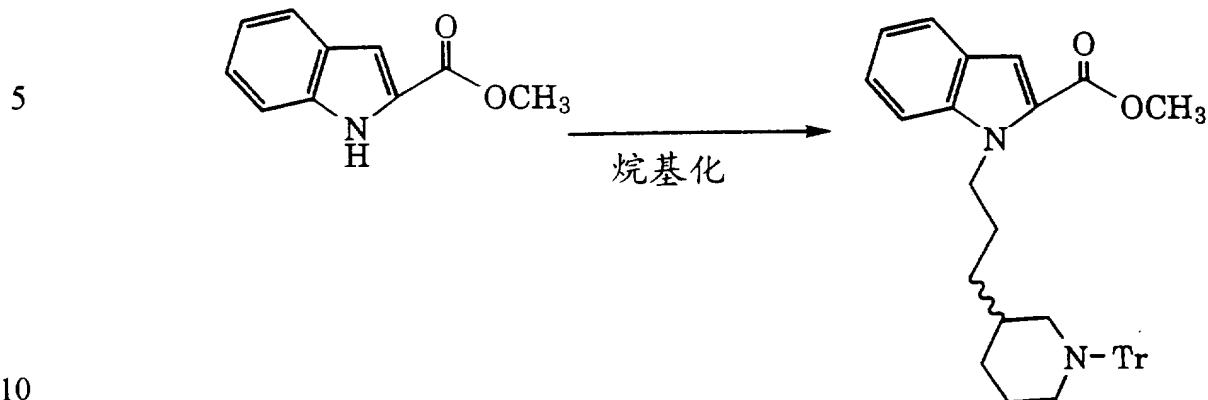


20

在氩气保护下将吲哚-2-羧酸甲酯 (1.50g, 8.56mmol) 溶在 8.6ml N, N - 二甲基甲酰胺中。将溶液放入冰浴, 加氢化钠 (0.377g, 9.42mmol) 得到的混合物在冰浴上搅拌 20 分钟, 然后使升至室温。反应混合物室温搅拌 90 分钟然后再放入冰浴。

按制备 15 制得的碘代 2 - (1 - 三苯甲基哌啶 - 4 - 基) 乙烷 (4.53g, 9.42mmol) 溶入 15ml N, N - 二甲基甲酰胺后加到上面的反应混合物中, 并在冰浴中搅拌大约 3 天。反应混合物倾到水中, 过滤收集固体。固体溶入二氯甲烷, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂, 得 4.98g (> 99 %) 期待的标题产物, 为黄白泡泡糖。分析数据与预期的结构相符。

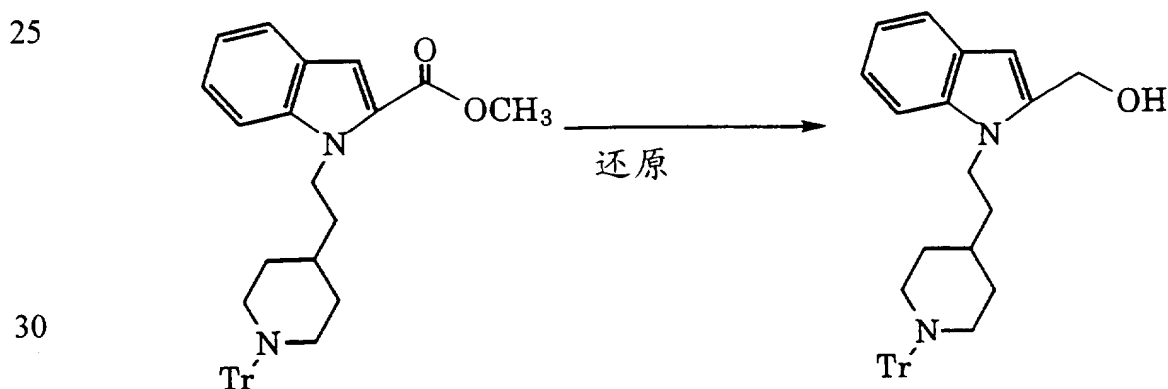
1 - [3 - (1 - 三苯甲基哌啶 - 3 - 基) 丙基] 吡啶 - 2 - 羧酸甲酯的制备



在氩气保护下将吡啶-2-羧酸甲酯 (1.00g, 5.71mmol) 溶于 5.7ml N,N-二甲基甲酰胺中。该溶液置冰浴中冷却并加氢氧化钠 (0.251g, 60% 的溶液, 6.28mmol)。混合物在冰浴中搅拌 20 分钟, 然后升温至室温。反应混合物室温搅拌 60 分钟, 然后再置冰浴中冷却。

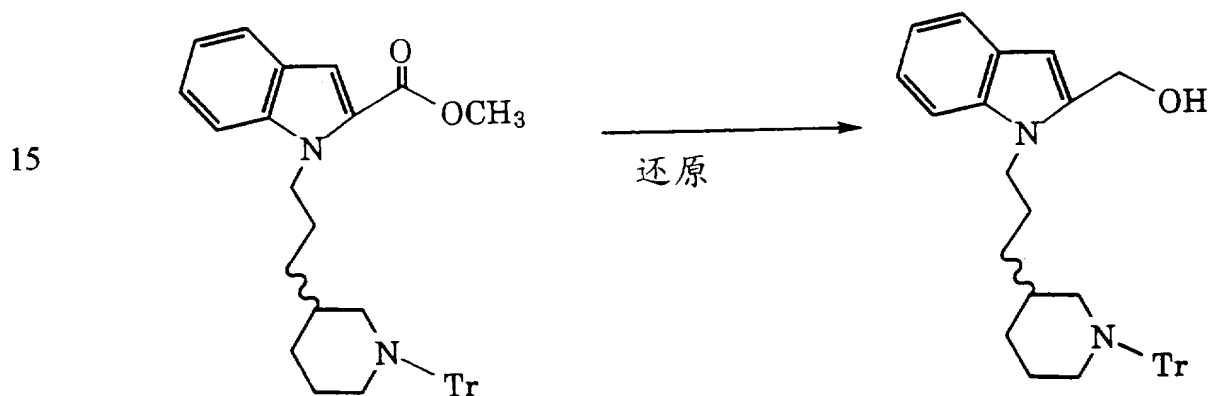
将碘代 3 - (1 - 三苯甲基哌啶 - 3 - 基) 丙烷 (3.11g, 6.28mmol) 溶入 8ml N, N - 二甲基甲酰胺中, 然后加到上面的反应混合物中, 在冰浴中搅拌过夜。反应混合物倾到水中, 过滤收集固体。将固体溶入二氯甲烷中, 用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂, 得 3.38g (> 99 %) 期待的目标产物。分析数据与预期的标题化合物的结构相符。

2-羟甲基-1-[2-(1-三苯甲基哌啶-4-基)乙基]-
1H-吡啶的制备



往反应混合物中小心地加 0.35ml 水, 接着加 0.35ml 5.0N 氢氧化钠水溶液, 然后加 1.0ml 水。滤去固体, 滤液减压浓缩, 除去溶剂。残留物溶入二氯甲烷。含期待的产物的二氯甲烷层用无水硫酸镁干燥, 减压蒸去溶剂后得 3.96g (92.4%) 泡泡糖样标题产物。

2-羟甲基-1-[3-(1-三苯甲基哌啶-3-基)丙基]-
1H-吡啶的制备



往反应混合物中加 0.24ml 水，接着加 0.24ml 0.5N 氢氧化钠，再加 0.72ml 水。残留物溶入二氯甲烷。含期待产物的二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂，得 2.89g (90.1 %) 泡泡糖样标题产物。得到的分析数据与预期的标题化合物的结构相符。

43



15 大约4天。

(54.9 %)。得到的分析数据与预期的标题化合物的结构相符。

20 3-基)丙基]-1H-吡啶的制备

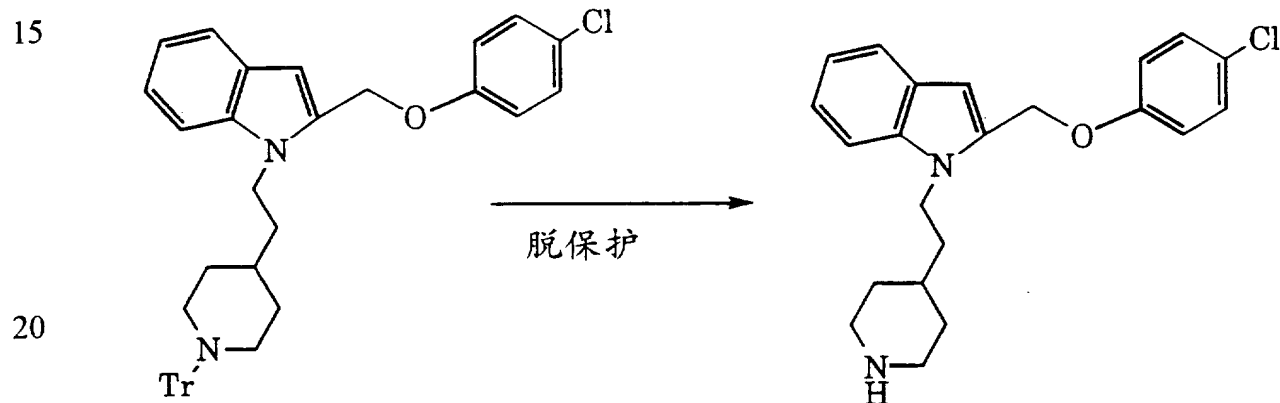


-基)丙基]-1H-吡啶(2.89g, 5.61mmol) 溶入大约 11.2ml N, N

- 二甲基甲酰胺中。生成的溶液然后放到冰浴中，加氢化钠（0.247g，在矿物油中 60 % 的悬浮液，6.18mmol），混合物室温搅拌 60 分钟。往该反应混合物中加 1 - 氯 - 4 - 氟苯（0.658ml, 0.807g, 6.18mmol），混合物室温搅拌过夜。反应混合物加热至 80 °C，保温约 8 小时。反应混合物冷至室温，并于室温搅拌过夜。再加入另外 1/2 当量氢化钠，反应混合物再于室温搅拌过夜。再加入另外 1/2 当量 1 - 氯 - 4 - 氟苯，反应混合物加热至 80 °C。

将反应混合物倾入冰水中，然后在二氯甲烷和饱和食盐水之间分配。水层用二氯甲烷萃取 2 次。合并有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥。期待的产物再用色谱纯化，得 1.0g（29 %）标题产物。得到的分析数据与预期的标题化合物的结构相符。

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [2 - (哌啶 - 4 - 基) 乙基] - 1H - 吡啶 (实施例 137) 的制备



在氩气保护下将 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [2 - (1 - 三苯基甲基哌啶 - 4 - 基) 乙基] - 1H - 吡啶溶于 7.0ml 二氯甲烷。溶液置冰浴中并加甲酸（0.3383g）。反应混合物在冰浴中搅拌大约 5 小时。反应进程用色谱跟踪。

反应混合物在二氯甲烷和 1.0N 氢氧化钠之间分配。水层用二氯甲烷萃取 2 次。合并有机层，用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂，得泡沫状物。期待的产物再用色谱纯化，得 0.1864g（68.7 %）产物。

30 NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

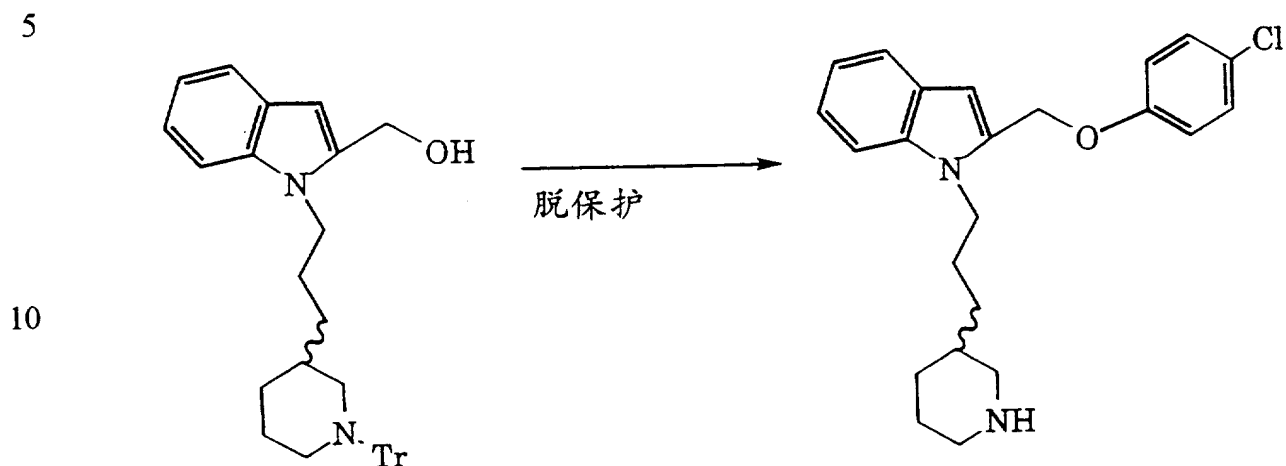
FDMS 368(M⁺)

元素分析 C₂₂H₂₅ClN₂O:

理论值: C, 71.63; H, 6.83; N, 7.59.

实测值: C, 71.66; H, 6.86; N, 7.87.

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙基]
- 1H - 吡啶 (实施例 139) 的制备

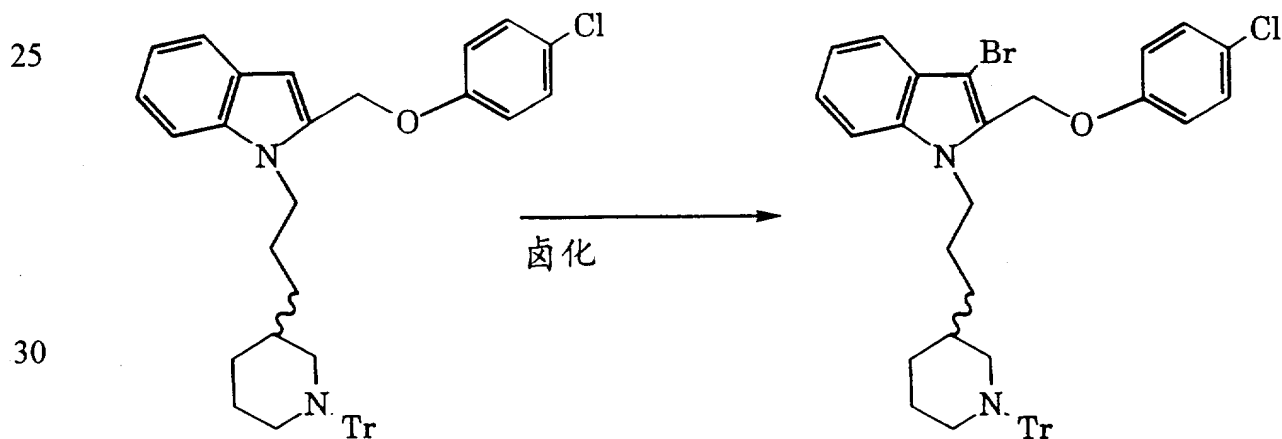


按照制备 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [2 - (哌啶 - 4
15 - 基) 乙基] - 1H - 吡啶的方法制备标题化合物, 只是这里使用等摩尔
2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (1 - 三苯甲基哌啶 - 3
- 基) 丙基] - 1H - 吡啶代替 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [2
- (1 - 三苯甲基哌啶 - 4 - 基) 乙基] - 1H - 吡啶。

NMR 与预期的标题化合物的结构相符。色谱方法证实产物为高纯度
20 的单一化合物。

方法 E

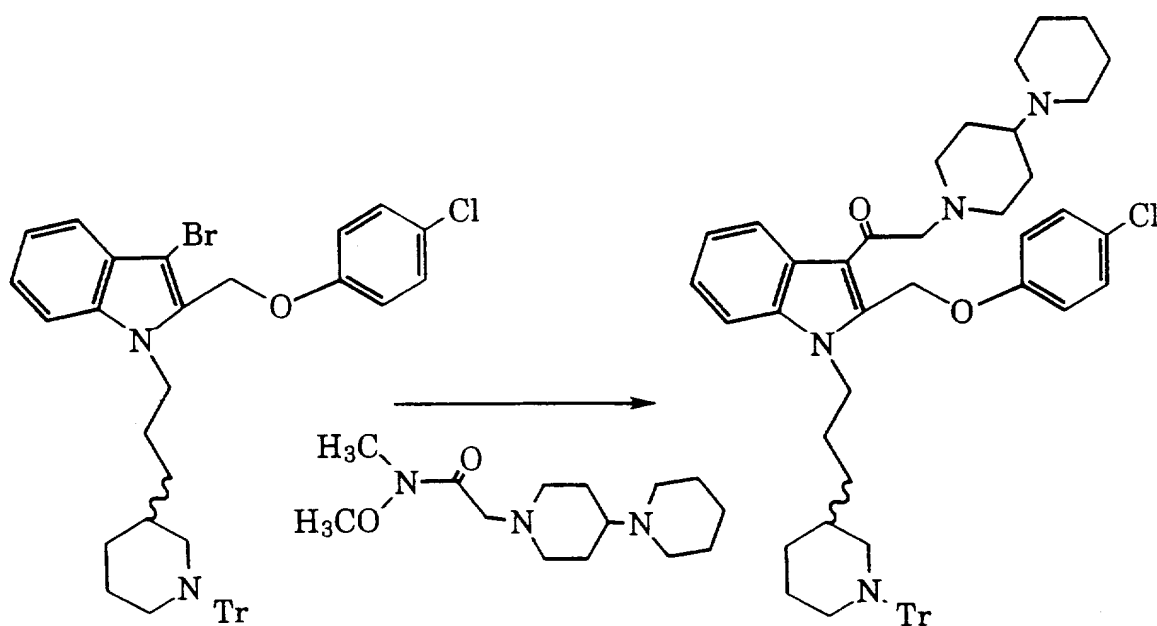
3 - 溴 - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (1 - 三苯甲
基哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 1H - 吡啶的制备



在氩气保护下在圆底烧瓶中将 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (1 - 三苯甲基哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 1H - 吡啶 (0.992g, 1.59mmol) 溶于 4.0ml 无水四氢呋喃中。反应容器放入冰浴中, 缓慢加入 N - 溴代丁二酰亚胺 (0.282g, 1.587mmol, 新重结晶) 与 4.0ml 四氢呋喃的溶液。反应混合物于冰浴中搅拌大约 3 小时。

反应混合物倾入含 2.5g 硫酸钠的水中, 水层用二氯甲烷萃取 2 次。合并有机层, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂, 得 0.26g (23 %) 期待的化合物。蒸去母液中的溶剂, 残留物用乙酸乙酯和己烷重结晶, 又得到 0.65g (58 %) 期待的产物。得到的分析数据与预期的标题化合物的结构相符。

(RS) - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (1 - 三苯甲基哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 3 - [[4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 乙酰基] - 1H - 吡啶的制备

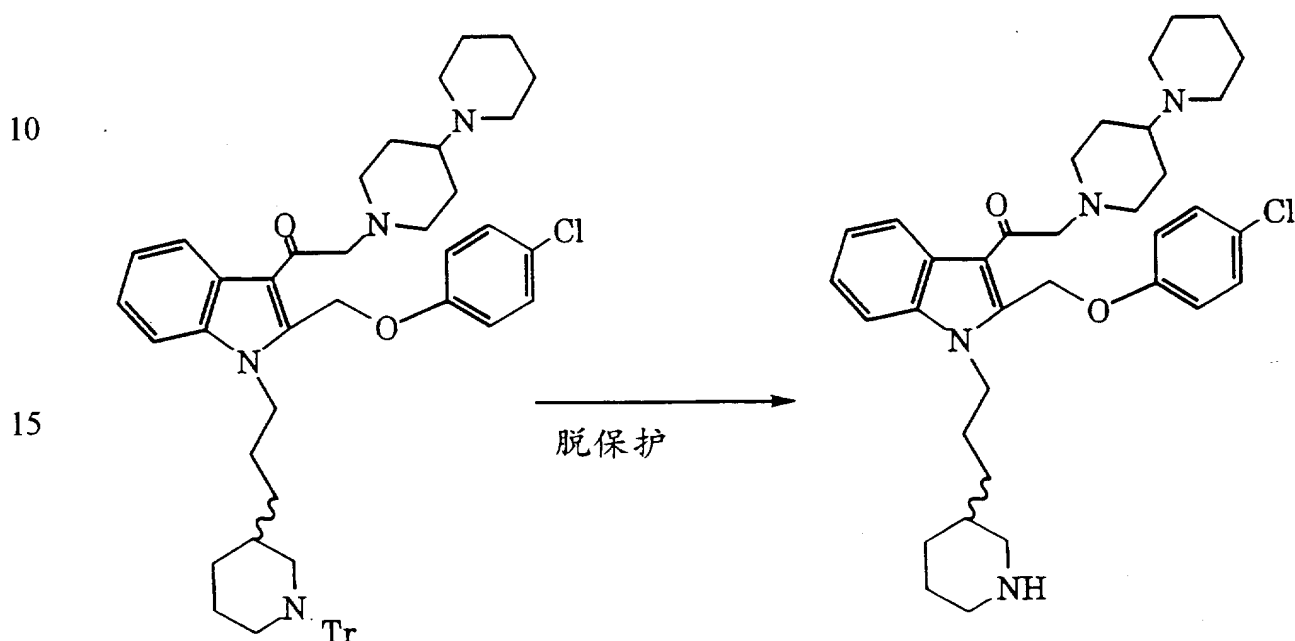


在氩气保护下, 在圆底烧瓶中将 3 - 溴 - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (1 - 三苯甲基哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 1H - 吡啶 (0.225g, 0.319mmol) 溶解在无水四氢呋喃中。将反应容器放到干冰/丙酮浴中。往该溶液中滴加叔丁基锂 (0.64mmol) 溶液。反应混合物在干冰/丙酮浴中搅拌 35 分钟。

往反应混合物中加已经溶解在 2.0ml 四氢呋喃中的 Weinreb 酰胺 N - 甲基 - N - 甲氧基 - [4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 乙酰胺

(0.0903g, 0.335mmol), 在干冰/丙酮浴中冷却。反应混合物搅拌大约 2 小时, 然后倾入饱和氯化铵水溶液中。水层用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的标题产物再用色谱。分析数据与预期的标题化合物的结构相符。

- 5 (RS) - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 3 - [[4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基]乙酰基] - 1H - 吡啶 (实施例 70) 的制备



- 20 在氩气保护下将 (RS) - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (1 - 三苯甲基哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 3 - [[4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基]乙酰基] - 1H - 吡啶 (0.0162g, 0.0194mmol) 溶入 0.2ml 二氯甲烷中。反应容器置入冰浴中, 缓慢加入甲酸 (0.073ml, 0.194mmol)。反应混合物在冰浴上搅拌大约 1 小时。反应进程用薄层
- 25 色谱跟踪。反应混合物然后再室温搅拌 2 小时, 然后再加 5.0 当量甲酸, 室温搅拌。

反应混合物在 1.0N 氢氧化钠和二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷萃取 2 次。合并有机, 无水硫酸钠干燥。蒸发除去溶剂。

NMR 与预期的化合物的结构相符。

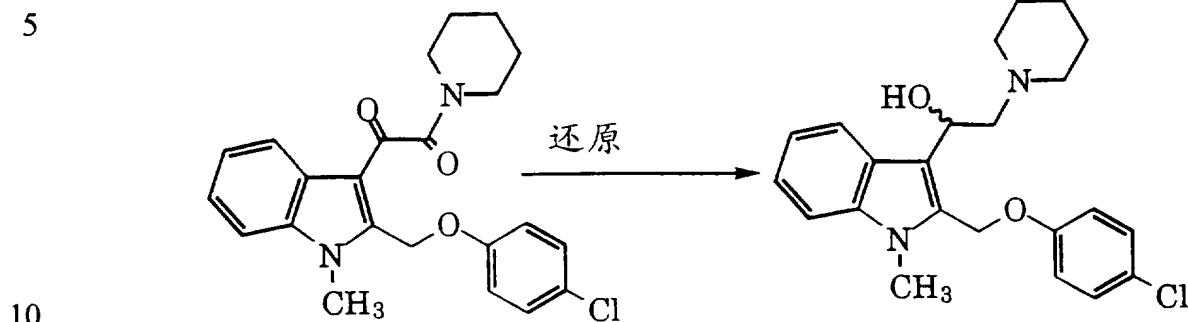
- 30 高分辨质谱(M+1) for $C_{35}H_{48}ClN_4O_2$:

理论值: 591.3476

实测值: 591.3476

方法 F

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - 羟基 - 2 - (哌啶 - 1 - 基) 乙基] - 1H - 吲哚的制备 (实施例 47)



在氩气保护下在圆底烧瓶中将 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - (哌啶 - 1 - 基) - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚 (实施例 100) (0.203g, 0.493mmol) 溶入 2.0ml 无水四氢呋喃。加入
15 氢化锂铝 (3.0ml, 1.0M 的四氢呋喃溶液)。反应混合物加热回流约 4 小时。反应进程用薄层色谱跟踪。

反应混合物冷至室温, 加入 10ml 1:1 四氢呋喃 : 甲醇溶液。往该混合物中加 5ml 饱和 Rochelle's 盐溶液。减压蒸去溶剂。

残留物在二氯甲烷和饱和 Rochelle's 盐溶液之间分配。有机层用水和
20 饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂。

期待的产物再用色谱纯化, 得 0.1112g (56.9 %)。

NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 398(M⁺)

元素分析 C₂₃H₂₇ClN₂O₂:

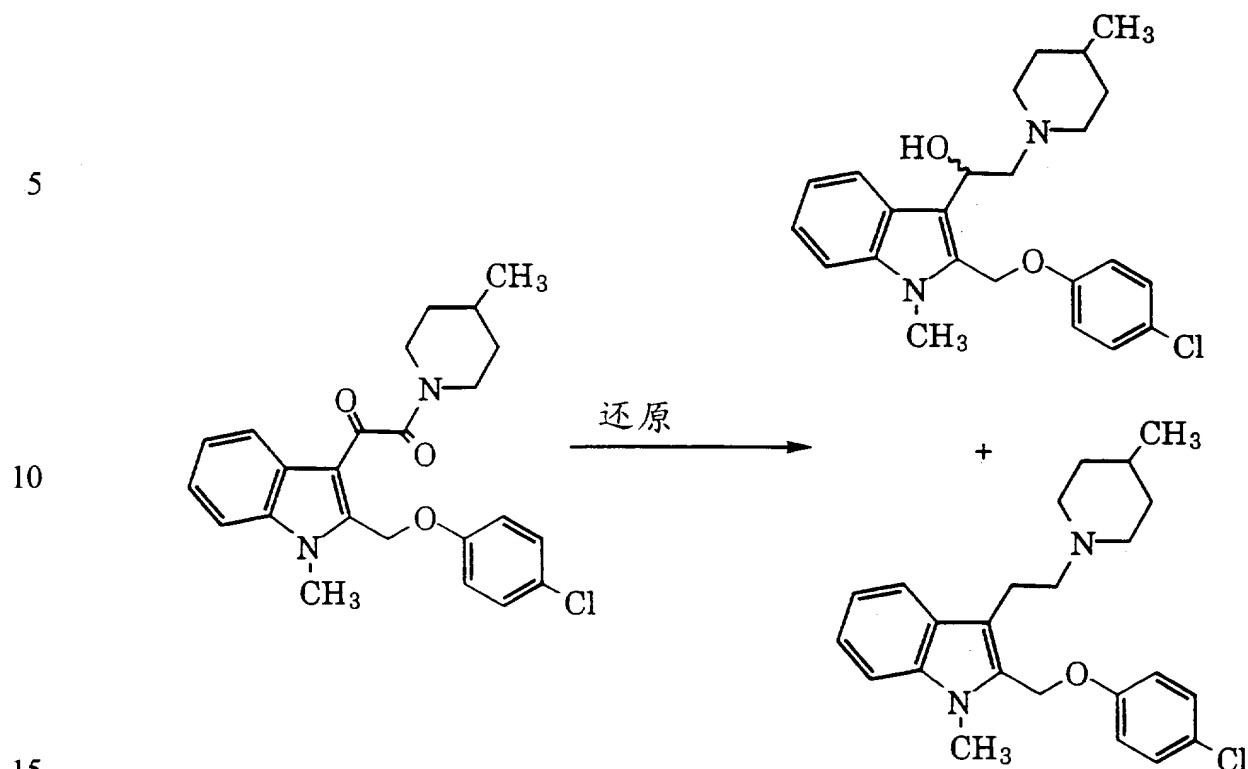
25 理论值: C, 69.25; H, 6.82; N, 7.02.

实测值: C, 69.51; H, 6.86; N, 6.81.

方法 G

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - 羟基 - 2 - (4 - 甲基哌啶 - 1 - 基) 乙基] - 1H - 吲哚 (实施例 48) 和 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - 甲基哌啶 - 1 - 基) 乙基] - 1H - 吲哚 (实施例 33) 的制备

30



在氮气保护下将 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - (哌啶 - 1 - 基) - 1, 2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚 (实施例 100) (0.305g, 0.824mmol) 装入圆底烧瓶中。缓慢往里加入硼烷 - 四氢呋喃络合物 (4.12ml 1.0M 硼烷的 THF 溶液, 4.12mmol), 混合物搅拌大约 30 分钟。用薄层色谱跟踪反应。反应混合物总共搅拌 1 小时, 然后用甲醇淬灭。

往反应混合物中加乙醇, 碳酸钠和氟化铯, 混合物加热回流过夜。反应物混合物在 10 % 碳酸钠二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷萃取 2 次以上。合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的产物再用径向色谱纯化。得到 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - 甲基哌啶 - 1 - 基) 乙基] - 1H - 吲哚 (实施例 33)。NMR 与预期的标题产物的结构相符。

FDMS 396(M⁺)

30 • 元素分析 C₂₄H₂₉ClN₂O :

理论值: C, 72.62; H, 7.36; N, 7.06.

实测值: C, 72.40; H, 7.35; N, 7.25.

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - 羟基 - 2 - (4 - 甲基哌啶 - 1 - 基) 乙基] - 1H - 吡啶 (实施例 48)

NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 412(M⁺)

5 元素分析 C₂₄H₂₉ClN₂O₂:

理论值: C, 69.80; H, 7.08; N, 6.78.

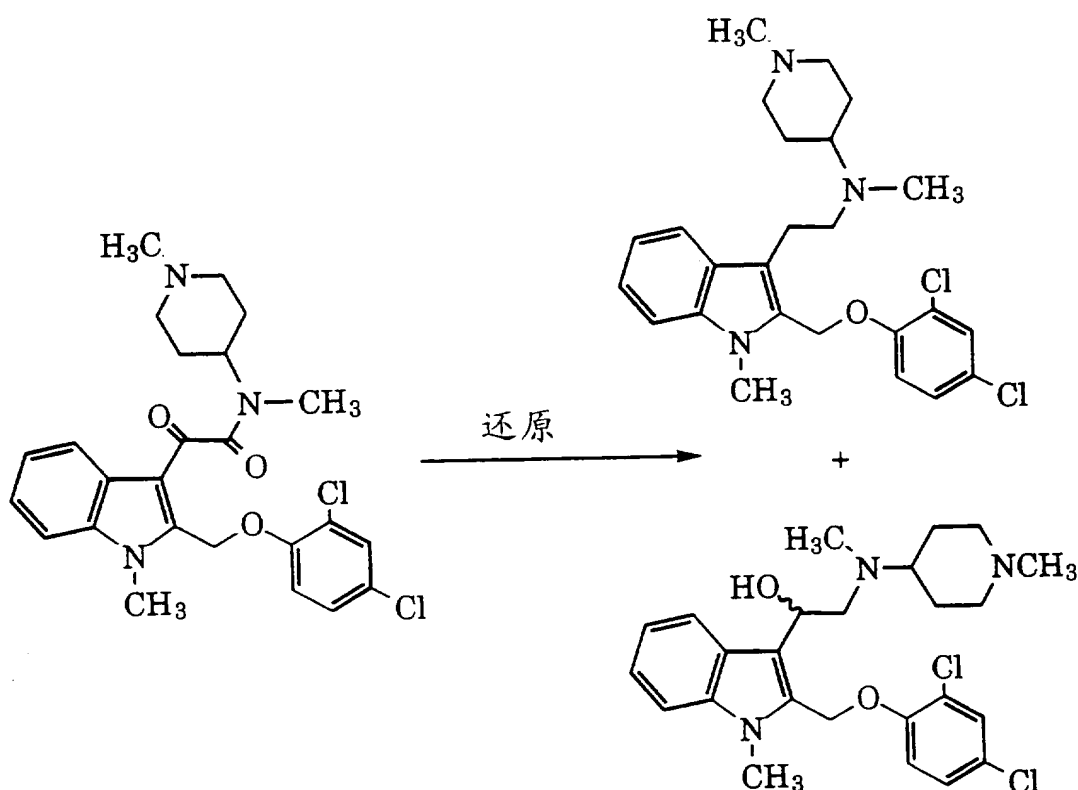
实测值: C, 70.02; H, 7.13; N, 7.00.

2 - [(2, 4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - 羟基 - 2 - [N - 甲基 - N - (1 - 甲基哌啶 - 4 - 基) 氨基] 乙基] - 1H - 吡啶 (实施例 54) 和 2 - [(2, 4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 甲基 - N - (1 - 甲基哌啶 - 4 - 基) 氨基] 乙基] - 1H - 吡啶 (实施例 38)

15

20

25



30 在氮气保护下将 2 - [(2, 4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 甲基 - N - (1 - 甲基哌啶 - 4 - 基) 氨基] - 1, 2 - 乙二酰基] - 1H - 吡啶 (0.3349g, 0.686mmol) 放入圆底烧瓶, 然后将该圆底烧瓶放入冰浴中。缓慢加入硼烷 - 四氢呋喃络合物 (4.11ml, 1.0M

硼烷的四氢呋喃溶液, 4.11mmol), 移去冰浴。用薄层色谱跟踪反应进程。反应混合物搅拌大约 1 小时, 然后加入 0.33ml 1:1 四氢呋喃: 甲醇溶液。加氢氧化钠 (1.74ml 5.0N 溶液), 混合物加热回流过夜。

- 5 水层用四氢呋喃萃取 2 次以上。合并有机层, 用饱和食盐水洗 2 次, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的产物再用径向色谱纯化。得到 2 - [(2, 4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 甲基 - N - (1 - 甲基哌啶 - 4 - 基) 氨基] 乙基] - 1H - 吡啶 (实施例 38) 。

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

10 FDMS 459(M⁺)

元素分析 C₂₅H₃₁Cl₂N₃O:

理论值: C, 65.21; H, 6.79; N, 9.13.

实测值: C, 65.07; H, 6.85; N, 9.06.

- 15 得 2 - [(2, 4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - 羟基 - 2 - [N - 甲基 - N - (1 - 甲基哌啶 - 4 - 基) 氨基] 乙基] - 1H - 吡啶 (实施例 54)

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

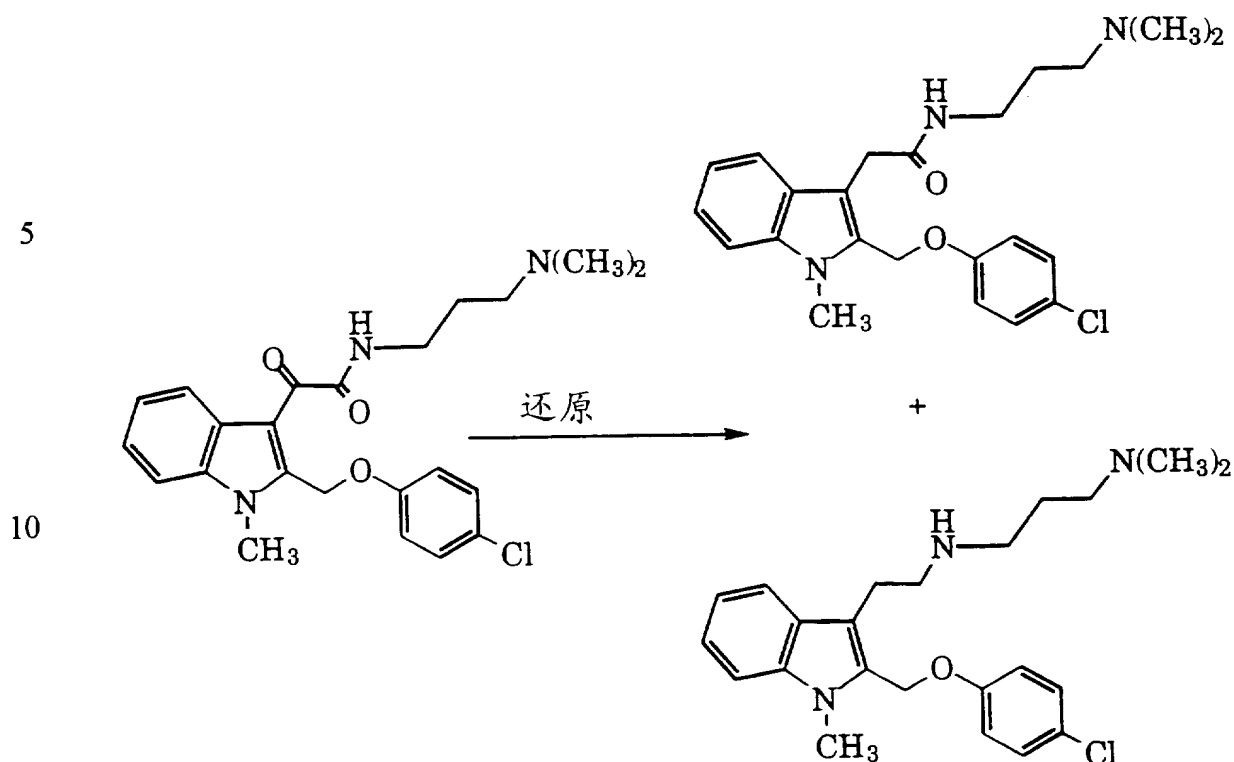
FDMS 475(M⁺)

元素分析 C₂₅H₃₁Cl₂N₃O₂:

- 20 理论值: C, 63.02; H, 6.55; N, 8.82.

实测值: C, 63.43; H, 6.88; N, 8.92.

- 25 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [(3 - 二甲氨基丙基) 氨基] 乙基] - 1H - 吡啶 (实施例 30) 和 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[3 - (二甲氨基) 丙基氨基] 羰基] 甲基] - 1H - 吡啶 (实施例 76) 的制备



15 在氮气保护下往圆底烧瓶的 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [3 - (二甲氨基) 丙氨基] - 1, 2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚 (0.529g, 1.24mmol) 中加硼烷 - 四氢呋喃 (7.42ml, 1.0M THF 溶液, 7.42mmol)。反应混合物室温搅拌大约 1 小时。用薄层色谱

20 跟踪反应进程。加 1:1 四氢呋喃 : 甲醇溶液终止反应。

蒸去溶剂, 残留物溶入乙醇 (8ml)、碳酸钠 (2.62g, 24.72mmol) 和氟化铯 (2.88g, 18.94mmol) 的混合物中。反应混合物加热回流, 并保持回流温度过夜。

25 反应混合物在二氯甲烷和 10 % 硫酸氢钠溶液之间分配。水层用二氯甲烷溶液萃取 2 次。合并有机层, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的产物再用色谱纯化。

得 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [(3 - 二甲氨基丙基) 氨基] 乙基] - 1H - 吲哚 (实施例 30), NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

30 FDMS 399(M⁺)

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}$:

理论值: C, 69.07; H, 7.56; N, 10.51.

实测值: C, 69.23; H, 7.79; N, 10.52.

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[[3 - (二甲氨基) 丙基氨基] 羰基] 甲基] - 1H - 吲哚 (实施例 76), NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

5 FDMS-413(M+)

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$:

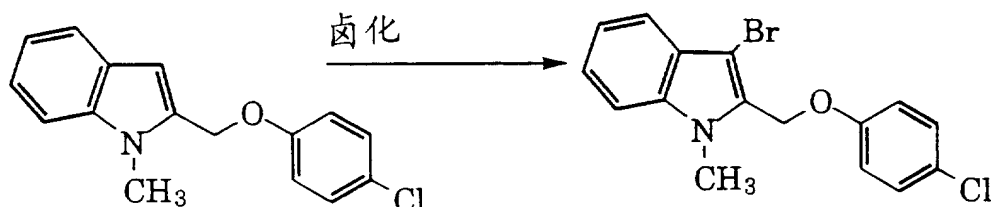
理论值: C, 66.74; H, 6.82; N, 10.15.

实测值: C, 66.89; H, 6.96; N, 10.11.

方法 H

10 3 - 溴 - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 1H - 吲哚的制备

15



20

在氩气保护下往圆底烧瓶中将 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 1H - 吲哚 (5.0g, 18.40mmol) 溶于 46ml 四氢呋喃。往该溶液中加入 N - 溴代丁二酰亚胺 (3.28g, 18.4mmol, 新重结晶) 与 46ml 四氢呋喃的溶液。反应混合物在冰浴上搅拌大约 3.5 小时, 然后将反应混合物倾入约 500ml 含有 5.0g 硫酸钠的水中。

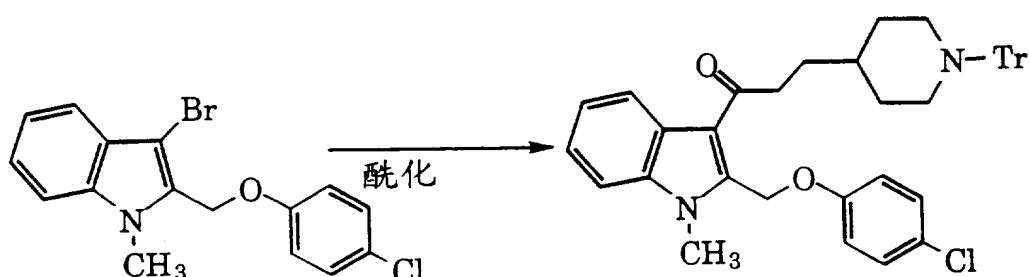
水层用二氯甲烷萃取 2 次。合并有机层, 先用饱和碳酸氢钠溶液洗, 后用饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂。

25

期待的产物用乙酸乙酯重结晶。产量: 5.36g (83.1 %)。得到的分析数据与预期的标题化合物的结果相符。

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[2 - (1 - 三苯甲基哌啶 - 4 - 基) 乙基]羰基] - 1H - 吲哚的制备

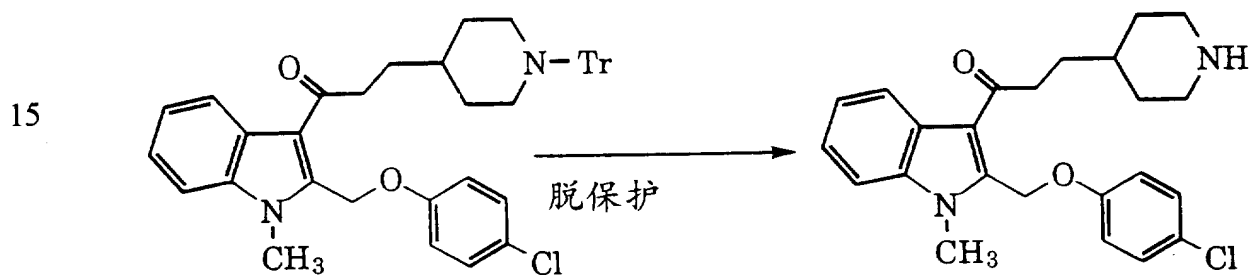
30



在氩气保护下，在圆底烧瓶中将 3 - 溴 - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 1H - 吲哚 (0.500g, 1.426mmol) 溶于 3.0ml 四氢呋喃。反应容器放在干冰/丙酮浴中。往该溶液中加入叔丁基锂 (1.68ml, 2.85mmol) 和 Weinreb 酰胺, N - 甲基 - N - 甲氧基 - [2 - (1 - 三苯甲基哌啶 - 4 - 基) 乙基] 乙酰胺 (0.631g, 1.426mmol) 的溶液。得到的混合物在干冰/丙酮浴上搅拌大约 30 分钟, 然后在甲醇/干冰浴上搅拌 30 分钟。用薄层色谱跟踪反应进程。

反应混合物倾到饱和氯化铵溶液中。水层用二氯甲烷萃取 2 次, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的标题产物再用色谱纯化, 然后乙酸乙酯重结晶。得到的分析数据与预期的标题化合物的结构相符。

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[2 - (哌啶 - 4 - 基) 乙基]羰基] - 1H - 吲哚的制备 (实施例 67)



20 在氩气保护下, 将 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[2 - (1 - 三苯甲基哌啶 - 4 - 基) 乙基]羰基] - 1H - 吲哚 (0.2723g, 0.417mmol) 溶在 2.1ml 二氯甲烷中。往该溶液中加入甲酸 (0.079ml, 0.096g, 2.084mmol), 混合物室温搅拌大约 2.5 小时。反应进程用薄层色谱跟踪。

25 反应混合物在二氯甲烷和 1.0N 氢氧化钠之间分配。水层用二氯甲烷萃取次。合并有机层, 无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 得到期待的标题产物。

NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 411(M⁺)

元素分析 C₂₄H₂₇ClN₂O₂:

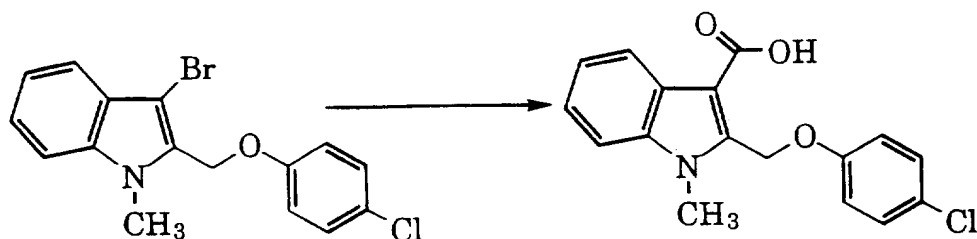
30 理论值: C, 70.15; H, 6.62; N, 6.82.

实测值: C, 69.87; H, 6.54; N, 6.79.

方法 I

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - 羧基 - 1H - 吲哚的制备

5



10

在氩气保护下将 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - 羧基 - 1H - 吲哚 (0.500g, 1.426mmol) 溶于 14.3ml 无水四氢呋喃中。反应容器置干冰/丙酮浴中。往该溶液中滴加叔丁基锂 (1.72ml, 1.7M 的戊烷溶液, 2.92mmol)。得到的混合物于干冰/丙酮浴上搅拌大约 15 分钟。往反应混合物中通大约 10 分钟二氧化碳, 反应混合物再搅拌 10 分钟。反应容器放在甲醇/干冰浴中, 再往反应混合物中通大约 10 分钟二氧化碳。

15

反应物混合物升温至室温, 然后倾到 100ml 加了大约 50g 干冰的 1.0N 盐酸中。得到的混合物搅拌大约 30 分钟。过滤收集固体。期待的产物用二氯甲烷研磨。

20

产量: 0.37g (82 %)

元素分析 $C_{17}H_{14}ClNO_3$:

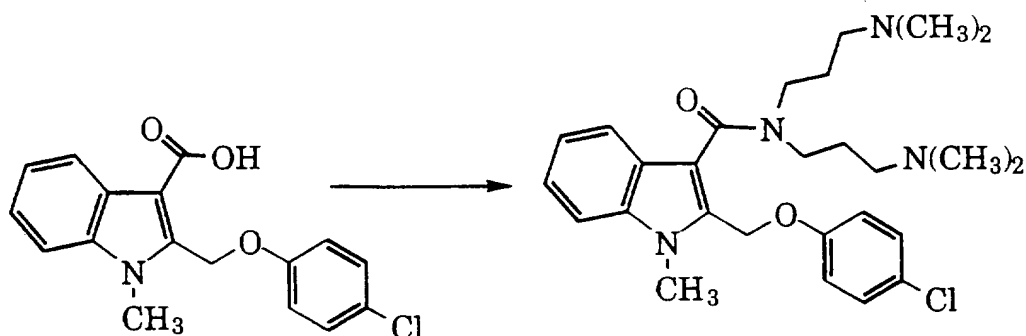
理论值: C, 64.67; H, 4.47; N, 4.44.

实测值: C, 64.84; H, 4.60; N, 4.54.

25

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[N, N - 双 (3 - 二甲氨基丙基) 氨基] 羰基] - 1H - 吲哚的制备 (实施例 58)

30



在氩气保护下将 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - 羧基 - 1H - 吲哚 (0.100g, 0.317mmol) 溶在 3.2ml N, N - 二甲基甲酰胺中。往该溶液中加入 N, N - 双 (3 - 二甲氨基丙基) 胺 (0.074ml, 0.0623g, 0.332mmol), 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.091g, 0.475mmol) 和羟苯苯并三唑 (0.0642g, 0.475mmol)。得到的混合物加热 6 小时, 然后室温搅拌过夜。反应进程用薄层色谱跟踪。

反应混合物在二氯甲烷和水之间分配。水层用二氯甲烷萃取 2 次。合并有机层, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的产物再用径向色谱纯化。

NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 483(M-1)

FABMS 485(M+1)

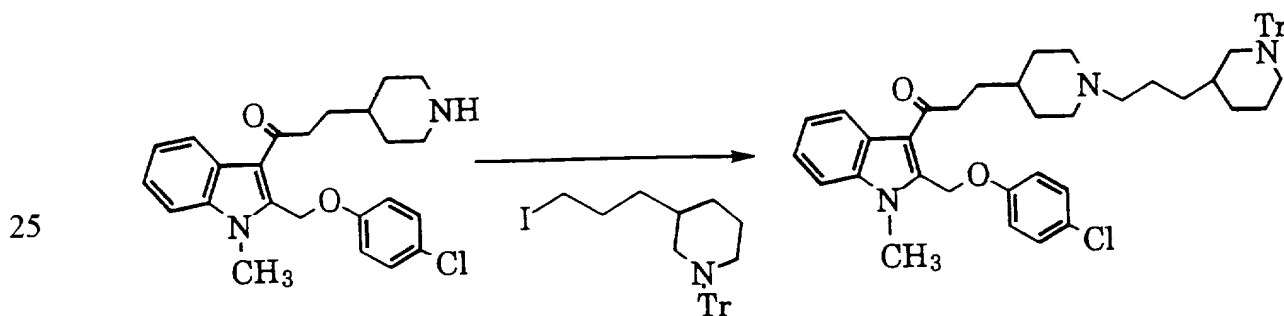
元素分析 $C_{27}H_{37}ClN_4O_2$:

理论值: C, 66.86; H, 7.69; N, 11.55.

实测值: C, 66.91; H, 7.54; N, 11.69.

方法 J

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[2 - [1 - [3 - (1 - 三苯甲基哌啶 - 3 - 基) 丙基]哌啶 - 4 - 基]]乙基]羧基] - 1H - 吲哚的制备 (实施例 69B)



在氩气保护下将 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[(哌啶 - 4 - 基) 乙基] 羧基] - 1H - 吲哚 (0.091g, 0.222mmol)、碘代 3 - (1 - 三苯甲基哌啶 - 3 - 基) 丙烷 (0.110g, 0.2224mmol), 碳酸钾 (0.0450g, 0.3255mmol) 及 1ml 无水 N, N - 二甲基甲酰胺装入 10ml 圆底烧瓶中。混合物搅拌过夜, 然后倾入冰水中。过滤收集固体并用冷

水洗。将固体溶入二氯甲烷中，用无水硫酸钠干燥，减压蒸去溶剂。期待的产物再用色谱纯化。产量：0.1166g（67.3%）。

FDMS 779(M+2)

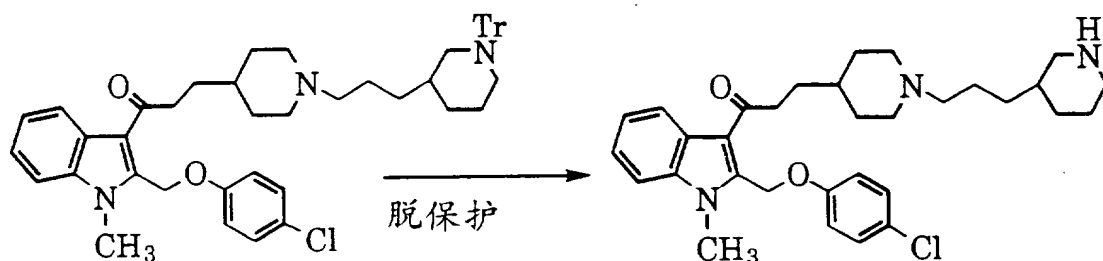
元素分析 $C_{51}H_{56}ClN_3O_2$ ：

5 理论值：C, 78.69; H, 7.25; N, 5.40.

实测值：C, 78.92; H, 7.41; N, 5.27.

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[2 - [1 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙基]哌啶 - 4 - 基]]乙基]羰基] - 1H - 吡啶的制备 (实施例 69C)

10



15

在氮气保护下，在圆底烧瓶中将 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[2 - [1 - [3 - (1 - 三苯甲基哌啶 - 3 - 基) 丙基]哌啶 - 4 - 基]]乙基]羰基] - 1H - 吡啶 (0.1006g, 0.1292mmol) 溶在 0.6ml 二氯甲烷中。往该溶液中加入甲酸 (0.0244ml, 0.0297g, 0.646mmol)。得到的混合物室温避光搅拌数小时。反应进程用薄层色谱跟踪。

20

反应混合物在二氯甲烷和 1.0N 氢氧化钠之间分配。水层用二氯甲烷萃取 2 次。合并有机层，用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的标题产物再用径向色谱纯化。

NMR ($CDCl_3$) 与预期的标题产物的结构相符。

25 FDMS 536(M+1)

元素分析 $C_{32}H_{42}ClN_3O_2$ ：

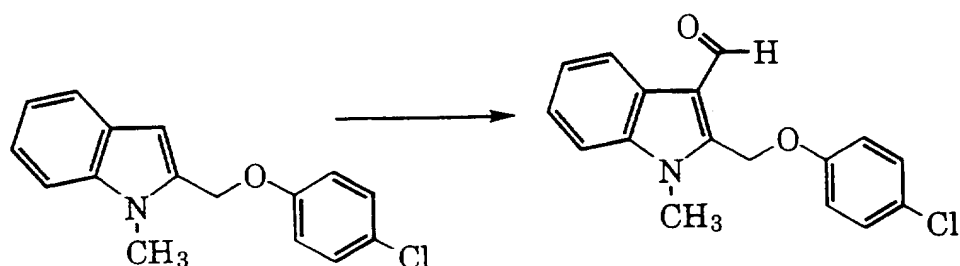
理论值：C, 71.69; H, 7.90; N, 7.84.

实测值：C, 71.45; H, 7.85; N, 7.61.

方法 K

30 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - 甲酰基 - 1H - 吡啶的制备 (实施例 236)

5



在氮气保护下，将 0.63ml 无水 N, N - 二甲基甲酰胺装入圆底烧瓶中。反应容器放到 - 20 °C 的外浴中，然后小心地加三氯氧磷 (0.187ml, 0.310g, 2.02mmol)。反应混合物在冰浴上搅拌大约 20 分钟，然后加
10 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 1H - 吲哚 (0.50g, 1.84mmol) 与 3.4ml N, N - 二甲基甲酰胺的溶液。得到的混合物室温搅拌大约 90 分钟。反应混合物在油浴上加热至 55 °C 并在该温度下保温大约 1 小时。使反应混合物冷至室温，然后倾到水中。加氢氧化钠 (10ml, 5.0N 溶液) 并加热回流。反应混合物放冷，过滤收集固体。

15 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 299(M⁺)

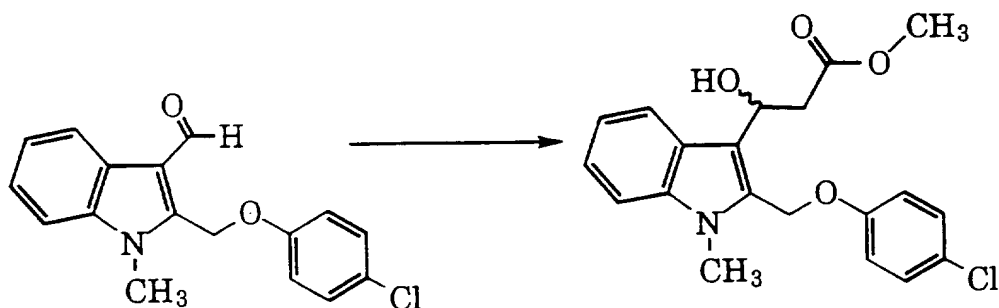
元素分析 C₁₇H₁₄ClNO₂:

理论值: C, 68.12; H, 4.71; N, 4.67.

实测值: C, 67.90; H, 4.66; N, 4.76.

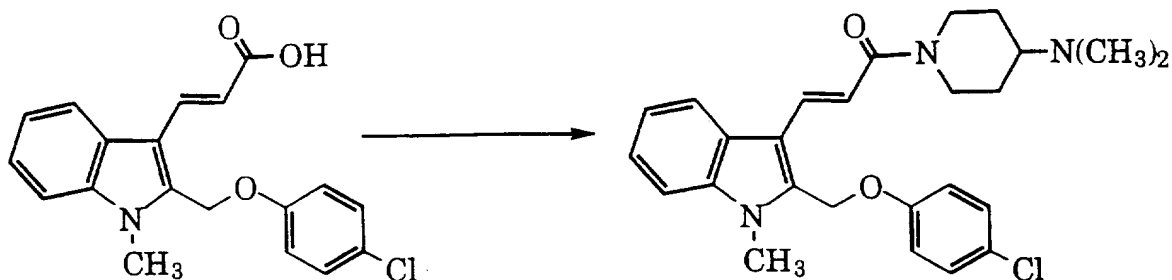
20 2 - [(2, 4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - 羟基 - 2 - (甲氧羰基) 乙基] - 1H - 吲哚的制备 (实施例 55)

25



在氮气保护下将 6.7ml 无水四氢呋喃装入圆底烧瓶。往瓶中加入二异丙胺 (0.196ml, 0.1417g, 1.401mmol)，反应容器放入冰浴。往该混合物中缓慢加正丁基锂 (0.88ml, 1.6M 的己烷溶液, 1.401mmol)，反应混合物在冰浴中搅拌大约 15 分钟。反应混合物置于干冰/丙酮浴中，加
30

5



10

在氮气保护下将二甲氨基哌啶溶入 3.0ml 二氯甲烷中。往该溶液中加入 3 - {2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 1H - 吲哚 - 3 - 基} 丙 - 2 - 烯酸 (0.050g, 0.146mmol) 和 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.0356g, 0.278mmol)。混合物室温搅拌过夜。

15

反应混合物在饱和碳酸氢钠溶液和二氯甲烷溶液之间分配。水层用 1.0 N 氢氧化钠碱化, 用二氯甲烷萃取 2 次。合并有机层, 用 1.0 N 盐酸洗, 然后用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的目标产物再用径向色谱纯化。

NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

高分辨质谱 for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2$:

理论值: 452.2105

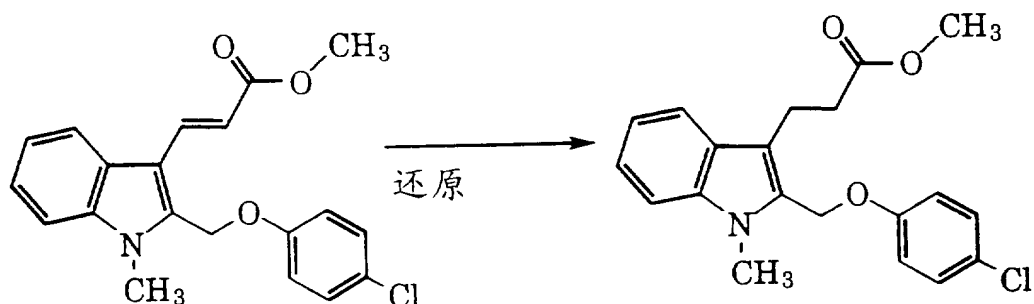
实测值: 452.2099

20

方法 L

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (甲氧羰基) 乙基] - 1H - 吲哚的制备

25

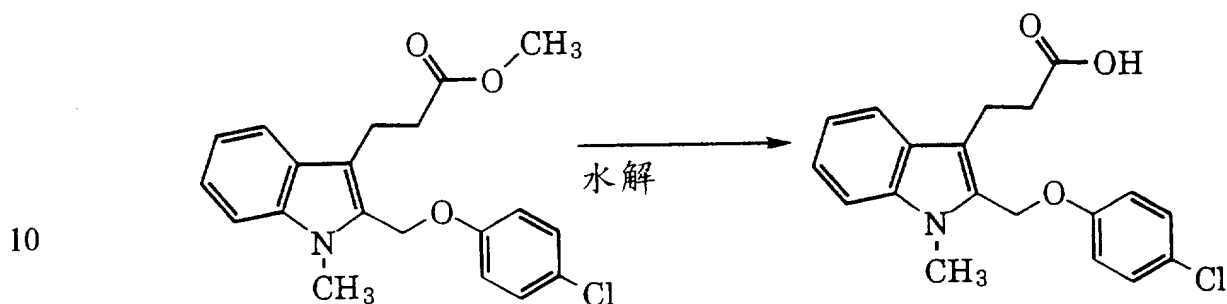


30

在圆底烧瓶中装入 10 % 活性钯/碳 (0.150g), 20ml N,N - 二甲基甲酰胺和 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (甲氧羰基) 乙基] - 1H - 吲哚 (1.44g, 4.22mmol)。反应容器在氢气

下放置 2 小时后。反应混合物通过 CELITE™ 层，然后在水和二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷萃取 2 次。合并有机层，用水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的产物再用色谱纯化。

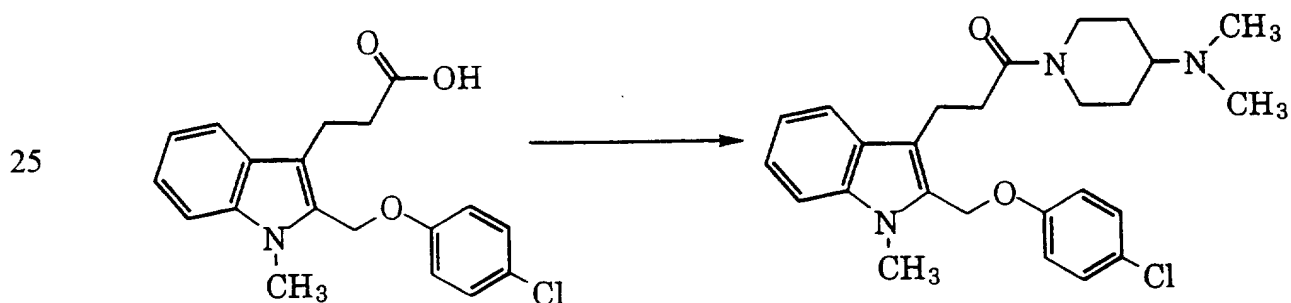
5 3 - {2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 1H - 吲哚 - 3 - 基}丙酸的制备



在氮气保护下，在圆底烧瓶中将 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (甲氧羰基) 乙基] - 1H - 吲哚 (0.275g, 15 0.771mmol) 溶入 8ml 无水四氢呋喃中。往该溶液中加入 4.0ml 2.0N 氢氧化锂溶液。反应混合物室温搅拌过夜。反应进程用薄层色谱跟踪。

减压蒸去溶剂，残留物在二氯甲烷和 5 % 柠檬酸之间分配。水层用二氯甲烷萃取 2 次。合并有机层，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂，得期待的标题产物。产量： 0.2984g (>99 %)。

20 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [[4 - (二甲氨基) 哌啶 - 1 - 基] 羰基] 乙基] - 1H - 吲哚的制备 (实施例 43)



在氮气保护下将 3 - {2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 1H - 吲哚 - 3 - 基}丙酸 (0.286g, 0.832mmol) 溶在 6ml 无水四氢呋喃 30 中。往该溶液中加入 1, 1' - 羰二咪唑 (0.141g, 0.874mmol)，混合物室温搅拌大约 2 小时。反应混合物进程用薄层色谱跟踪。反应混合物加热至

65 °C, 并在 65 °C 保温 35 分钟。往该反应混合物中加二甲氨基哌啶 (0.11g, 0.874mmol) 与大约 3.6ml 四氢呋喃的溶液。该混合物搅拌过夜。

反应混合物加热至 60 °C, 并在 60 °C 保温大约 30 分钟。减压蒸去溶剂, 残留物在二氯甲烷和水之间分配。水层再用二氯甲烷萃取。合并有机层, 用水洗 2 次。饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的标题产物用色谱再纯化。

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 453(M⁺)

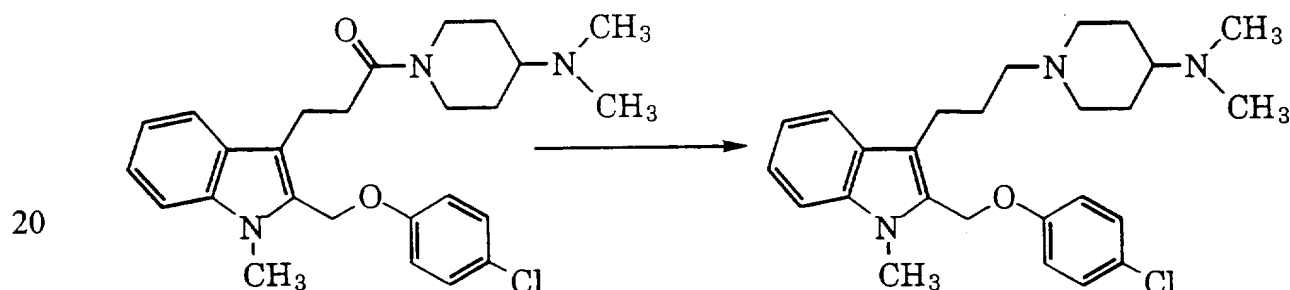
10 元素分析 C₂₆H₃₂ClN₃O₂:

理论值: C, 68.78; H, 7.10; N, 9.26.

实测值: C, 68.74; H, 7.04; N, 9.38.

方法 M

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(3 - [4 - (N, N - 二甲氨基) 哌啶 - 1 - 基] 丙基) - 1H - 吲哚的制备 (实施例 41)



在氮气保护下, 将 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [[4 - (二甲氨基) 哌啶 - 1 - 基] 羰基] 乙基] - 1H - 吲哚 (0.194g, 0.428mmol) 装入圆底烧瓶。烧瓶置冰浴中, 加入甲硼烷 - 四氢呋喃络合物 (1.71ml, 1.0M 的 THF 溶液, 1.71mmol)。反应混合物移出冰浴, 室温搅拌大约 90 分钟。反应进程用薄层色谱跟踪。加 1 : 1 四氢呋喃 : 甲醇溶液 (共 0.20ml), 接着加 2.0ml 5.0N 氢氧化钠。

得到的混合物回流过夜。蒸去溶剂, 残留物在水和二氯甲烷之间分配。有机层用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 440(M+1)

元素分析 $C_{26}H_{34}ClN_3O$:

理论值: C, 70.97; H, 7.79; N, 9.55.

实测值: C, 70.73; H, 7.65; N, 9.44.

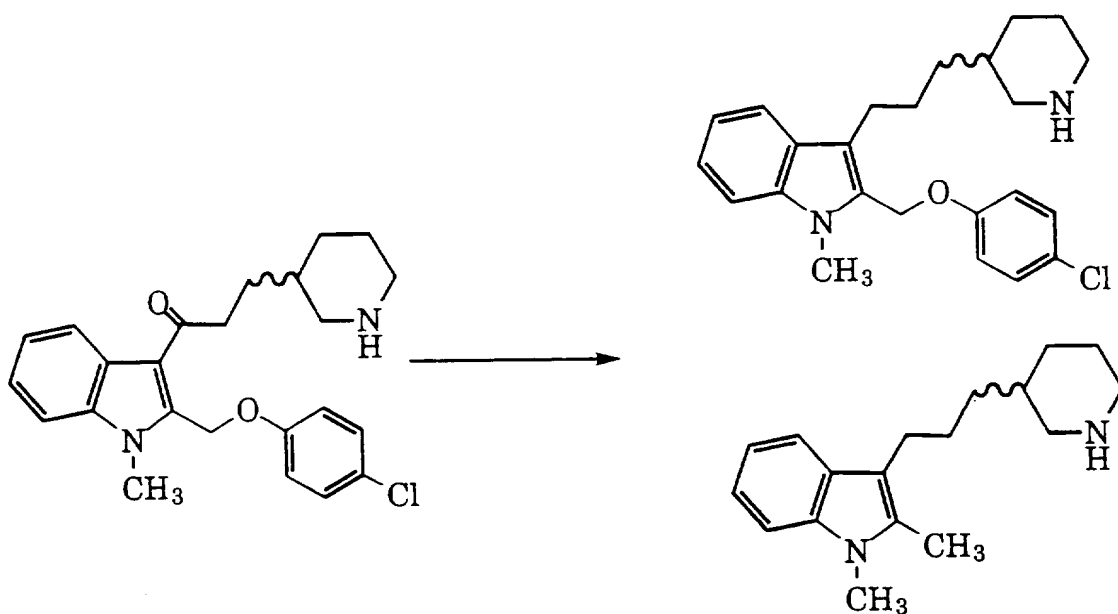
5

方法 N

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 1H - 吡啶 (实施例 42) 和 1, 2 - 二甲基 - 3 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 1H - 吡啶 (实施例 237) 的制备

10

15



20

在氮气保护下, 将 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙酰基] - 1H - 吡啶 (0.0737g, 0.1793mmol) 溶在 1.8ml 二氧六环中, 加入甲硼烷 - 二甲硫醚络合物 (0.108ml, 1.07mmol)。混合物室温搅拌过夜。反应进程用薄层色谱跟踪。加 1:1 四氢呋喃: 水混合溶剂 (0.3ml) 及 1.5ml 5.0N 氢氧化钠。反应混合物加热至 85 °C 并在 85 °C 保温过夜, 然后快速升至 225 °C。

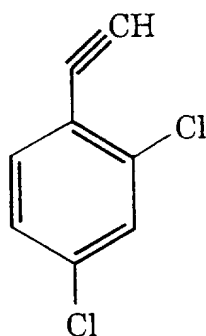
25

减压蒸去溶剂, 残留物在二氯甲烷和 1.0N 氢氧化钠之间分配。有机层用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的标题产物再用色谱纯化。得到的分析数据与预期的标题化合物的结构相称 (见后面的实施例 42 和 237)。

30

2, 4 - 二氯 - 1 - 乙炔基苯的制备

5



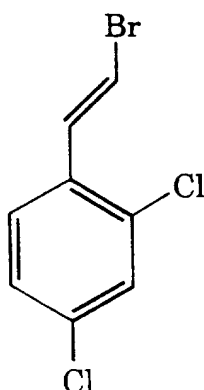
在氮气保护下，在 500ml 圆底烧瓶中将 2, 4 - 二氯碘苯 (3ml, 22.1mmol)、三乙胺 (6.16ml, 44.2mmol)和(三甲基硅基)乙炔 (3.21ml, 22.1mmol)与乙腈 (6.16ml, 44.2mmol)混合。往混合物中通 10 分钟氮气。往该混合物中加氯化双(三苯基膦)钯(II) (775mg, 1.10mmol)和碘化亚酮 (105mg, 0.552mmol)，混合物回流 4 小时。反应进程用薄层色谱跟踪。反应混合物冷至环境温度，蒸发，得到油状产物。

残留物溶入甲醇 (50ml) 和四氢呋喃 (150ml)，加固体碳酸钾 (30.54g, 0.221mol)。混合物在环境温度搅拌 19 小时。反应进程用薄层色谱跟踪。反应混合物在 1M 碳酸钾和乙酸乙酯之间分配。水层用乙酸乙酯反萃取 2 次。合并有机层，用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂，得 2.6g 期待的标题产物。

NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

20 2, 4 - 二氯 - 1 - (2 - 溴乙烯 - 1 - 基) 苯的制备

25



在氮气保护下，在 100ml 圆底烧瓶中将甲硼烷四氢呋喃络合物 (1M 的四氢呋喃溶液, 4.8ml, 4.82mmol)冷至 0℃。往该络合物中滴加 2 - 甲基丙 - 2 - 烯 (1.02ml, 9.65mmol)，混合物缓慢升温至环境温度，并在环境温度下搅拌 1 小时。反应混合物用六甲基磷酰胺 (5ml)、四

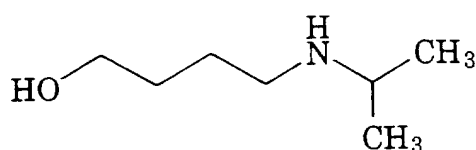
氢吡喃 (5ml)、溴化铜 (2.15g, 9.65mmol) 和乙酸铜 (3.85g, 19.3mmol) 稀释, 接着加水 (86 μ l, 4.82mol)。得到的混合物于环境温度搅拌 6 小时。反应进程用薄层色谱跟踪。反应混合物用饱和食盐水稀释, 用乙醚萃取 2 次。合并有机层, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。

5 残留物再用液相色谱纯化。产量: 426mg。

NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

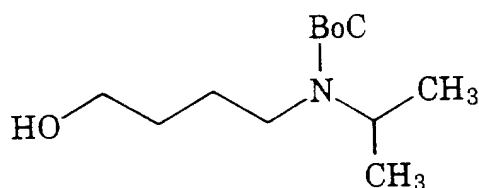
4 - 羟基 - N - 异丙基丁胺的制备

10



往 4 - 氨基丁醇 (2.0mg, 22.4mmol) 与 110ml 二氯乙烷的溶液中加入丙酮 (3.3ml, 44.8mmol)、乙酸 (5 当量) 和乙酰氧基硼氢化钠 (11.9g, 56.09mmol)。该浑浊的混合物在环境温度下搅拌大约 18 小时。用饱和碳酸氢钠溶液终止反应。加氢氧化钠 (1M) 调 pH 至大约 10。水层用异丙醇和二氯甲烷 (1:3) 的混合物萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩。期待的中间体用球至球蒸馏纯化, 得到 1.4g 清亮的油。的话, 用 3:1 甲苯: 丁醇萃取水层, 可以回收产物。

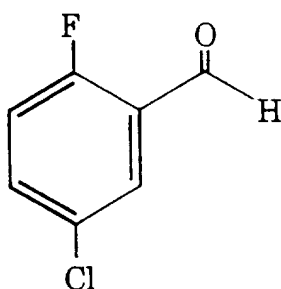
20 N - (叔丁氧羰基) - 4 - 羟基 - N - 异丙基丁胺的制备



25

4 - 羟基 - N - 异丙基丁胺 (3.0g, 22.8mmol) 与二氧六环: 水: 1N 氢氧化钠 (91ml: 28ml: 28ml) 的混合溶剂配成的溶液与二 (叔丁氧羰基) 乙醚 (4.98g, 22.8mmol) 反应。浑浊的反应混合物搅拌 5 小时。反应混合物用二氯甲烷萃取。有机相干燥, 过滤、浓缩。期待的标题产物再用高效液相色谱纯化, 得 2.6g (49%) 无色油状物。

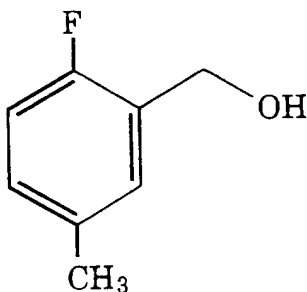
2 - 氟 - 5 - 氯苯甲醛的制备



5

在二异丙胺 (5.79ml, 41.3mmol) 与 5ml 四氢呋喃中混合制备二异丙氨基锂。将混合物冷至 -78°C ，用正丁基锂处理时保持温度不升至超出 64°C 。悬浮液搅拌 45 分钟后，加入剩余的四氢呋喃 (70ml)，然后滴加 4 - 氯氟苯 (4.0ml, 37.6mmol)。45 分钟后，滴加 N, N - 二甲基甲酰胺。反应混合物再搅拌 10 分钟，然后用乙酸 (6ml) 终止反应，再加水 (100ml)。将冷混合物转移到分液漏斗中，用二氯甲烷萃取 2 次。合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤。减压除去溶剂。残留物再用高效液相色谱纯化，得 4.00g 白色固体，mp $41 - 43^{\circ}\text{C}$ 。

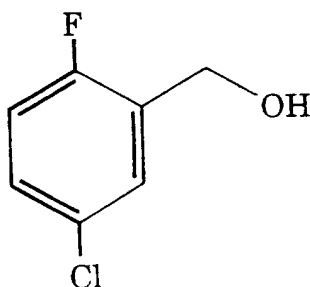
15 2 - 氟 - 5 - 甲基苄醇的制备



20

2 - 氟 - 5 - 甲基苯甲醛 (1.80g, 12.3mmol) 与 3 : 1 四氢呋喃 : 甲醇 (共 82ml) 的溶液于 0°C 与硼氢化钠 (0.93g, 24.6mmol) 反应。反应混合物缓慢升至环境温度，搅拌大约 3 小时。用水终止反应，转入分液漏斗，用二氯甲烷萃取。有机层用无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩。残留物再用高效液相色谱纯化，得 1.3g (76 %) 清亮的油状产物。

2 - 氟 - 5 - 氯苄醇的制备



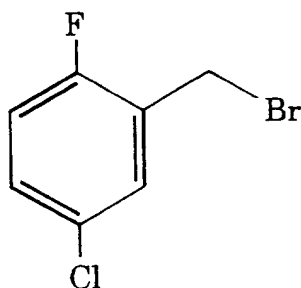
30

按照上面制备 2 - 氟 - 5 - 甲基苄醇的方法制备标题中间体, 这里用等摩尔 2 - 氟 - 5 - 氯苄醛代替 2 - 氟 - 5 - 甲基苄醛。

产量: 2.16g (86 %), 为清亮的油状物。

2 - 氟 - 5 - 氯溴苄的制备

5



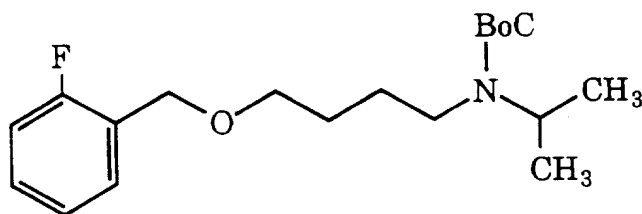
10

2 - 氟 - 5 - 氯苄 (1.28g, 7.97mmol) 与乙醚 (26ml) 的溶液与三苯基膦 (2.72g, 10.36mmol) 反应, 接着加四溴化碳 (3.44g, 10.36mmol)。得到的悬浮液搅拌 3.5 小时, 过滤, 用乙醚洗。滤液浓缩, 通过硅胶填料除去三苯基磷酸酯。残留物用液相色谱纯化, 得 2.0g 标题

15 化合物, 为清亮的油。

4 - (2 - 氟苄氧基) - N - (叔丁氧羰基) - N - (异丙基) 丁胺的制备

20

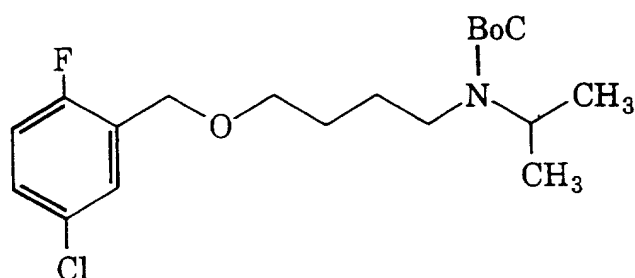


N - (叔丁氧羰基) - 4 - 羟基 - N - 异丙基丁胺 (539mg, 2.33mmol) 与四氢呋喃 (11ml) 的溶液于 - 40 °C 用叔丁醇钾 (1M 的四氢呋喃溶液, 2.54ml, 2.54mmol)。40 分钟后, 悬浮液冷至 - 78 °C, 用 2 - 氟溴苄 (400mg, 2.12mmol) 与四氢呋喃 (4ml) 的溶液处理。反应混合物缓慢升至室温, 搅拌大约 5 小时。反应混合物用二氯甲烷稀释, 用 1M 碳酸钾洗, 用饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩。粗油状物用液相色谱纯化, 得 555mg (77 %) 标题中间体, 为清亮的油。

30

4 - (2 - 氟 - 5 - 氯苄氧基) - N - (叔丁氧羰基) - N - (异丙基) 丁胺的制备

5

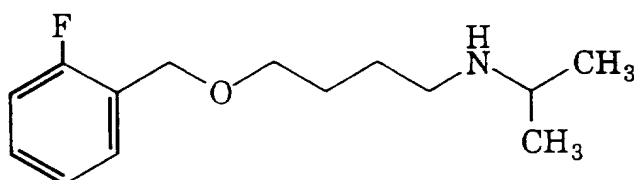


按照前面制备 4 - (2 - 氟苄氧基) - N - (叔丁氧羰基) - N - (异丙基) 丁胺的方法制备标题中间体, 只是这里使用等摩尔 2 - 氟 - 5 - 氯溴苄代替 2 - 氟溴苄。

10 产量: 237mg (35 %)。

4 - (2 - 氟苄氧基) - N - (异丙基) 丁胺的制备

15

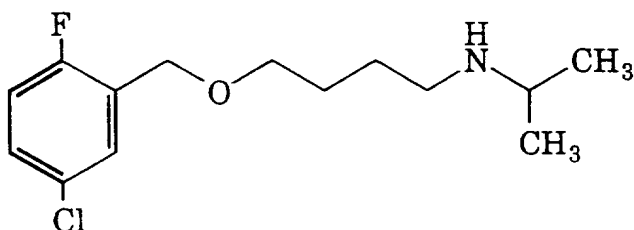


4 - (2 - 氟苄氧基) - N - (叔丁氧羰基) - N - (异丙基) 丁胺采用标准技术脱保护, 制备期待的中间体。将 4 - (2 - 氟苄氧基) - N - (叔丁氧羰基) - N - (异丙基) 丁胺与二氯甲烷和三氟乙酸的

20 4:1 混合物混合。反应进程用薄层色谱跟踪。

4 - (5 - 氯 - 2 - 氟苄氧基) - N - (异丙基) 丁胺的制备

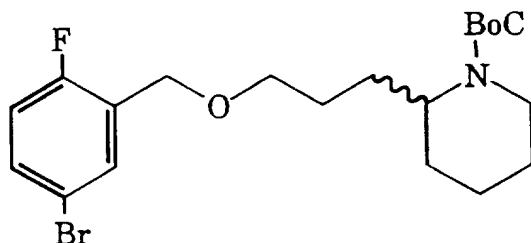
25



按照上面制备 4 - (2 - 氟苄氧基) - N - (叔丁氧羰基) - N - (异丙基) 丁胺的方法制备期待的中间体, 只是这里使用等摩尔 4 - (5 - 氯 - 2 - 氟苄氧基) - N - (叔丁氧羰基) - N - (异丙基) 丁胺代替 4 - (2 - 氟苄氧基) - N - (叔丁氧羰基) - N - (异丙基) 丁胺。
产量: 138mg (98 %)。

3 - (5 - 溴 - 2 - 氟苄氧基) - 1 - [1 - (叔丁氧羰基) 哌啶 - 2 - 基] 丙烷的制备

5



- 3 - [1 - (叔丁氧羰基) 哌啶 - 2 - 基] 丙醇 (800mg, 3.29mmol)
 10 溶入四氢呋喃 (17ml), 冷至 - 40 °C, 用叔丁醇钾 (1M 的四氢呋喃溶液, 3.62ml, 3.62mmol) 处理。得到的混合物于 - 40 °C 搅拌大约 35 分钟, 然后冷至 - 78 °C。然后往该混合物中加 5 - 溴 - 2 - 氟苄 (881mg, 3.29mmol) 与四氢呋喃 (5ml) 的溶液。得到的黄色反应混合物缓慢升温至 0 °C, 并搅拌大约 4 小时。反应混合物用二氯甲烷稀释,
 15 用 1M 碳酸氢钾溶液洗, 用饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗油状物用高效液相色谱纯化, 得到 707mg (50 %) 标题中间体, 为清亮油状物。

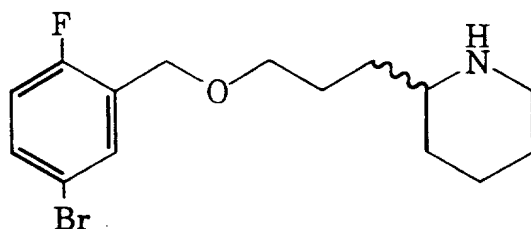
元素分析 $C_{20}H_{29}BrFNO_3$:

理论值: C, 55.82; H, 6.79; N, 3.25.

- 20 实测值: C, 55.54; H, 6.88; N, 3.34.

3 - (5 - 溴 - 2 - 氟苄氧基) - 1 - (哌啶 - 2 - 基) 丙烷的制备

25

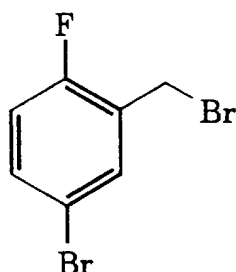


- 将 3 - (5 - 溴 - 2 - 氟苄氧基) - 1 - [1 - (叔丁氧羰基) 哌啶 - 2 - 基] 丙烷 (590mg, 1.37mmol) 溶于二氯甲烷 (11ml), 冷至
 30 0 °C, 用 3ml 三氟乙酸处理。反应混合物于 0 °C 搅拌 20 分钟, 然后升温至环境温度, 再搅拌 10 分钟。反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液淬灭。用 1N 氢氧化钠调 pH 至大约 10。水层用二氯甲烷反萃

取。合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。产量：420mg（93%）。得到的中间体不经纯化直接使用。

2-氟-5-溴苄的制备

5



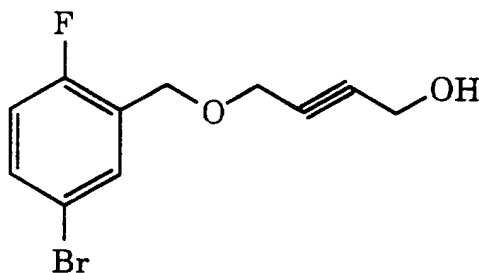
10

2-氟-5-溴苄醇（20.0g, 97.5mmol）与乙醚（325ml）的溶液用三苯基膦（33.3g, 127mmol）处理，接着加四溴化碳（42.1g, 127mmol）。混合物在环境温度下搅拌大约4小时。除去沉淀，用乙醚洗。期待的标题产物再用泡对泡蒸馏〔150℃，5mmHg（内压）〕纯化。

15 产量：24.36g（93%），为白色低熔点固体。

4-〔2-氟-5-溴苄氧基〕丁-2-炔醇的制备

20

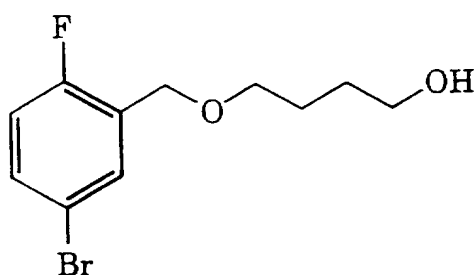


25

2-氟-5-溴苄（15.6g, 58.1mmol）与N,N-二甲基甲酰胺（290ml）加到1,4-二羟基-2-丁炔（20.0g, 232mmol）和氢氧化钠（15.6g, 60%的溶液，58.1mmol）中，历时35分钟。得到的混合物在环境温度搅拌4.5小时。反应用100ml 1:1:1饱和食盐水：水：1M碳酸钾混合溶液淬灭。水层用二氯甲烷萃取（3×300ml）。期待的标题产物再用色谱纯化，得8.90g（56%）。

30

4-（2-氟-5-溴苄氧基）丁醇的制备



5

1, 4 - 二羟基丁烷 (4.0ml, 45.13mmol) 与 N, N - 二甲基甲酰胺 (62ml) 的溶液用氢氧化钠 (1.98g, 60 % 的溶液, 49.63mmol) 处理, 并在环境温度搅拌大约 50 分钟。得到的混合物冷至 0 °C, 并用 2 - 氟 - 5 - 溴溴苄 (3.0g, 11.28mmol) 处理。反应混合物在环境温度下搅拌 4 小时。反应用水淬灭。水层用二氯甲烷萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的标题中间体再用高效液相色谱纯化。产量: 1.8g (58 %), 为清亮的油状物。

$\lambda_{\max} = 271\text{nm}$ 。

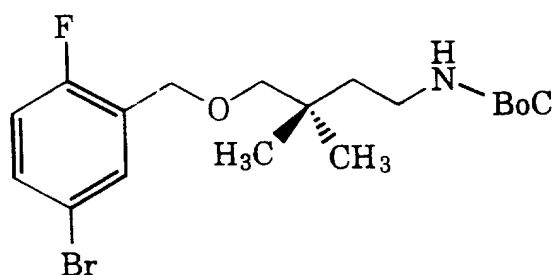
15 元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrFO}_2$:

理论值: C, 47.67; H, 5.09; Br, 28.83.

实测值: C, 47.37; H, 5.15; Br, 28.55.

N - (叔丁氧羰基) - 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) - 3, 3 - 二甲基丁胺的制备

20



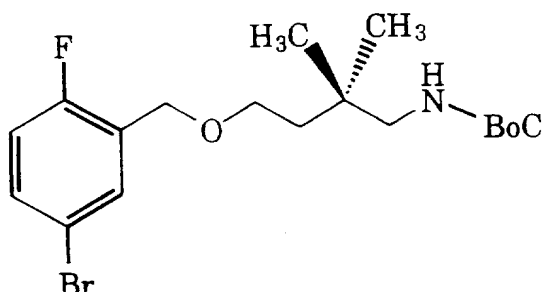
25

搅拌下 4 - (叔丁氧羰基氨基) - 2, 2 - 二甲基丁 - 1 - 醇 (1.5g, 6.90mmol) 与四氢呋喃 (49ml) 的溶液在 - 45 °C 下用叔丁醇钾 (1M 的四氢呋喃溶液, 7.59ml, 7.59mmol) 处理。生成的负离子在 - 45 °C 搅拌 30 分钟, 然后冷至 - 78 °C, 用 2 - 氟 - 5 - 溴溴苄 (1.85g, 6.90mmol) 的四氢呋喃溶液处理。得到的黄色混合物缓慢升温至环境温度, 搅拌大约 18 小时。浑浊的反应混合物用二氯甲烷稀释, 然后用 1M 碳酸钾溶液洗。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂。残留物再用制备

型高效液相色谱纯化，得 1.45g (52 %) 标题中间体，为无色油状物。

N - (叔丁氧羰基) - 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) - 2, 2 - 二甲基丁胺的制备

5

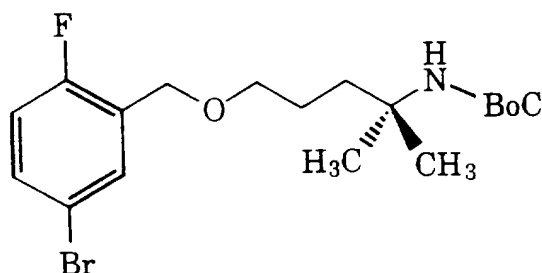


10 搅拌下，4 - (叔丁氧羰基氨基) - 3, 3 - 二甲基丁 - 1 - 醇 (1.0g, 4.60mmol) 与四氢呋喃 (33ml) 的溶液于 - 45 °C 用叔丁醇钾 (1M 的四氢呋喃溶液，5.06ml, 5.06mmol) 处理。将得到的负离子于 - 45 °C 搅拌大约 30 分钟，然后冷至 - 78 °C 并用 2 - 氟 - 5 - 溴苄 (1.23g, 4.60mmol) 的四氢呋喃溶液处理。得到的黄色混合物缓慢升温至 0 °C，

15 搅拌大约 4 小时。浑浊的反应混合物用二氯甲烷 (100ml) 稀释，用 1M 碳酸钾洗。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸去溶剂。残留物用制备型高效液相色谱纯化，得 1.38g (74 %) 标题中间体，为无色油状物。

20 2 - [(叔丁氧羰基) 氨基] - 5 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) - 2 - 甲基戊烷的制备

25



30 搅拌下，4 - (叔丁氧羰基氨基) - 4, 4 - 二甲基丁 - 1 - 醇 (1.11g, 5.11mmol) 的四氢呋喃 (49ml) 溶液于 - 45 °C 下用叔丁醇钾 (1M 的四氢呋喃溶液，5.62ml, 5.62mmol) 处理。得到的负离子在 - 45 °C 搅拌 30 分钟，然后冷至 - 78 °C，用 2 - 氟 - 5 - 溴苄 (1.23g, 4.60mmol) 的四氢呋喃溶液处理。得到的黄色混合物缓慢升温至 0 °C，搅拌大约 4 小时。反应混合物用二氯甲烷 (100ml) 稀释，用 1M 碳酸钾 (20ml)

洗。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸去溶剂。残留物再用制备型高效液相色谱纯化，得 1.53g (74 %) 标题中间体，为无色油状物。

反式 - 4 - (叔丁氧羰基氨基) 环己醇的制备

5



往反式 - 4 - 氨基环己醇 (5.00g, 33.0mmol) 与二氧六环 (132ml)、水 (41ml) 和 1N 氢氧化钠 (41ml) 的溶液中加入叔丁氧酐 (t - butoxycarbonyl anhydride) (14.4g, 66mmol)。浑浊的溶液搅拌过夜。反应混合物用硫酸氢钠固体酸化至 pH 3.0。得到的混合物用二氯甲烷萃取 2 次。合并有机层，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。期待的标题中间体和己烷/乙酸乙酯重结晶，得 6.5g (92 %) 标题中间体。

15 MS 216.24

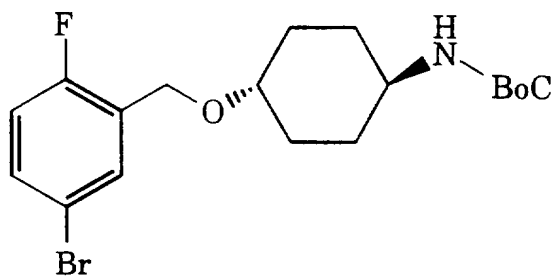
元素分析 $C_{11}H_{21}NO_3$:

理论值: C, 61.37; H, 9.83; N, 6.50.

实测值: C, 61.16; H, 9.54; N, 6.39.

反式 - { 4 - (叔丁氧羰基氨基) - 1 - [2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基] } 环己烷
20 的制备

25



反式 - { 4 - (叔丁氧羰基氨基) } 环己醇 (550mg, 2.32mmol) 与无水四氢呋喃 (16.6ml) 的溶液冷至 - 40 °C，用叔丁醇钾 (1M 的四氢呋喃溶液， 2.55ml, 2.55mmol) 处理。浑浊的黄色反应混合物搅拌大约 30 分钟，冷至 - 78 °C，用 2 - 氟 - 5 - 溴苄 (622mg, 2.32mmol) 处理。得到的黄色混合物逐步升温至 0 °C，搅拌大约 2 小时。反应混合物用二氯甲烷稀释，用饱和碳酸氢钠溶液洗。有机层用无水硫酸钠干燥，减压

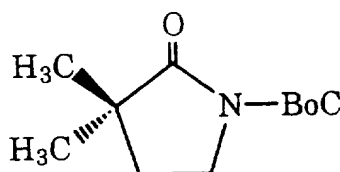
蒸去溶剂。残留物用高效液相色谱纯化，得 558mg (62 %) 期待的标题中间体，为白色固体。

元素分析 $C_{18}H_{25}BrFNO_3$:

理论值: C, 53.74; H, 6.26; N, 3.48.

5 实测值: C, 53.87; H, 6.16; N, 3.11.

3, 3 - 二甲基 - 1 - (叔丁氧羰基) 吡咯烷 - 2 - 酮的制备

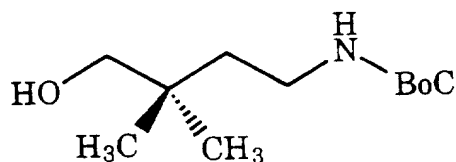


10

按照 F. Scheinmann 和 A. V. Stachulski, Journal of Chemical Research, 1993 : 414 (1993) 中描述的方法制备期待的中间体。3 - 甲基 - 1 - (叔丁氧羰基) 吡啶烷 - 2 - 酮 (8.63g, 43.3mmol) 的四氢呋喃 (48ml) 溶液冷至 - 78 °C。该溶液用 $NaN[Si(CH_3)_2]_2$ (56.3ml, 56.3mmol) 处理，搅拌大约 50 分钟后用碘甲烷 (8.1ml, 130mmol) 淬火。反应混合物缓慢升温至环境温度，继续搅拌大约 1 小时。反应混合物用乙酸乙酯 (100ml) 和饱和食盐水洗 (40ml)。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。收集沉淀，再用闪式色谱纯化，得 8.49g (92 %) 标题中间体，为半固体。NMR 与标题化合物的结构相符。

15

4 - (叔丁氧羰基氨基) - 2, 2 - 二甲基丁醇的制备



25

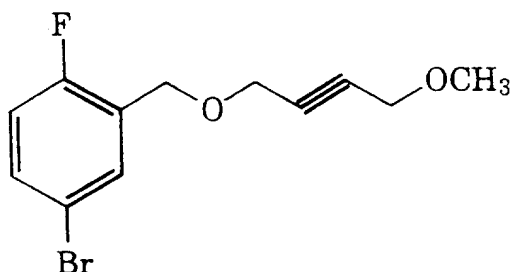
3, 3 - 二甲基 - 1 - (叔丁氧羰基) 吡啶烷 - 2 - 酮 (3.35g, 15.7mmol) 与无水乙醇的溶液在氮气保护下用硼氢化钠 (1.79g, 47.1mmol) 处理。得到的混合物在环境温度搅拌大约 24 小时。反应进程用薄层色谱跟踪。反应混合物减压浓缩。残留物溶入乙酸乙酯，用碳酸氢钠溶液洗。水层用乙酸乙酯反萃取二次。有机层用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残留物再用色谱纯化，得 3.17g (93 %) 标题中间体，为清

30

亮的油状物。 mp 75.5 - 76.5 °C。

4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) - 1 - 甲氧丁基 - 2 - 炔的制备

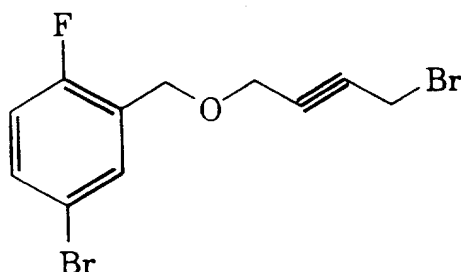
5



4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) - 丁 - 2 - 炔基醇 (1.07g, 3.92mmol) 与四氢呋喃 (26ml) 的溶液冷至 - 40 °C, 用叔丁醇钾 (431ml, 1M 四氢呋喃溶液, 4.31mmol) 处理。得到的暗桔黄色溶液搅拌 30 分钟, 冷至 - 78 °C, 用碘甲烷 (0.49ml, 7.84mmol) 处理。反应升温至 0 °C, 搅拌 1.5 小时。反应混合物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂。期待的标题中间体再用高效液相色谱纯化, 得 790mg (70 %) 标题中间体, 为清亮油状物。

溴代 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) - 丁 - 2 - 炔的制备

20

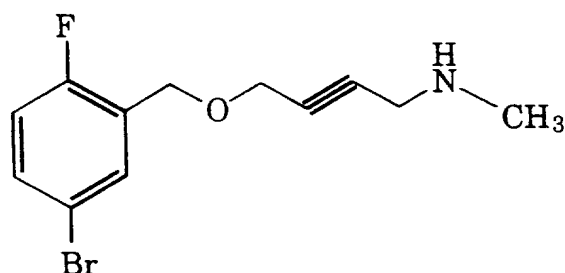


4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) - 丁 - 2 - 炔醇 (8.9g, 32.6mmol) 与乙醚 (109ml) 的溶液用三苯基膦 (11.1g, 42.4mmol) 和四溴化碳 (14.1g, 42.4mmol) 处理。浑浊的溶液在环境温度下搅拌大约 14 小时。滤去沉淀, 滤液浓缩。期待的标题中间体用闪式色谱纯化。产量 9.83g (90 %), 为清亮的油状物。

元素分析和 NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

N - 甲基 - 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁 - 2 - 炔胺的制备

30

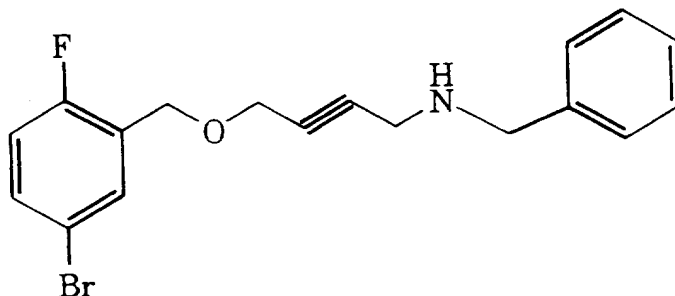


5

氨基甲烷 (89ml, 2M 的四氢呋喃溶液, 178mmol) 加到溴代
4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁 - 2 - 炔 (6.0g, 17.8mmol) 与四氢呋
喃 (89ml) 的溶液中。浑浊的反应混合物搅拌大约 15 分钟, 薄层色谱
10 指示此时原料耗尽。减压除去溶剂。残留物溶入二氯甲烷中, 用 1M 碳
酸钾洗。水层用二氯甲烷反萃取 2 次。合并有机层, 无水硫酸钠干燥。
减压蒸去溶剂。得到的油状物用闪式色谱纯化, 得 4.24g (83 %) 标题
中间体, 为黄色油状物。NMR 与期待的标题化合物的结构相符。

N - 苄基 - 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁 - 2 - 炔胺的制备

15

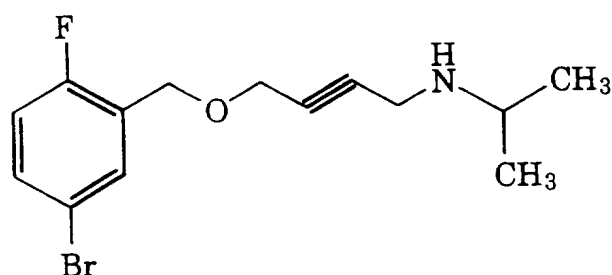


20

将苄胺 (0.98ml, 8.93mmol) 溶液加到溴代 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴
苄氧基) 丁 - 2 - 炔 (300mg, 0.893mmol) 与四氢呋喃 (4.5ml) 的溶
液中。浑浊的反应混合物搅拌大约 20 小时, 薄层色谱表明此时原料耗尽。
25 减压除去溶剂。残留物溶入二氯甲烷, 用 1M 碳酸钾洗。水层用二氯甲
烷 (2 × 15ml) 反萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂。
得到的油状物用闪式色谱纯化, 得 200mg (62 %) 标题中间体。

N - 异丙基 - 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁 - 2 - 炔胺的制备

30

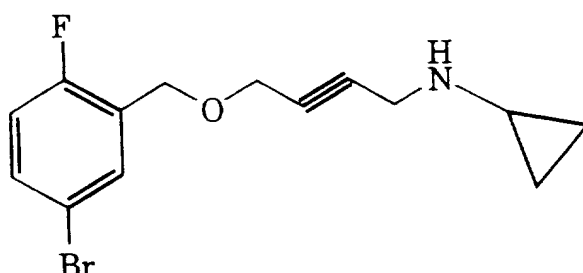


5

异丙胺溶液 (0.25ml, 2.9mmol) 加到溴代 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁 - 2 - 炔 (97mg, 0.29mmol) 与四氢呋喃 (1.4ml) 的溶液中。浑浊的反应混合物搅拌大约 20 小时。薄层色谱表明此时原料耗尽。减压
10 蒸去溶剂。残留物溶入二氯甲烷, 用 1M 碳酸钾洗。水层用二氯甲烷 (2
× 5ml) 反萃取。合并的有机层, 无水硫酸钠干燥。减压蒸溶剂。得到的
油状物用闪式色谱再纯化, 得 78mg (86%) 标题中间体。NMR 与
预期的标题化合物的结构相符。

N - 环丙基 - 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁 - 2 - 炔胺的制备

15

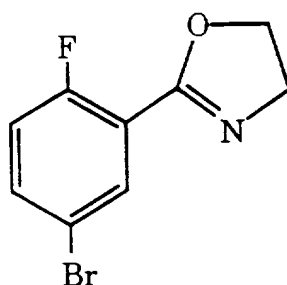


20

环丙胺溶液 (1.10ml, 15.8mmol) 加到溴代 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁 - 2 - 炔 (530mg, 1.58mmol) 与四氢呋喃 (8ml) 的溶液
中。浑浊的反应混合物搅拌大约 30 分钟。反应混合物冷至 0 °C, 保持 0
°C 约 4 小时, 薄层色谱表明此时原料耗尽。反应混合物用二氯甲烷
25 (50ml) 稀释, 用 1M 碳酸钾 (10ml) 洗。有机层用无水硫酸钠干燥。
减压蒸去溶剂。得到的油状物再用制备型高效液相色谱纯化, 得 362mg
(73%) 标题中间体, 为清亮的油状物。

4,5 - 二氢 - 2 - (2 - 氟 - 5 - 溴苯基) 噁唑的制备

30

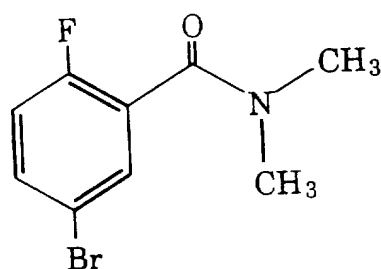


5

N - (2 - 羟乙基) - 5 - 溴 - 2 - 氟苯甲酰胺 (956mg, 3.65mmol) 的二氯甲烷溶液用氯化亚砷 (0.35ml, 4.75mmol) 处理。反应混合物在环境温度搅拌, 反应进程用薄层色谱跟踪。搅拌 1 小时后, 原料消失。反应混合物用二氯甲烷稀释, 加水和 1N 氢氧化钠淬灭。有机层用无水硫酸钠干燥。浓缩成白色固体。该固体溶解到 80 % 乙腈水溶液 (25ml) 中, 加过量的碳酸钾。得到的混合物在环境温度下搅拌大约 72 小时, 加热回流 30 小时, 象上面一样后处理。期待的标题产物再用液相色谱纯化, 产量为 260mg, 黄色油状物。

15

N, N - 二甲基 - 2 - 氟 - 5 - 溴苯甲酰胺的制备



20

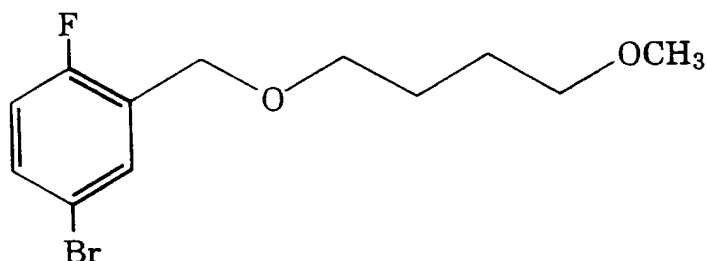
2 - 氟 - 5 - 溴苯甲酸 (680mg, 3.10mmol) 与二氯甲烷 (20ml) 的溶液用草酰氯 (0.35ml, 4.04mmol) 处理, 然后加 4 滴 N, N - 二甲基甲酰胺。得到的清亮溶液搅拌大约 3 小时。减压除去溶剂, 残留物溶入二氯甲烷中, 用二甲胺 (4.6ml, 8.9mmol) 处理。继续搅拌 18 小时。反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液洗, 用饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂。期待的标题产物再用液相色谱纯化。产量: 632mg (83 %), 为清亮的油状物。

25

1 - 甲氧基 - 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁烷的制备

30

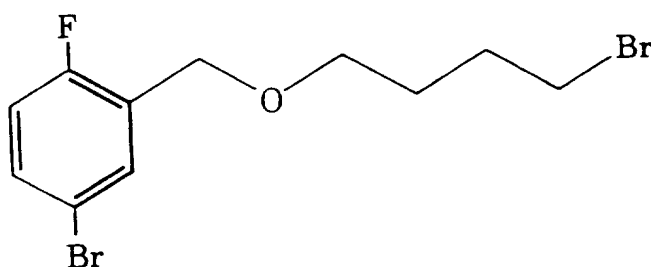
5



4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁醇 (897mg, 3.24mmol) 与四氢呋喃 (22ml) 的溶液冷至 -40°C , 然后用叔丁醇钾 (3.56ml, 1M 的四氢呋喃溶液, 3.56mmol) 处理。得到的桔黄色溶液搅拌 30 分钟, 冷至 -78°C , 用碘甲烷 (0.40ml, 6.48mmol) 处理。反应升温至 0°C , 搅拌 1.5 小时。反应混合物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂。期待的标题中间体再用高效液相色谱纯化, 得 687mg (73 %) 清亮的油状物。FDMS 为 291.99。

15 溴代 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁烷的制备

20

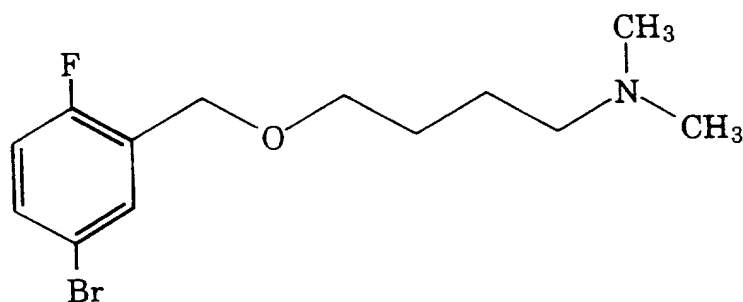


4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁醇 (7.03g, 26.3mmol) 与乙醚 (88ml) 的溶液用三苯基膦 (8.97g, 34.2mmol) 和四溴化碳 (11.3g, 34.2mmol) 处理。浑浊的反应混合物在环境温度下搅拌大约 30 小时。滤除沉淀, 滤液浓缩。期待的标题中间体通过泡到泡蒸馏滤液纯化。产量为 8.68g (86 %), 为清亮的油状物。元素分析和 NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

25 N, N - 二甲基 - 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁胺的制备

30

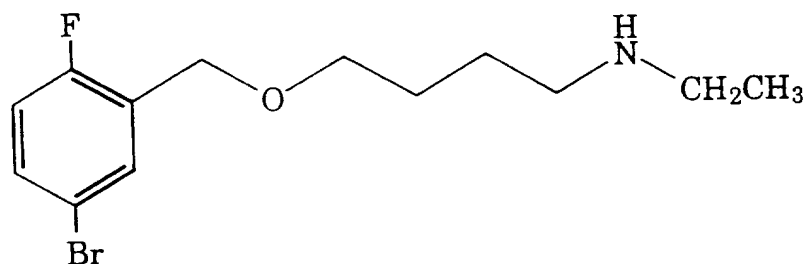
5



往 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁基溴 (1.2g, 3.53mmol) 与四氢呋喃 (18ml) 的溶液中加入二乙胺 (17.6ml, 35.3mmol)。得到的混合物在环境温度下搅拌大约 18 小时。反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液洗。水层用二氯甲烷溶液反萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的标题中间体再用高效液相色谱纯化。产量: 842mg (79 %), 为浅黄色油状物。

N - 乙基 - 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁胺的制备

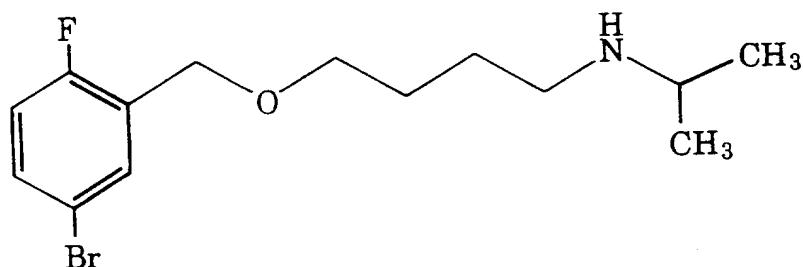
15



4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁基溴 (500mg, 1.47mmol) 与丙酮 (7.3ml) 的溶液用碘化钠 (242mg, 1.6mmol) 处理。得到的混合物在环境温度下搅拌。 1.5 小时后, 滤去溴化钠, 滤液浓缩。残留物用四氢呋喃的乙胺溶液 (11ml, 22.0mmol) 处理。得到的混合物在环境温度下搅拌大约 17 小时。反应进程用薄层色谱跟踪。反应混合物用二氯甲烷稀释, 用 25mM 磷酸缓冲液洗, 饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂。期待的标题中间体再用径向色谱纯化。产量: 337mg (75 %), 为黄色油状物。 NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

N - 异丙基 - 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁胺的制备

30



5

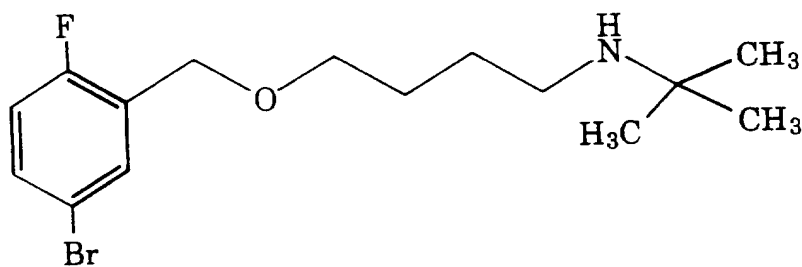
4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁基溴 (1.2g, 3.53mmol) 的四氢呋喃 (18ml) 溶液用碘化钠 (484mg, 3.2mmol) 处理。得到的混合物在环境温度下搅拌。15 小时后, 滤去溴化钠, 滤液浓缩。残留物用异丁胺 (3.01ml, 35.2mmol) 的四氢呋喃溶液处理。反应进程用薄层色谱跟踪。得到的混合物在环境温度下搅拌大约 18 小时, 然后再加 10 当量异丙胺驱动反应。反应混合物用二氯甲烷稀释, 用 25mM 磷酸盐缓冲液洗, 饱和食盐水洗。有机层用无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂。期待的标题中间体再用液相色谱纯化。产量: 517mg (46 %), 为黄色油状物。

15 元素分析 $C_{14}H_{21}BrFNO$:

理论值: C, 52.84; H, 6.65; N, 4.40.

实测值: C, 52.87; H, 6.77; N, 4.64.

N - (叔丁基) - 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁胺的制备



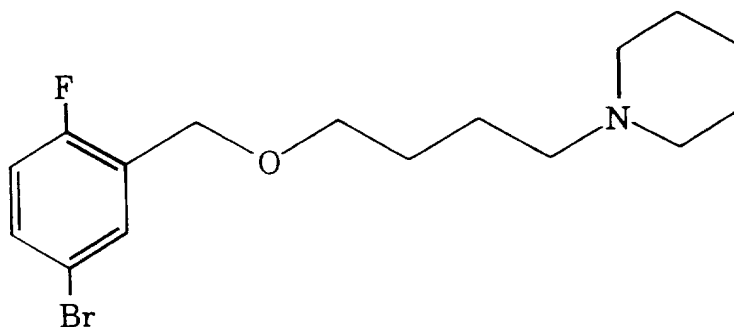
20

25 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁基溴 (400mg, 1.18mmol) 的四氢呋喃 (6ml) 溶液用碘化钠 (242mg, 1.6mmol) 处理。混合物在环境温度下搅拌。1.5 小时后, 滤去溴化钠, 滤液浓缩。残留物用叔丁胺 (1.24ml, 11.8mmol) 的四氢呋喃溶液处理。反应进程用薄层色谱跟踪。得到的混合物在环境温度下搅拌大约 19 小时。反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液洗、有机层用无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂。期待的标题中间体再用径向色谱纯化。产量: 261mg (66 %), 为黄色油状物。NMR 预期的标题化合物结构相符。

30

1 - (哌啶 - 1 - 基) - 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁烷的制备

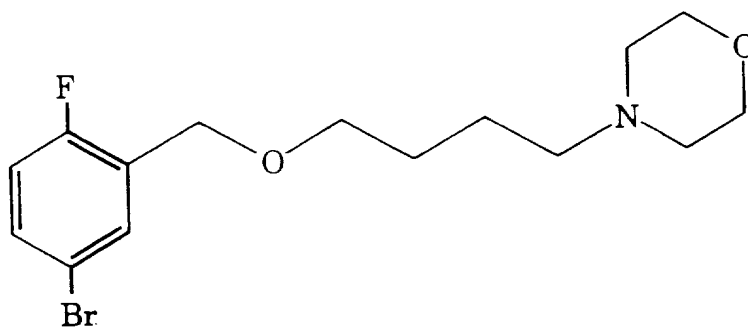
5



4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁基溴 (520mg, 1.53mmol) 与四氢
 10 呋喃 (8ml) 的溶液用哌啶 (1.5ml, 15.3mmol) 处理。反应混合物搅拌
 大约 24 小时。反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗。
 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂。期待的标题再用径向色谱纯
 化。产量: 399mg (76 %)。

1 - (吗啉 - 4 - 基) - 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁烷的制备

15

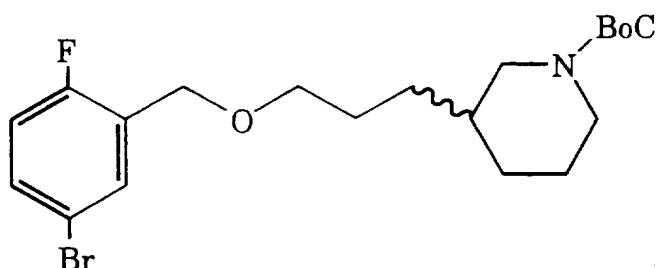


20

4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁基溴 (550mg, 1.62mol) 与四氢
 呋喃 (8ml) 的溶液用吗啉 (1.4ml, 16.2mmol) 处理。反应混合物搅拌
 大约 72 小时。然后反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液洗。
 25 有机层用无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂。期待的标题中间体再用径向
 色谱纯化。产量: 446mg (79 %), 为清亮的油状物。

1 - [2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基] - 3 - [1 - (叔丁氧羰基) 哌啶 -
 3 - 基] 丙烷的制备

30



5

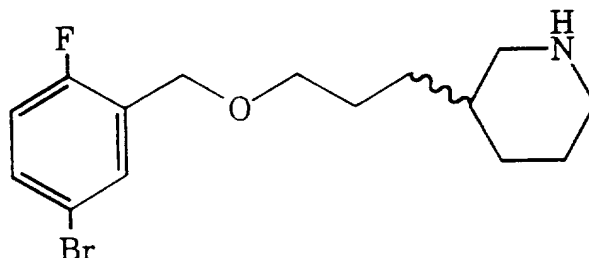
在 10ml 圆底烧瓶中，氮气保护下，将溴代 3 - [1 - (叔丁氧羰基) 哌啶 - 3 - 基] 丙烷 (180mg, 0.588mmol) 溶在 N, N - 二甲基甲酰胺 (1.5ml) 中。环境温度下加碘化钠 (176mg, 1.18mmol)，得到的混合物搅拌 10 分钟。反应混合物用 2 - 氟 - 5 - 溴苄醇 (121mg, 0.588mmol) 处理，作为溶液转移到 0.5ml N, N - 二甲基甲酰胺中。往该混合物中加氢化钠 (60 % , 35mg, 0.882mmol)，得到的混合物在环境温度下搅拌 3 小时。用薄层色谱跟踪反应进程。反应混合物在 1M 碳酸钾溶液和二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷反萃取。合并有机层，
15 用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的环境标题产物再用液相色谱纯化。产量： 0.115g。MS(M⁺) 430

元素分析 C₂₀H₂₉BrFNO₃：

理论值： C, 55.82; H, 6.79; N, 3.26.

实测值： C, 55.70; H, 6.59; N, 3.04.

20 1 - [2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基] - 3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙烷的制备



25

在 100ml 圆底烧瓶中，将 1 - [2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基] - 3 - [1 - (叔丁氧羰基) 哌啶 - 3 - 基] 丙烷 (0.395g) 溶解在二氯甲烷 (42ml) 中，溶液冷至 0 °C 后，往里缓慢滴加三氟乙酸 (0.8ml)。混合物 0 °C 搅拌 30 分钟，再在环境温度下搅拌 30 分钟。用薄层色谱跟踪反应进程。反应混合物在 1M 碳酸钾溶液和二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷萃
30

取。合并有机层，用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的标题中间体再用液相色谱纯化。产量：210mg，为亮黄色油状物。

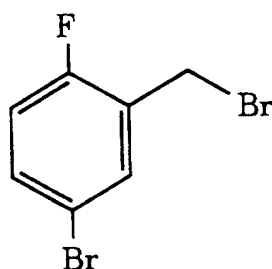
元素分析 $C_{16}H_{21}BrFNO$ ：

理论值：C, 54.54; H, 6.41; N, 4.24.

5 实测值：C, 54.32; H, 6.41 N, 4.34.

2 - 氟 - 5 - 溴溴苄的制备

10



在 250ml 圆底烧瓶中，在氮气保护下，将 2 - 氟 - 5 - 溴苄醇 (5.85g, 28.5mmol) 溶在乙醚 (125ml) 中。往该溶液中加入三苯基膦 (9.73g, 37.1mmol) 和四溴化碳 (12.30g, 37.1mmol)。得到的混合物在环境温度下搅拌大约 3 小时。有薄层色谱跟踪反应进程。反应混合物在环境温度下再搅拌大约 19 小时。反应混合物过滤，用冷乙醚洗。蒸干滤液，得亮黄色油状物。该油状物再用硅胶色谱纯化，用己烷洗脱。期待的组份经挥发纯化，得 5.8g 期待的标题中间体。放置过程中缓慢结晶。

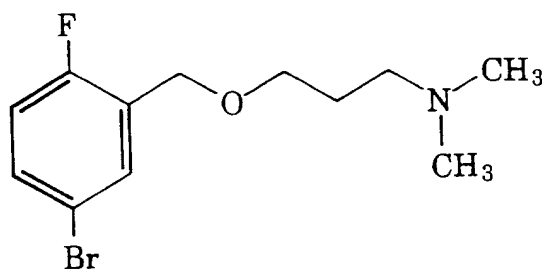
20 元素分析 $C_7H_6Br_2F$ ：

理论值：C, 31.39; H, 1.88.

实测值：C, 31.18; H, 1.91.

N, N - 二甲基 - 3 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丙胺的制备

25



30

在 10ml 圆底烧瓶中，在氮气保护下，将 2 - 氟 - 5 - 溴苄 (245mg, 0.914mmol) 溶在 N, N - 二甲基甲酰胺 (2.0ml) 中。往该溶液中加入碘化钠 (137mg, 0.914mmol)，得到的混合物于环境温度搅拌 30 分钟。

在另一个 10ml 烧瓶中，在氮气保护下，将 3 - (N, N - 二甲氨基) 丙醇 (0.162ml, 1.37mmol) 溶在 N, N - 二甲基甲酰胺 (2.0ml) 中。往丙醇溶液中加入氯化钠 (60 % , 62mg, 1.55mmol) 。搅拌 30 分钟后，往该丙醇的混合物中加入溴苄、碘化钠的溶液。出现一些泡沫但迅速分散。得到的混合物在环境温度下搅拌 2 小时。有薄层色谱跟踪反应进程。反应混合物在 M 碳酸钾水溶液和二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷反萃取。合并有机层，用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的中间体再用液相色谱纯化，得 182mg (69 %) 标题中间体。NMR、IR 和 MS 与预期的标题中间体的结构相符。

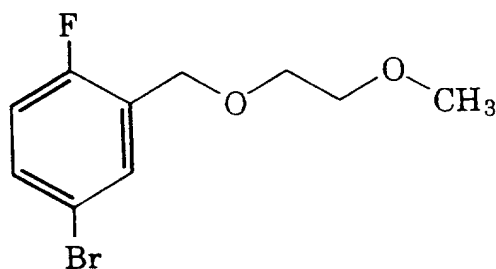
10 元素分析 $C_{12}H_{17}BrFNO$:

理论值: C, 49.67; H, 5.91; N, 4.83.

实测值: C, 49.46; H, 5.92; N, 4.99.

2 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) - 1 - 甲氧基乙烷的制备

15



20

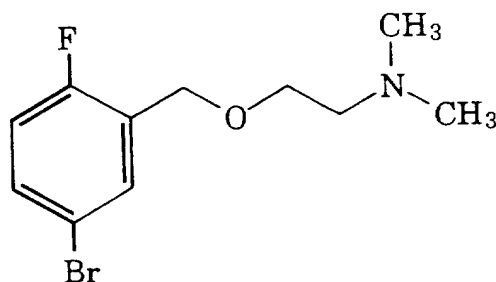
在 10ml 烧瓶中，在氮气保护下，将 2 - 甲氧基乙醇 (0.125ml, 1.60mmol) 溶在 N, N - 二甲基甲酰胺 (2ml) 中。加入氯化钠 (60 % , 72mg, 1.81mmol) ，混合物在环境温度下搅拌大约 30 分钟。往该反应混合物中加入 2 - 氟 - 5 - 溴苄 (285mg, 1.06mmol) 与 N, N - 二甲基甲酰胺 (2ml) 的溶液。得到的混合物在环境温度下搅拌 2 小时。用薄层

25

色谱跟踪反应进程。反应混合物在 1M 碳酸钾溶液和乙醚之间分配。水层用乙醚反萃取。合并有机层，用饱和食盐水洗 7 次，无水硫酸钠干燥，减压蒸去溶剂。该标题中间体不经纯化直接使用。产量: 165mg。

2 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) - (N, N - 二甲基) 乙胺的制备

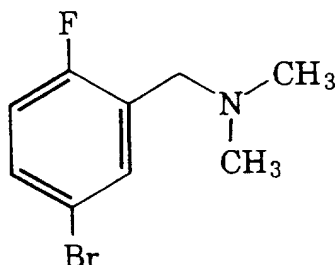
30



5

在 50ml 烧瓶中，在氮气保护下，将 2 - (N, N - 二甲氨基) 乙醇 (1.319g, 4.92mmol) 溶在 N, N - 二甲基甲酰胺 (16ml) 中。加入氢氧化钠 (60 % , 335mg, 8.37mmol) ，混合物在环境温度下搅拌大约 20 分钟。往该反应混合物中加 2 - 氟 - 5 - 溴溴苄 (1.319g, 4.92mmol) 与 N, N - 二甲基甲酰胺 (3ml) 的溶液。得到的混合物在环境温度下搅拌 2 小时。用薄层色谱跟踪反应进程。反应混合物在 1M 碳酸钾溶液和乙醚之间分配。水层用乙醚反萃取。合并有机层，用饱和食盐水洗 7 次，无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。标题中间体不经纯化，直接使用。产量 1.023g (75 %) 。

N, N - 二甲基 - 2 - 氟 - 5 - 溴苄胺的制备

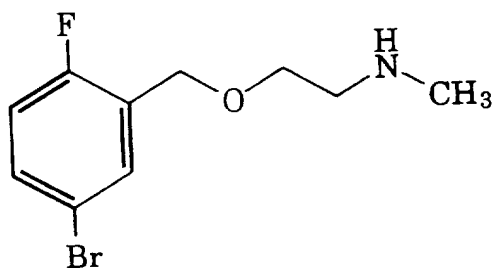


20

在 50ml 烧瓶中，在氮气保护下，将 2 - 氟 - 5 - 溴溴苄 (1.264g, 4.72mmol) 溶在甲醇 (10ml) 中。加入二甲胺 (8M 的水溶液, 1.77ml, 14.2mmol) 与甲醇 (5ml) 的溶液，得到的混合物在环境温度下搅拌大约 2 小时。用薄层色谱跟踪反应进程。蒸去甲醇。残留物在 1M 碳酸钾水溶液和乙醚之间分配。水层用乙醚反萃取。合并有机层，用饱和食盐水洗 7 次，无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。标题中间体不经纯化直接使用。产量: 0.987g。

30

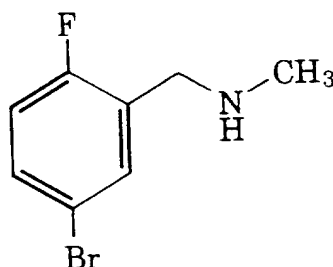
2 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) - (N - 甲基) 乙胺的制备



5

在 50ml 烧瓶中，在氮气保护下，将 2 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基)
- (N, N - 二甲基) 乙胺 (317mg, 1.15mmol) 溶入二氯乙烷 (3.5ml)。
该溶液冷至 0 ℃，加 ACE · Cl (0.50ml, 4.59mmol)。得到的混合物
10 升温至环境温度，然后加热回流约 3 小时。用薄层色谱跟踪反应进程。
往反应混合物中加甲醇，得到的混合物于环境温度下搅拌大约 3 天。反
应混合物加热回流 30 分钟。减压蒸去溶剂。残留物溶入甲醇中，加热回
流 30 分钟，减压蒸去溶剂。该标题中间体不经纯化直接使用。产量：
210mg。

15 N - 甲基 - 2 - 氟 - 5 - 溴苄胺的制备

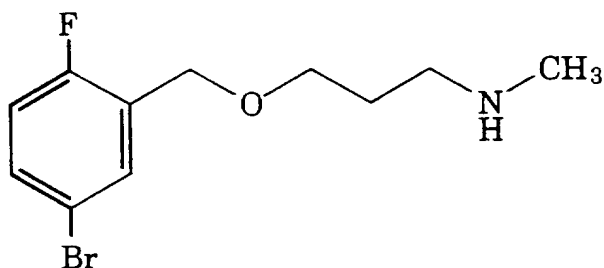


20

在 25ml 烧瓶中，在氮气保护下，将 2 - 氟 - 5 - 溴苄 (755mg,
2.82mmol) 溶于甲醇 (10ml) 中。加入甲胺 (0.99ml, 14.1mmol)，
混合物在环境温度下搅拌大约 3 小时。用薄层色谱跟踪反应进程。蒸去
25 溶液。残留物在 1M 碳酸钾水溶液和二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲
烷反萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。标题中间体
再用液相色谱纯化。产量： 0.435g。NMR 与预期的标题化合物的结构
相符。

N - 甲基 - 3 - [2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基] 丙胺的制备

30



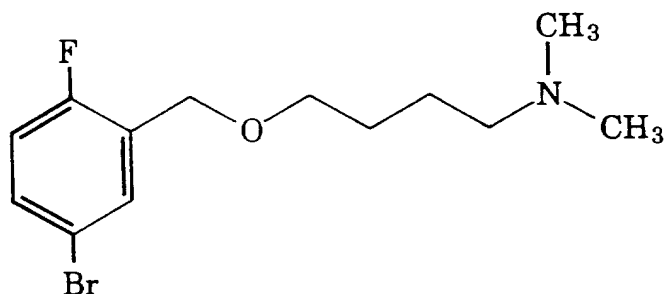
5

在 15ml 的烧瓶中，在氮气保护下，将 N, N - 二甲基 - 3 - [2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基] 丙胺 (351mg, 1.21mmol) 溶于二氯乙烷 (3.5ml)。往该溶液中加入 ACE · Cl (0.78mg, 7.26mmol)，得到的混合物加热回流 18 小时。反应混合物冷至环境温度，减压蒸去溶剂。残留物溶入甲醇，回流 1.5 小时。该甲醇溶液在 1M 碳酸钾水溶液和二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷反萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。标题中间体再用液相色谱纯化。NMR 与预期的标题中间体的结构相符。

15

制备

N, N - 二甲基 - 4 - [2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基] 丁胺的制备



20

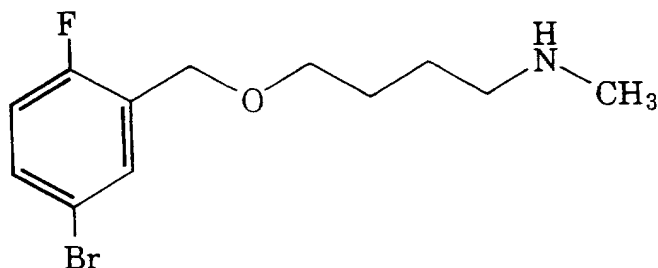
在 50ml 的烧瓶中，在氮气保护下，将 2 - 氟 - 5 - 溴苄 (967mg, 3.61mmol) 溶于 N, N - 二甲基甲酰胺 (3.5ml) 中。往该溶液中加入氢化钠 (60 % , 245mg, 6.14mmol)，得到的混合物搅拌 10 分钟。往反应混合物中加入 4 - (N, N - 二甲氨基) 丁醇 (633mg, 5.41mmol)，得到的混合物搅拌 6 小时。用薄层色谱跟踪反应进程。反应混合物在 1M 碳酸钾水和二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷反萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。标题中间体用液相色谱纯化。产量：260mg (24 %)。NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

30

制备

N - 甲基 - 4 - [2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基] 丁胺的制备

5

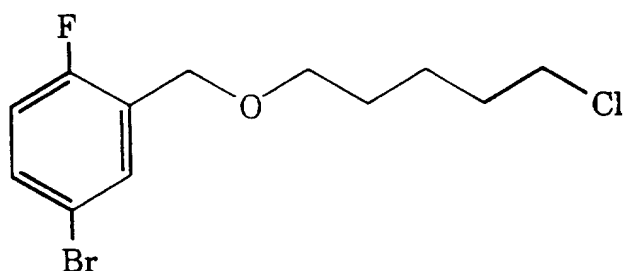


在 10ml 烧瓶中，在氮气保护下，将 N, N - 二甲基 - 4 - [2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基] 丁胺 (215mg, 0.707mmol) 溶在二氯乙烷 (2.0ml) 中。往该溶液中加入 ACE · Cl (0.305ml, 2.83mmol)，得到的混合物加热回流。反应混合物回流 4 小时。用薄层色谱跟踪反应进程。混合物再回流 16 小时。减压蒸去溶剂，残留物溶入甲醇中。该甲醇溶液回流 1.5 小时，蒸去溶剂。残留物在 1M 碳酸钾水溶液和二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷反萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。标题中间体再用液相色谱纯化。产量： 108mg。NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

制备

氯代 5 - [2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基] 戊烷的制备

20



25

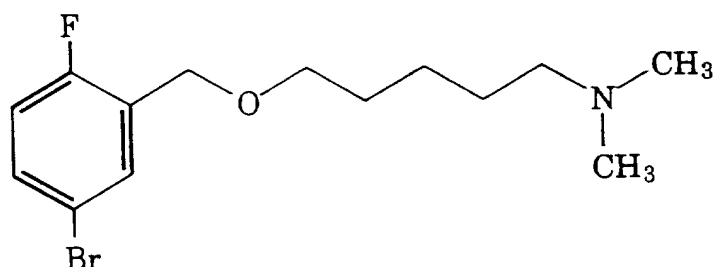
在 50ml 烧瓶中，在氮气保护下，将 2 - 氟 - 5 - 溴苄醇 (2.139g, 10.4mmol) 溶入 N, N - 二甲基甲酰胺 (25ml) 中。往该溶液中加入氢化钠 (60 % , 625mg, 15.6mmol)，得到的混合物搅拌 20 分钟。往该反应混合物中加入溴代 5 - 氯戊烷，得到的混合物在环境温度搅拌 2 小时。用薄层色谱跟踪反应进程。加入碘化钠 (3.127g, 20.9mmol)，反应混合物在环境温度下搅拌 3 小时。反应混合物用乙醚稀释，用饱和食盐水洗 7 次。减压蒸去溶剂。标题中间体再用硅胶纯化。产量： 1.82g (56

%)。 NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

制备

N, N - 二甲基 - 5 - [2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基] 戊胺的制备

5



10

在一可封口的管中, 在氮气保护下, 将氯代 5 - [2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基] 戊烷 (0.380g, 1.23mmol) 溶在 N, N - 二甲基甲酰胺 (5ml) 中。往该溶液中加入碘化钠 (55mg, 0.368mmol), 得到的混合物冷至

- 78 °C 往该反应混合物中加二甲胺 (预先在无水条件下缩合) 并将管封口。混合物升温至 85 °C, 搅拌 8 小时。混合物冷至环境温度, 再搅拌 12

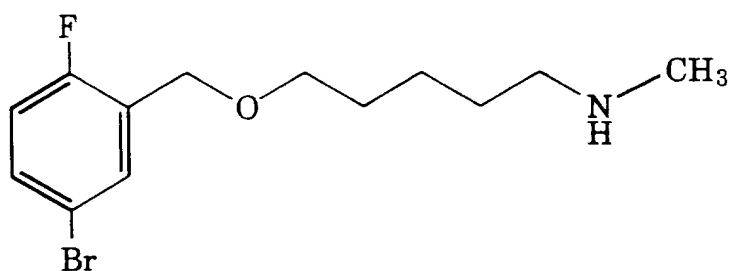
15

小时。往该混合物中以鼓泡的形式通 15 分钟氮气以便除去过量的二甲胺。反应混合物在 1M 碳酸钾水溶液和二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷反萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂。标题中间体用硅胶再纯化。

制备

20

N - 甲基 - 5 - [2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基] 戊胺的制备



25

在 25ml 的烧瓶中, 在氮气保护下, 将 N, N - 二甲基 - 5 - [2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基] 戊胺 (696mg, 1.87mmol) 溶于二氯甲烷 (6.0ml)。往该溶液中加入 ACE · Cl (0.305ml, 2.83mmol), 得到的混合物加热回流

30

20 小时。用薄层色谱跟踪反应进程。反应混合物再回流 16 小时。减压蒸去溶剂, 残留物在 1M 碳酸钾水溶液和二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷反萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。标题

中间体再用液相色谱纯化。产量： 248mg。 NMR 与预期的标题中间体的结构相符。

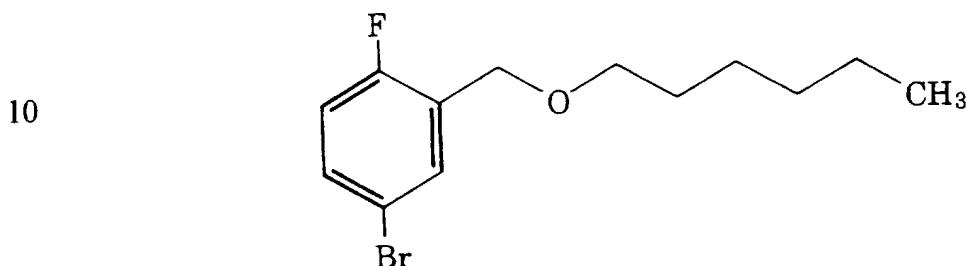
元素分析 $C_{13}H_{19}BrFNO$:

理论值: C, 51.33; H, 6.30; N, 4.60.

5 实测值: C, 51.06; H, 6.12; N, 4.49.

制备

1 - [2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基] 己烷的制备

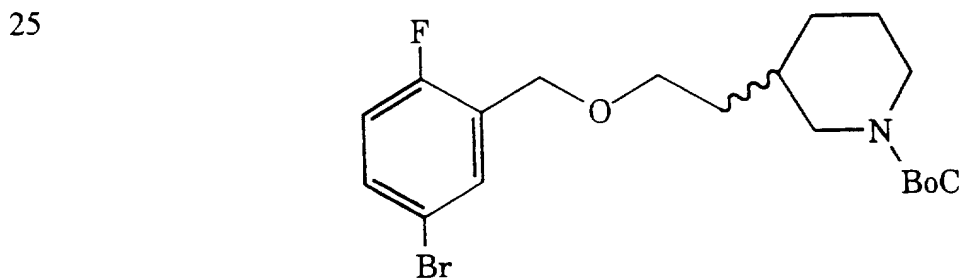


在 100ml 的烧瓶中, 在氮气保护下, 将正己醇 (1.44ml, 11.5mmol) 溶于 N, N - 二甲基甲酰胺 (35ml)。往该溶液中加入氢化钠 (60 %, 521mg, 13.0mmol), 得到的混合物搅拌 10 分钟。往反应混合物中加 2 - 氟 - 5 - 溴苄 (2.054, 7.67mmol), 得到的混合物在环境温度下搅拌 6 小时。用薄层色谱跟踪反应进程。反应混合物在 1M 碳酸钾水溶液/饱和食盐水 (1 : 1) 和乙醚之间分配。有机层用饱和食盐水洗 6 次。

20 有机层用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。标题中间体再用液相色谱纯化。产量: 1.32g。 NMR 与预期的标题中间体的结构相符。

制备

1 - (叔丁氧羰基) - 3 - [2 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 乙基] 哌啶的制备



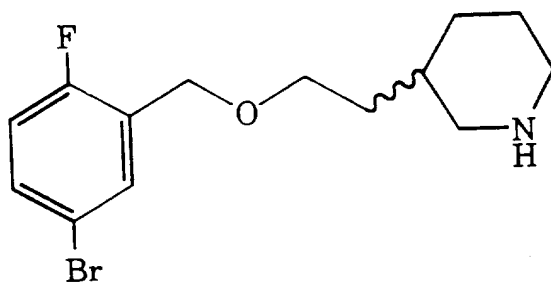
30 在 25ml 的圆底烧瓶中, 将溴代 2 - [1 - (叔丁氧羰基) 哌啶 - 3 - 基] 乙烷 (1.011g, 3.46mmol) 溶于 N, N - 二甲基甲酰胺 (9ml)。

加碘化钠 (1.037g, 6.92mmol), 得到的混合物于环境温度下搅拌 10 分钟。然后加 2 - 氟 - 5 - 溴苄醇 (0.852g, 4.15mmol) 和氢化钠 (60 %, 208mg, 5.19mmol), 得到的混合物开始起泡沫并放热。30 分钟后溶液冷却并固体。加 3ml N, N - 二甲基甲酰胺物料为泥浆状, 搅拌 3 小时。

- 5 用薄层色谱跟踪反应进程。反应混合物在饱和食盐水和乙醚之间分配。有机层用饱和食盐水洗 6 次, 用无水硫酸钠硫酸钠。期待的标题产物再用液相色谱纯化。产量: 0.540g。NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

制备

- 10 3 - [2 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 乙基] 哌啶的制备

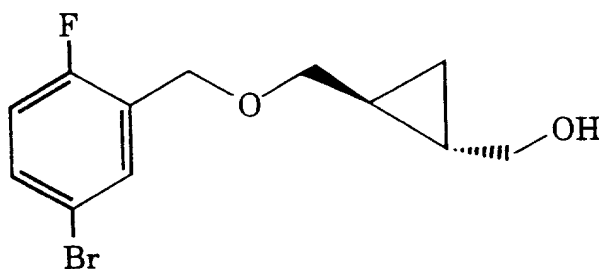


15

- 在氮气保护下, 在 1ml 圆底烧瓶中将 1 - (叔丁氧羰基) - 3 - [2 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 乙基] 哌啶 (0.495g) 溶于二氯甲烷 (4ml)。溶液冷至 0 °C, 往里缓慢滴加三氟乙酸 (1ml)。得到的混合物在环境温度下搅拌 30 分钟。用薄层色谱跟踪反应进程。反应混合物在 1M 碳酸钾水溶液和二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷反萃取。合并有机层, 无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。得到的残留物直接使用。产量: 240mg。NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

制备

- 25 1 - 羟甲基 - 2 - [2 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 甲基] 环丙烷的制备

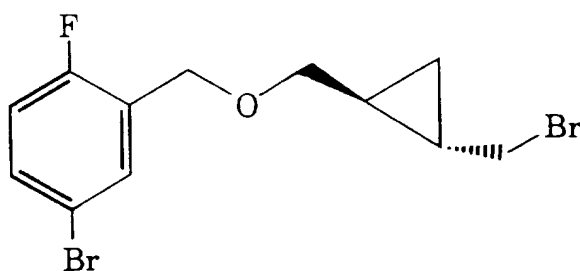


30

在 100ml 的圆底烧瓶中，将 1, 2 - 二 (羟甲基) 环丙烷 (398mg, 3.90mmol) 溶在 N, N - 二甲基甲酰胺 (15ml) 中。加氢化钠 (60 % , 171mg, 4.29mmol) , 得到的混合物在 0 °C 搅拌 15 分钟, 然后在环境温度下搅拌 15 分钟。反应溶液冷至 0 °C, 加入 2 - 氟 - 5 - 溴苄 (348mg, 1.30mmol) 的 N, N - 二甲基甲酰胺的溶液。得到的混合物 0 °C 搅拌 1.5 小时, 在环境温度下搅拌 30 分钟, 用薄层色谱跟踪反应进程。反应混合物在饱和食盐水洗 7 次, 然后用无水硫酸钠干燥。期待的标题产物再用液相色谱纯化。产量: 0.240g (21 %)。 NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

制备

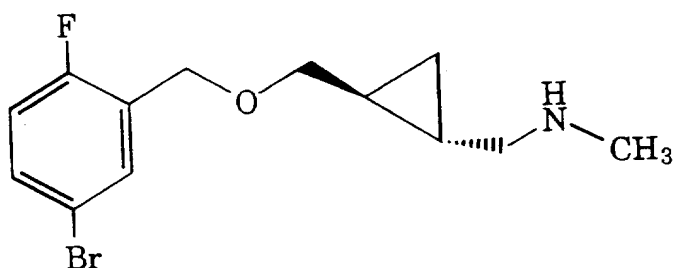
1 - 溴甲基 - 2 - [2 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 甲基] 环丙烷的制备



在 50ml 的烧瓶中, 在氮气保护下, 将 1 - 羟甲基 - 2 - [2 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 甲基] 环丙烷 (420mg, 1.45mmol) 溶在乙醚 (10ml) 中。反应混合物用三苯基膦 (495mg, 1.89mmol) 和四溴化碳 (626mg, 1.89mmol) 处理, 在环境温度下搅拌 17 小时。用薄层色谱跟踪反应进程。反应混合物再用 0.19g 三苯基膦和 0.241g 四溴化碳处理。在环境温度下再搅拌 4 小时后, 减压蒸去溶剂。残留物再用液相色谱纯化得标题中间体。产量: 0.389g (76 %) , 为清亮的油状物。

制备

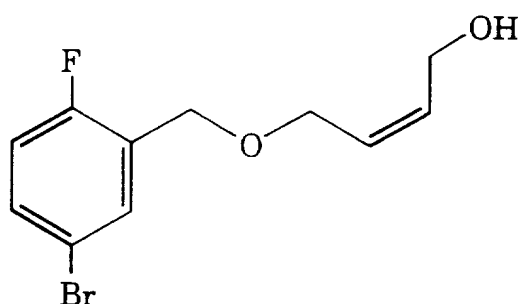
1 - [(N - 甲氨基) 甲基] - 2 - [2 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 甲基] 环丙烷的制备



在氮气保护下，在 100ml 烧瓶中，将 1 - 溴甲基 - 2 - [2 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 甲基] 环丙烷 (344mg, 0.977mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5ml) 。反应混合物用甲胺 (2M 的四氢呋喃溶液, 1.9ml, 3.91mmol) 处理。得到的混合物在环境温度下搅拌 1 小时后再加甲胺 (2ml) 。得到的混合物加热回流 4 小时。用薄层色谱跟踪反应物进程。反应混合物在 1M 碳酸钾水溶液和二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷反萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。标题中间体再用液相色谱纯化。产量: 0.131g (44 %) , 为亮黄色油状物。NMR 与预期的标题中间体结构相符。

制备

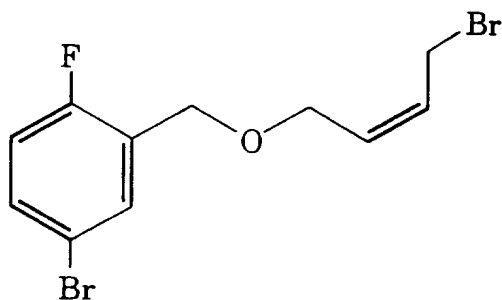
顺式 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁 - 2 - 烯 - 1 - 醇的制备



在氮气保护下，在 500ml 烧瓶中，将 1, 4 - 二羟基丁 - 2 - 烯 (6.13ml, 74.5mmol) 溶入 N, N - 二甲基甲酰胺 (150ml) 。加入氢氧化钠 (60 % , 2.98g, 74.5mmol) , 得到的混合物在环境温度下搅拌 30 分钟。反应混合物冷至 0 °C , 滴加 2 - 氟 - 溴苄 (3.99g, 149mmol) 。得到的混合物升温至环境温度，搅拌 4 小时。用薄层色谱跟踪反应进程。反应混合物在 1M 碳酸钾水溶液和二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷反萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥。期待的标题中间体和液相色谱纯化。产量: 2.145g (61 %) , 为清亮的油状物。NMR 和 MS 与期待的标题中间体结构相符。

制备

顺式 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁 - 2 - 烯基溴的制备



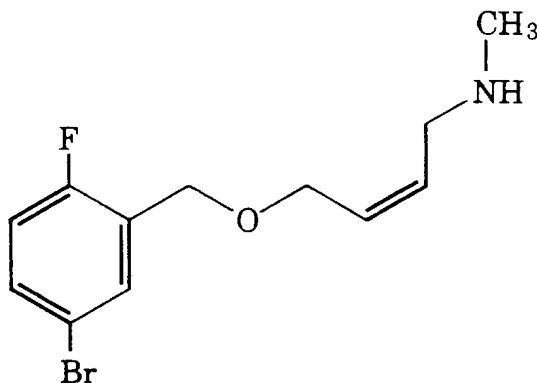
5

在氮气保护下，在 100ml 圆底烧瓶中，将 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁 - 2 - 烯 - 1 - 醇 (2.145g, 7.80mmol) 溶于乙醚。往反应混合物中先加三苯基膦 (2.66g, 10.1mmol)，后加四溴化碳 (3.36g, 10.1mmol)。得到的混合物在环境温度下搅拌 6 小时，搅拌进程中有白色沉淀生成。用薄层色谱跟踪反应进程。反应液过滤，滤液蒸发后得稠油状物。期待的标题中间体再用液相色谱纯化。产量： 2.16g (83 %)。NMR 和 MS 与预期的标题化合物的结构相符。

15

制备

顺式 N - 甲基 - 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁 - 2 - 烯基胺的制备



20

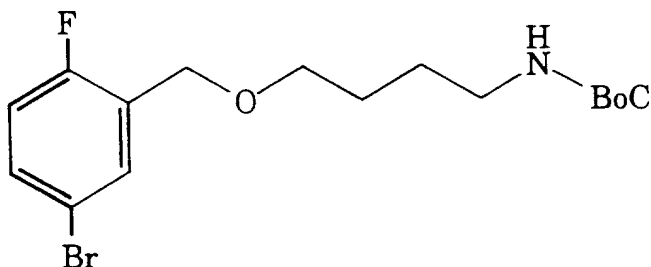
在 250ml 烧瓶中，将 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁 - 2 - 烯基溴 (1.968g, 5.89mmol) 溶于无水四氢呋喃 (40ml)。往该溶液中一次加甲胺 (29.5ml, 5.89mmol)，得到的混合物在环境温度下搅拌 5 小时。用薄层色谱跟踪反应进程。减压蒸去溶剂，残留物溶入 1M 碳酸钾水溶液，用二氯甲烷萃取 2 次。合并有机层，用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂，期待的标题中间体再用液相色谱纯化。产量： 1.199g (70 %)。NMR 和 MS 与预期的标题中间体的结构相符。

30

制备

N - (叔丁氧羰基) - 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁胺的制备

5



10 氮气保护下，在 25ml 烧瓶中，将 4 - (叔丁氧羰基氨基) 丁醇溶于四氢呋喃 (15ml)。得到的溶液冷至 - 40 °C，缓慢加入叔丁醇钾 (1M 的四氢呋喃溶液，2.14ml, 2.14mmol)。得到的混合物于 - 40 °C 搅拌 30 分钟。往该反应混合物中滴加 2 - 氟 - 5 - 溴苄 (521mg, 1.94mmol) 与四氢呋喃 (3.5ml) 的溶液。得到的混合物缓慢升温至 0 °C，并在 0 °C 搅拌 2 小时。用薄层色谱跟踪反应进程。反应混合物在 1M 碳酸钾水溶液和二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷反萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的中间体再用液相色谱纯化。产量：335mg (46 %)，为黄色油状物。

元素分析 $C_{16}H_{23}BrFNO_3$ ：

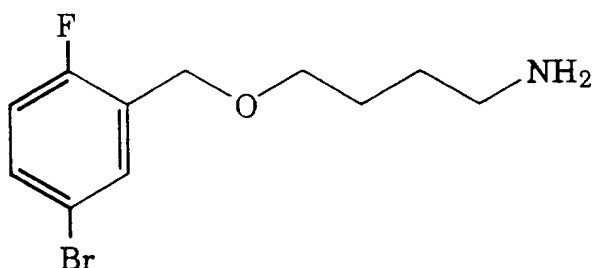
理论值：C, 51.07; H, 6.16; N, 3.72.

20 实测值：C, 51.18; H, 6.18; N, 3.80.

制备

4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁胺的制备

25



30 在氮气保护下，在 250ml 烧瓶中，将 N - (叔丁氧羰基) - 4 - (2 - 氟 - 5 - 溴苄氧基) 丁胺 (3.5g) 溶于二氯甲烷 (60ml) 中。在 0 °C 下往该溶液中加入三氟乙酸 (15ml)。得到的混合物在 0 °C 搅拌 30 分钟，在环境温度下搅拌 15 分钟。反应进程用薄层色谱跟踪。反应混合物

在 1M 碳酸钾水溶液二氯甲烷之间分配。水层用二氯甲烷反萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。期待的中间体再用液相色谱纯化。产量：1.82g。NMR 与期待的标题中间体的结构相符。

制备

5 4 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 2 - 羧酸的制备

在氩气保护下，将 4 - 甲基吡啶 (0.91g, 6.96mmol) 溶于 12ml 四氢呋喃。得到的溶液在干冰/丙酮浴中冷却。往该溶液中小心地加入正丁基锂 (1.6M 的己烷溶液, 4.48ml, 7.17mmol)，得到的混合物搅拌 50 分钟。在干冰/丙酮浴中往 26ml 四氢呋喃中鼓泡能 20 分钟二氧化碳。冷的二氧化碳/四氢呋喃套管导入到有机锂溶液中。往反应混合物中能二氧化碳，得到的混合物在干冰/丙酮浴上搅拌 30 分钟。反应混合物然后室温搅拌 10 分钟，同时继续能二氧化碳。停止能二氧化碳，反应混合物室温搅拌 90 分钟。

减压蒸去溶剂，往反应容器中加入氩气，然后用 5ml 四氢呋喃淋洗。

15 减压蒸去溶剂。棕色固体在氩气保护下于 4 °C 避光保存过夜。

残留物溶于 12ml 温四氢呋喃中，得到的溶液在干冰/丙酮浴中冷却。往该溶液中小心地加叔丁基锂溶液 (1.7M 的戊烷溶液, 4.22ml, 7.17mmol)，历时 15 分钟。得到的混合物在干冰/丙酮浴上搅拌大约 70 分钟。在另一个容器中，往用干冰/丙酮浴冷却的 26ml 四氢呋喃中通二氧化碳。将二氧化碳/四氢呋喃溶液经过导管加到有机锂溶液中。再往反应混合物中直接通 5 分钟二氧化碳。反应混合物在干冰/丙酮浴上搅拌 1 小时，然后往反应混合物中通半小时二氧化碳。往反应混合物中加 1ml 水，反应混合物室温搅拌 7 小时。

反应混合物倾到饱和氯化铵水溶液中，用乙醚萃取 2 次。合并有机层，减压除去溶剂，用水重结晶，得 0.17g 期待的中间体。水层加 5 % 硫酸酸化，室温搅拌 1 小时。滤集固体，又得 0.48g 期待的标题中间体。NMR 与预期的标题中间体的结构相符。

制备

4 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 2 - 羧酸甲酯的制备

30 在氩气保护下，将 4 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 2 - 羧酸 (0.64g, 3.65mmol) 溶于 20ml 甲醇。加入浓硫酸 (0.5ml)，得到的混合物加热回流过夜。用薄层色谱跟踪反应进程。减压蒸去一些溶剂，滤出得到的

结晶。将固体溶于乙醚，用饱和碳酸氢钠溶液洗2次，用饱和食盐水洗1次。有机层用无水硫酸镁干燥，减压蒸去溶剂。产量：0.38 g (55.1%)。

制备

2 - [4 - 氯苯氧甲基] - 3 - (2 - 溴乙酰基) - 1H - 吡啶的制备

- 5 在氮气保护下将溴乙酰溴 (1.31ml, 0.015mol) 加到泥浆状 2 - [4 - 氯苯氧甲基] - 1H - 吡啶 (0.81g, 0.003mol) 和碳酸锂 (2.22g, 0.03mol) 与乙醚 (37.5ml) 混合物中。得到的混合物加热到 55 °C，反应进程用薄层色谱跟踪。反应混合物在乙醇和碳酸氢钠溶液之间分配。有机层用水洗，饱和食盐水洗，然后用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。
- 10 产量：1.34g。NMR 与预期的标题化合物结构相符。

制备

2 - [4 - 氯苯氧甲基] - 3 - [2 - [4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 乙酰基] - 1H - 吡啶的制备

- 15 往 2 - [4 - 氯苯氧甲基] - 3 - (2 - 溴乙酰基) - 1H - 吡啶 (3mmol)。碳酸锂 (0.47g, 6mmol) 与四氢呋喃 (10ml) 的泥浆状混合物中加 4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 (1.01g, 6mmol)。得到的混合物室温搅拌大约 2.5 小时。反应进程用薄层色谱跟踪。反应混合物用 1N 盐酸萃取 2 次。合并的酸萃取液用乙酸乙酯萃取，然后用碳酸钠碱化，用乙酸乙酯萃取 2 次。二氯甲烷萃取 2 次。合并有机层，减压蒸去溶剂。
- 20 用乙醚研磨后得到 0.46g 期待的结晶性产物。

NMR、IR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

高分辨 FABMS $C_{28}H_{35}ClN_3O_2$:

理论值: 480.2418

实测值: 480.2411

25 FDMS 479(M+)

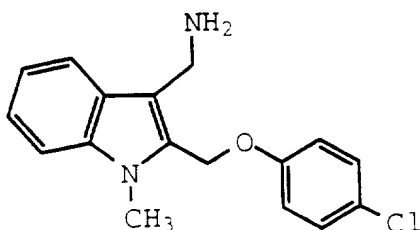
mp 144 - 145 °C

下面的实施例主要按前面的路线和方法所述制备。在下面的实施例中，只要不作说明，NMR 就与预期的标题化合物的结构相符。

实施例 1

- 30 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - (氨基) 甲基 - 1H - 吡啶的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 300 (M +)

10 元素分析 C₁₇H₁₇ClN₂O:

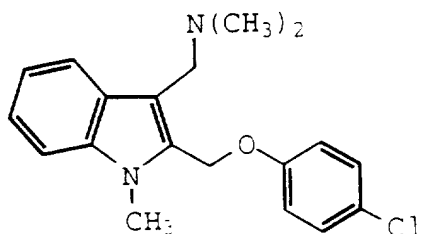
理论值: C, 67.88; H, 5.70; N, 9.31.

实测值: C, 67.64; H, 5.86; N, 9.24.

实施例 2

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(N,N - 二甲氨基)

15 甲基] - 1H - 吲哚



20

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 328 (M +)

25 元素分析 C₁₉H₂₁ClN₂O:

理论值: C, 69.40; H, 6.44; N, 8.52.

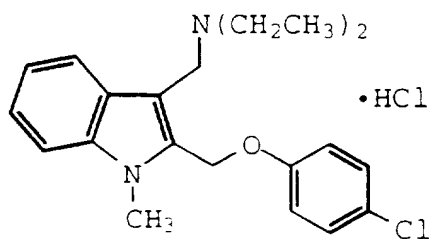
实测值: C, 69.18; H, 6.73; N, 8.54.

实施例 3

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(N,N - 二乙氨基)

30 甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备

5



NMR (DMSO) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 356 (M +)

元素分析 $C_{21}H_{25}ClN_2O_2 \cdot HCl$:

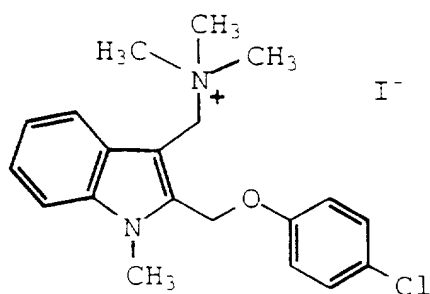
10 理论值: C, 64.12; H, 6.66; N, 7.12.

实测值: C, 64.30; H, 6.69; N, 7.18.

实施例 4

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(N,N,N - 三甲基铵基) 甲基] - 1H - 吲哚碘化物

15



20

NMR (DMSO) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 343 (M +)

元素分析 $C_{20}H_{24}ClN_2O \cdot I$:

25 理论值: C, 51.03; H, 5.14; N, 5.95.

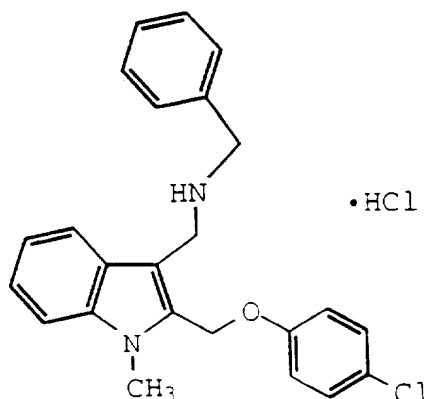
实测值: C, 50.80; H, 4.93; N, 6.00.

实施例 5

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(苄氨基) 甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备

30

5



10 NMR (DMSO) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 390 (M +)

元素分析 $C_{24}H_{23}ClN_2O \cdot HCl$:

理论值: C, 67.45; H, 5.66; N, 6.56.

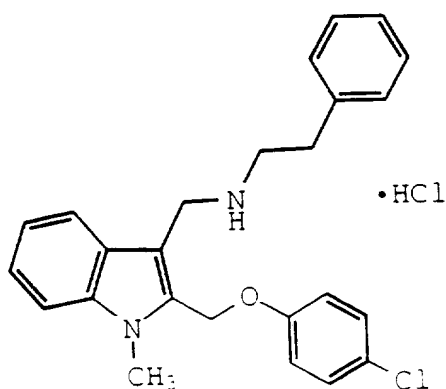
实测值: C, 67.63; H, 5.70; N, 6.60.

15

实施例 6

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(2 - 苯乙基氨基) 甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备

20



25

NMR (DMSO) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 404 (M +)

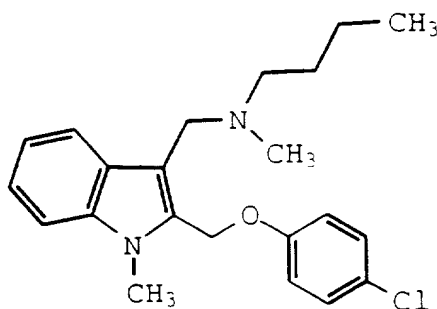
元素分析 $C_{25}H_{25}ClN_2O \cdot HCl$:

30 理论值: C, 68.03; H, 5.94; N, 6.35.

实测值: C, 68.27; H, 5.99; N, 6.60.

实施例 7

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(N - 甲基 - N - 丁基氨基) 甲基] - 1H - 吡啶的制备



NMR (CD_3Cl) 与预期的标题化合物的结构相符。

IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 370 (M^+)

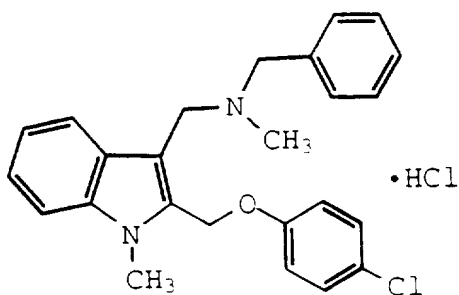
元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$:

理论值: C, 71.24; H, 7.34; N, 7.55.

实测值: C, 71.19; H, 7.48; N, 7.39.

实施例 8

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(N - 甲基 - N - 苄基氨基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备



NMR、IR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 404 (M^+)

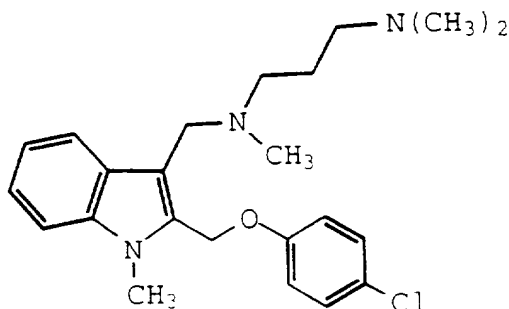
元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$:

理论值: C, 68.03; H, 5.94; N, 6.35.

实测值: C, 68.30; H, 5.92; N, 6.45.

实施例 9

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[N - 甲基 - N - (3 - N', N' - 二甲氨基丙基) 氨基] 甲基] - 1H - 吲哚的制备



NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 400 ($M + 1$)

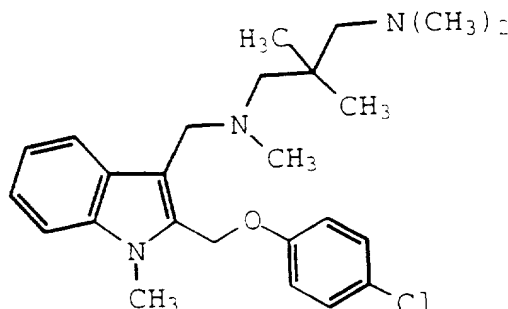
元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}$:

理论值: C, 69.07; H, 7.56; N, 10.51.

实测值: C, 69.33; H, 7.34; N, 10.41.

实施例 10

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[N - 甲基 - N - (3 - (N', N' - 二甲基氨基) - 2,2 - 二甲基丙基) 氨基] 甲基] - 1H - 吲哚的制备



NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 414 ($M + 1$)

元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}$:

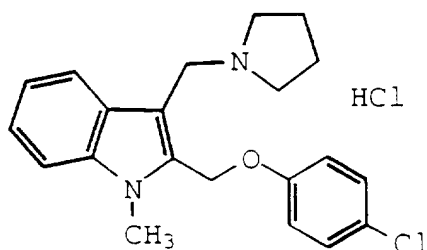
理论值: C, 69.93; H, 7.79; N, 10.15.

实测值: C, 69.67; H, 7.78; N, 10.17.

实施例 11

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(吡咯烷 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

5



10 NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。
FDMS 354 (M^+)

元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$:

理论值: C, 64.45; H, 6.18; N, 7.16.

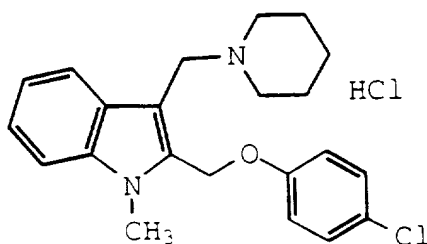
实测值: C, 64.66; H, 6.33; N, 7.03.

15

实施例 12

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

20



25 NMR、IR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。
FDMS 368 (M^+)

元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$:

理论值: C, 65.19; H, 6.46; N, 6.91.

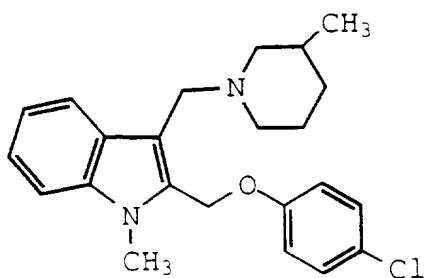
实测值: C, 65.46; H, 6.52; N, 7.16.

30

实施例 13

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(3 - 甲基哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶的制备

5



NMR (DMS) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 382 (M +)

10 元素分析 $C_{23}H_{27}ClN_2O$:

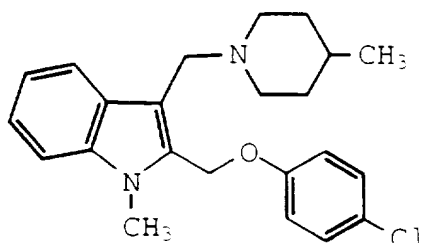
理论值: C, 72.14; H, 7.11; N, 7.32.

实测值: C, 72.38; H, 7.22; N, 7.36.

实施例 14

15 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(4 - 甲基哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

20



NMR (DMSO) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 382 (M +)

25 元素分析 $C_{23}H_{27}ClN_2O$:

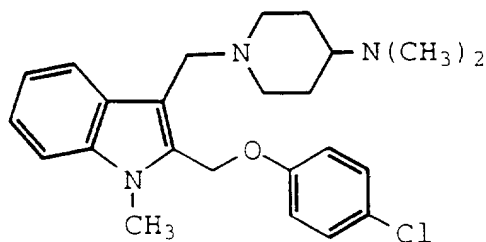
理论值: C, 72.14; H, 7.11; N, 7.32.

实测值: C, 72.33; H, 7.22; N, 7.47.

实施例 15

30 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[4 - (N,N - 二甲基氨基) 哌啶 - 1 - 基] 甲基] - 1H - 吲哚的制备

5



NMR (DMSO) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 411 (M +)

10 元素分析 $C_{24}H_{30}ClN_3O$:

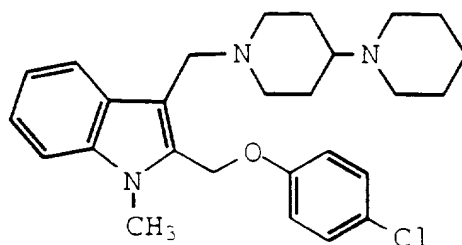
理论值: C, 69.97; H, 7.34; N, 10.20.

实测值: C, 69.74; H, 7.38; N, 10.13.

实施例 16

15 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 甲基] - 1H - 吲哚的制备

20



FDMS 451 (M +)

元素分析 $C_{27}H_{34}ClN_3O$:

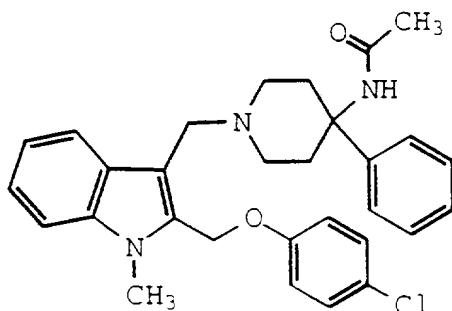
25 理论值: C, 71.74; H, 7.58; N, 9.30.

实测值: C, 71.55; H, 7.44; N, 9.14.

实施例 17

30 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(4 - 乙酰胺基 - 4 - 苯基哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

5



FDMS 501 (M +)

10 元素分析 $C_{30}H_{32}ClN_3O_2$:

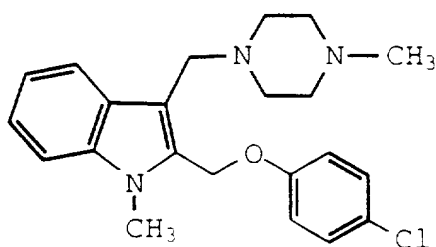
理论值: C, 71.77; H, 6.43; N, 8.37.

实测值: C, 71.79; H, 6.61; N, 8.52.

实施例 18

15 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

20



NMR ($CDCl_3$) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 383 (M +)

25 元素分析 $C_{22}H_{26}ClN_3O$:

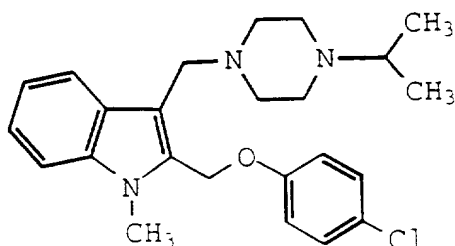
理论值: C, 68.83; H, 6.83; N, 10.95.

实测值: C, 68.80; H, 6.71; N, 10.95.

实施例 19

30 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(4 - 异丙基哌嗪 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 411 (M +)

10 元素分析 C₂₄H₃₀ClN₃O:

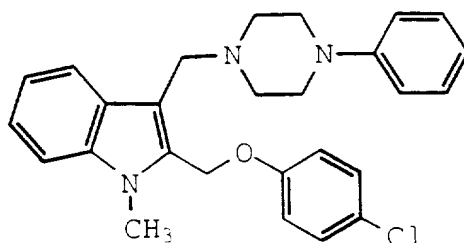
理论值: C, 69.97; H, 7.34; N, 10.20.

实测值: C, 69.97; H, 7.36; N, 10.02.

实施例 20

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(4 - 苯基哌嗪 - 1
15 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

20



NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 445 (M +)

25 元素分析 C₂₇H₂₈ClN₃O:

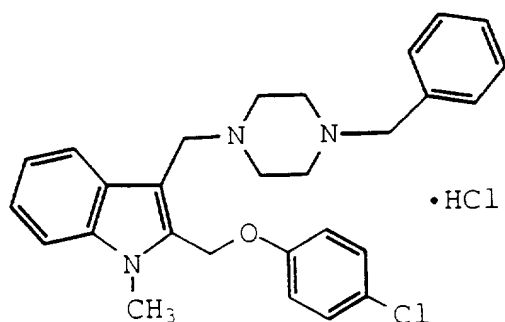
理论值: C, 72.71; H, 6.33; N, 9.42.

实测值: C, 73.00; H, 6.41; N, 9.51.

实施例 21

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(4 - 苄基哌嗪 - 1
30 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备

5



NMR (DMSO) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 459 (M +)

10 高分辨质谱 (FAB +) $C_{28}H_{31}ClN_3O$:

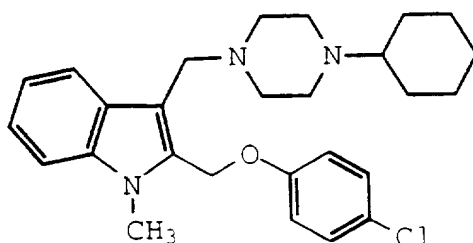
理论值: 460.2155.

实测值: 460.2145.

实施例 22

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(4 - 环己基哌嗪 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

20



NMR (DMSO) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 451 (M +)

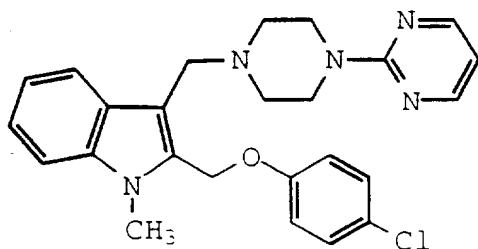
25 元素分析 $C_{27}H_{34}ClN_3O$:

理论值: C, 71.74; H, 7.58; N, 9.30.

实测值: C, 71.48; H, 7.53; N, 9.26.

实施例 23

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[(4 - 嘧啶 - 2 - 基) 哌嗪 - 1 - 基] 甲基] - 1H - 吲哚的制备



NMR (CD₃Cl) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 447 (M +)

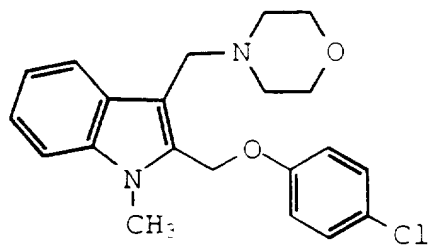
元素分析 C₂₅H₂₆ClN₅O:

10 理论值: C, 67.03; H, 5.85; N, 15.63.

实测值: C, 67.05; H, 5.93; N, 15.64.

实施例 24

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(吗啉 - 4 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备



NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 370 (M +)

元素分析 C₂₁H₂₃ClN₂O₂:

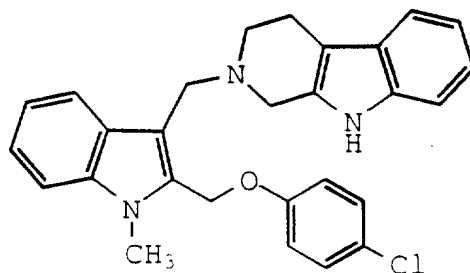
25 理论值: C, 68.01; H, 6.25; N, 7.55.

实测值: C, 67.84; H, 6.65; N, 7.25.

实施例 25

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(tryptolin - 2 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

5



NMR (CD₃Cl) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 455 (M +)

10 元素分析 C₂₈H₂₆ClN₃O:

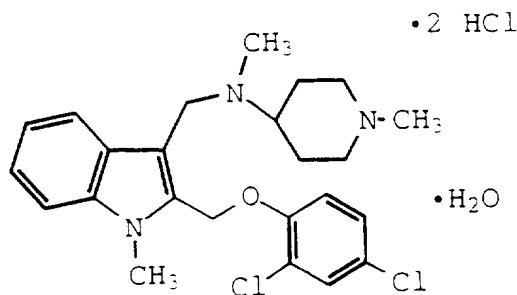
理论值: C, 73.75; H, 5.75; N, 9.21.

实测值: C, 73.99; H, 6.00; N, 9.03.

实施例 26

15 2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [N - (1 - 甲哌
啉 - 4 - 基) - N - 甲氨基) 甲基] - 1H - 吲哚二盐酸盐 - 水化物的
制备

20



NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

25 mp 196 - 197 °C

FDMS 446 (M +)

元素分析 C₂₄H₂₉Cl₂N₃O • 2HCl • H₂O:

理论值: C, 53.64; H, 6.19; N, 7.82.

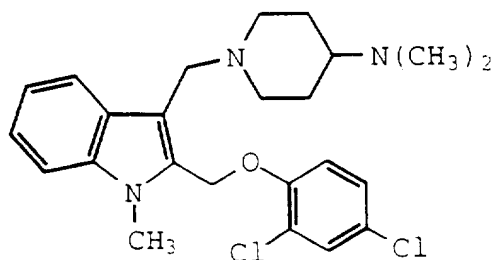
实测值: C, 53.66; H, 5.92; N, 8.10.

30

实施例 27

2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[4 - (N,N -
二甲氨基) 哌啶 - 1 - 基] 甲基] - 1H - 吲哚的制备

5



NMR、IR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

mp 105 - 106 °C

FDMS 445 (M +)

10 元素分析 $C_{24}H_{29}Cl_2N_3O$:

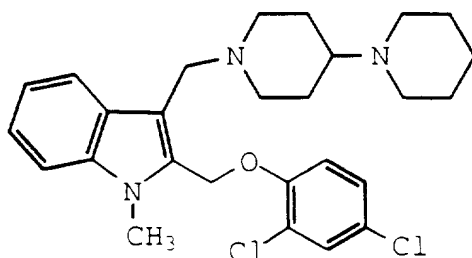
理论值: C, 64.57; H, 6.55; N, 9.41.

实测值: C, 64.27; H, 6.48; N, 9.49.

实施例 28

15 2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 甲基] - 1H - 吲哚的制备

20



NMR、IR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 485 (M +)

25 mp 106 - 107 °C

元素分析 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O$:

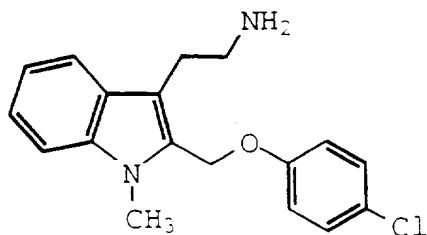
理论值: C, 66.66; H, 6.84; N, 8.64.

实测值: C, 66.92; H, 7.04; N, 8.74.

实施例 29

30 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - (2 - 氯乙基) - 1H - 吲哚的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 314 (M +)

元素分析 (FAB) C₁₈H₂₀ClN₂O:

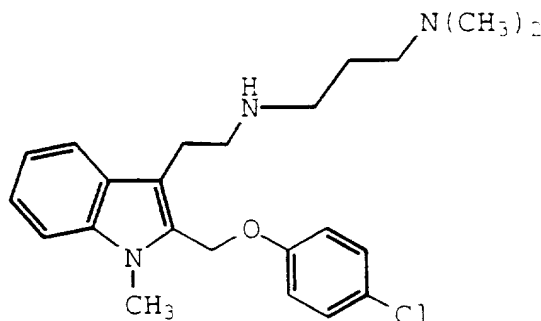
10 理论值: 315.1264.

实测值: 315.1246.

实施例 30

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [(3 - 二甲基氨基丙基) 氨基] 乙基] - 1H - 吲哚的制备

15



20

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 399 (M +)

25 元素分析 C₂₃H₃₀ClN₃O:

理论值: C, 69.07; H, 7.56; N, 10.51.

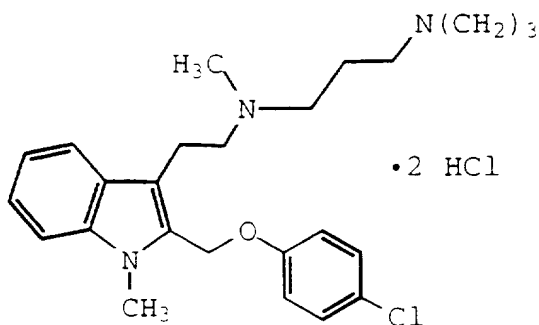
实测值: C, 69.23; H, 7.79; N, 10.52.

实施例 31

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 甲基 - N - (3 - 甲氨基丙基) 氨基] 乙基] - 1H - 吲哚二盐酸盐的制备

30

5



NMR (DMSO) 与预期的标题化合物的结构相符。

10 FDMS 413 (M +)

高分辨 FAB - MS $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}$:

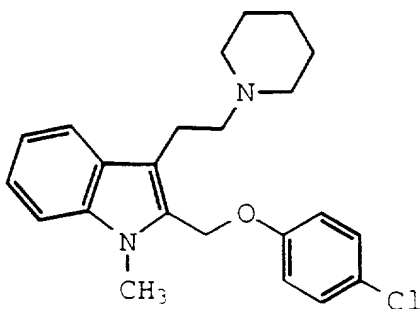
理论值: 414.2312.

实测值: 414.2312.

实施例 32

15 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (哌啶 - 1 - 基) 乙基] - 1H - 吡啶的制备

20



25 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 382 (M +)

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$:

理论值: C, 72.14; H, 7.11; N, 7.32.

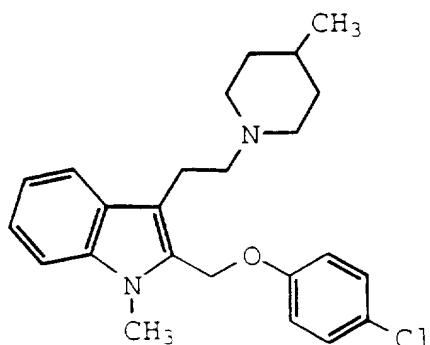
实测值: C, 72.40; H, 7.26; N, 7.37.

30

实施例 33

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - 甲基哌啶 - 1 - 基) 乙基] - 1H - 吡啶的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

10 FDMS 396 (M +)

元素分析 C₂₄H₂₉ClN₂O:

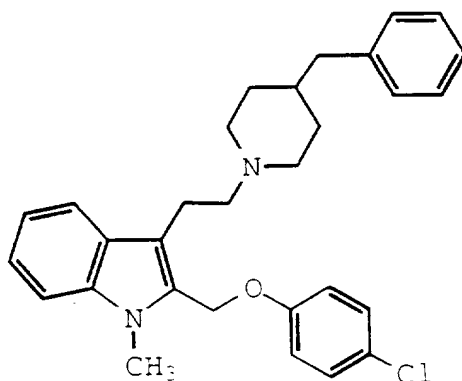
理论值: C, 72.62; H, 7.36; N, 7.06.

实测值: C, 72.40; H, 7.35; N, 7.25.

实施例 34

15 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - 苄基哌啶 - 1 - 基) 乙基] - 1H - 吲哚的制备

20



25 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 472 (M +)

元素分析 C₃₀H₃₃ClN₂O:

理论值: C, 76.17; H, 7.03; N, 5.92.

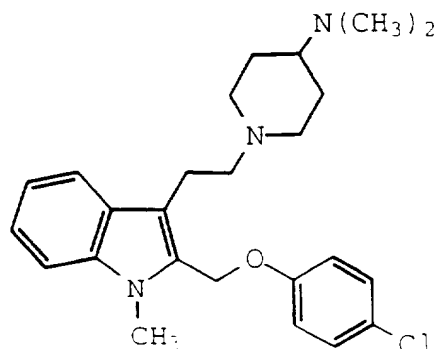
实测值: C, 76.37; H, 7.15; N, 5.85.

30

实施例 35

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [4 - (N,N - 二甲基氨基) 哌啶 - 1 - 基] 乙基] - 1H - 吲哚的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

10 高分辨 FAB - MS C₂₅H₃₃ClN₃O:

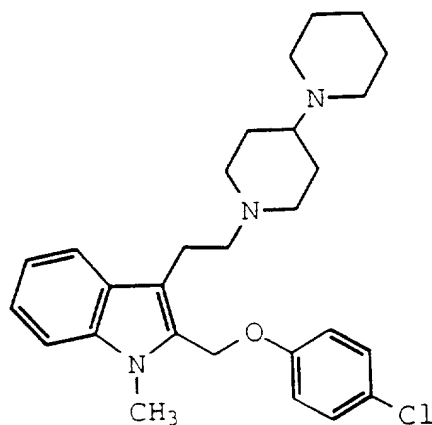
理论值: 426.2312.

实测值: 426.2297.

实施例 36

15 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 乙基] - 1H - 吲哚的制备

20



25 FDMS 465 (M +)

元素分析 C₂₈H₃₆ClN₃O:

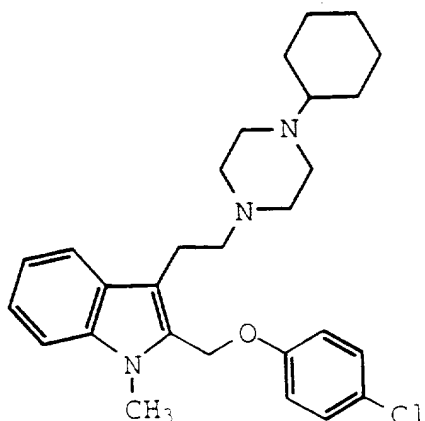
理论值: C, 72.16; H, 7.79; N, 9.02.

实测值: C, 72.09; H, 7.69; N, 9.09.

实施例 37

30 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - 环己基哌嗪 - 1 - 基) 乙基] - 1H - 吲哚的制备

5



10 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 465 (M +)

元素分析 C₂₈H₃₆ClN₃O:

理论值: C, 72.16; H, 7.79; N, 9.02.

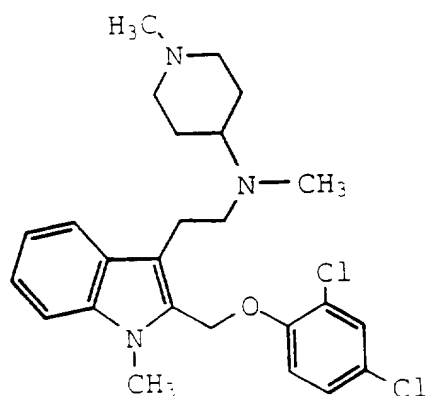
实测值: C, 72.00; H, 7.88; N, 9.05.

15

实施例 38

2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 甲基 - N - (1 - 甲基哌啶 - 4 - 基) 乙基] - 1H - 吡啶的制备

20



25

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 459 (M +)

元素分析 C₂₅H₃₁Cl₂N₃O:

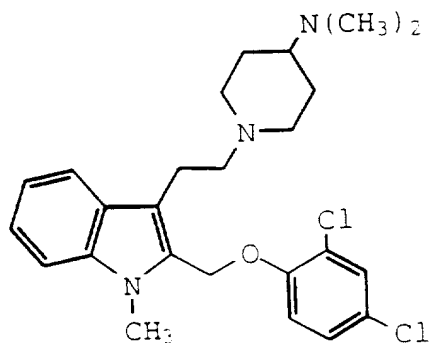
理论值: C, 65.21; H, 6.79; N, 9.13.

实测值: C, 65.07; H, 6.85; N, 9.06.

30

实施例 39

2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [4 - (N,N - 二甲基氨基) 哌啶 - 1 - 基] 乙基] - 1H - 吡啶的制备



NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

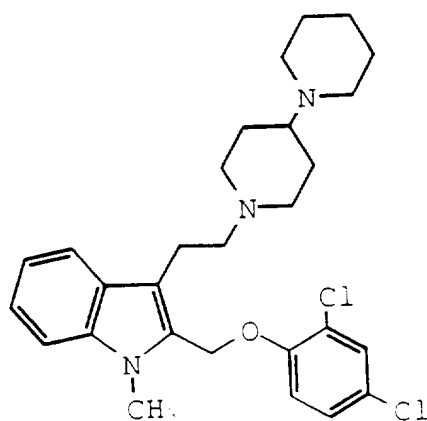
高分辨质谱 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$:

理论值: 460.1922.

实测值: 460.1890.

实施例 40

2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 乙基] - 1H - 吡啶的制备



NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

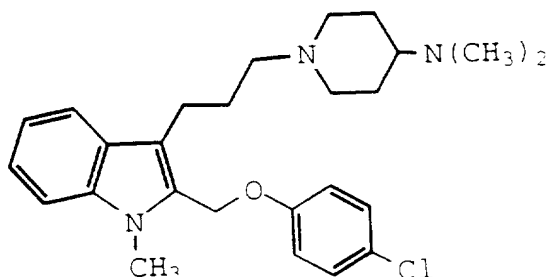
高分辨质谱 $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$:

理论值: 500.2235.

实测值: 500.2215.

实施例 41

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [3 - [4 - (N,N - 二甲基氨基) 哌啶 - 1 - 基) 丙基] - 1H - 吡啶的制备



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 440 (M +)

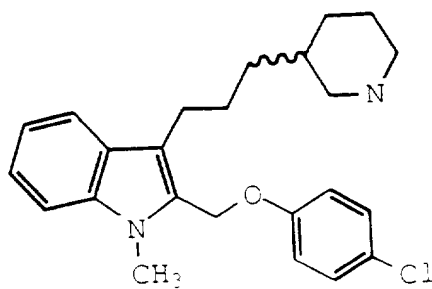
元素分析 C₂₆H₃₄ClN₃O:

理论值: C, 70.97; H, 7.79; N, 9.55.

实测值: C, 70.73; H, 7.65; N, 9.44.

实施例 42

(RS) - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 1H - 吡啶的制备



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

高分辨质谱 C₂₄H₃₀ClN₂O:

理论值: 397.2047.

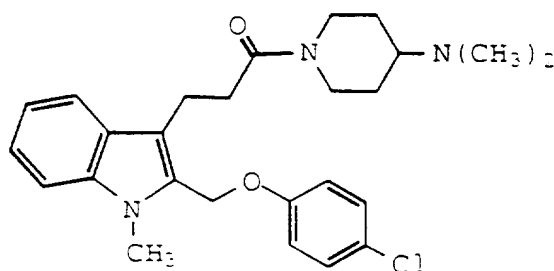
实测值: 397.2055.

实施例 43

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [[4 - (二甲

基氨基)哌啶-1-基]羰基]乙基]-1H-吡啶的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

10 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 453 (M +)

元素分析 C₂₆H₃₂ClN₃O₂:

理论值: C, 68.78; H, 7.10; N, 9.26.

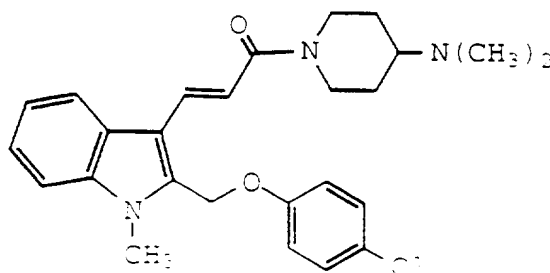
实测值: C, 68.74; H, 7.04; N, 9.38.

15

实施例 44

2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-甲基-3-[[2-[(4-(二甲氨基)哌啶-1-基]羰基]乙烯基]-1H-吡啶的制备

20



25 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

高分辨 FAB - MS C₂₆H₃₁ClN₃O₂:

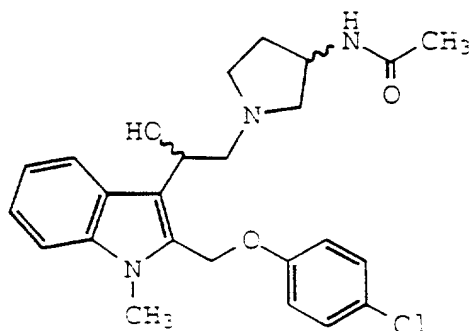
理论值: 452.2105.

实测值: 452.2099.

实施例 46

30 2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-甲基-3-[[1-羟基-2-[(3-乙酰氨基)吡咯烷-1-基]乙基]-1H-吡啶的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

10 FDMS 442 (M +)

高分辨 FAB - MS (M+1) C₂₄H₂₉ClN₃O₃:

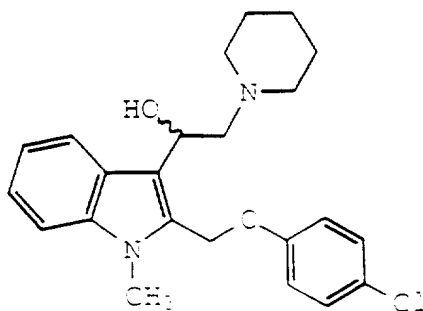
理论值: 442.1897.

实测值: 442.1878.

实施例 47

15 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - 羟基 - 2 - (哌啶 - 1 - 基) 乙基] - 1H - 吲哚的制备

20



25 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 398 (M +)

元素分析 C₂₃H₂₇ClN₂O₂:

理论值: C, 69.25; H, 6.82; N, 7.02.

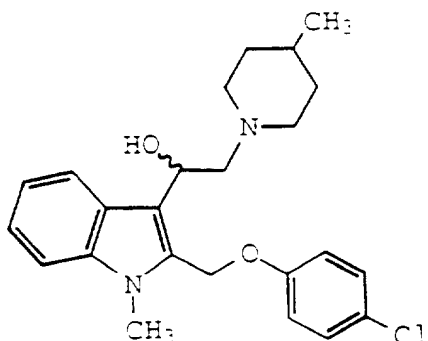
实测值: C, 69.51; H, 6.86; N, 6.81.

30

实施例 48

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - 羟基 - 2 - (4 - 甲基哌啶 - 1 - 基) 乙基] - 1H - 吲哚的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

10 FDMS 412 (M +)

元素分析 C₂₄H₂₉ClN₂O₂:

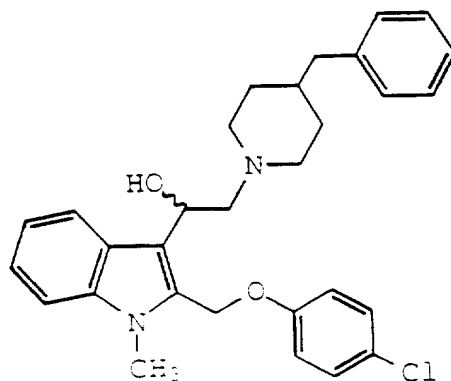
理论值: C, 69.80; H, 7.08; N, 6.78.

实测值: C, 70.02; H, 7.13; N, 7.00.

实施例 49

15 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - 羟基 - 2 - (4 - 苄基哌啶 - 1 - 基) 乙基] - 1H - 吲哚的制备

20



25

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 488 (M +)

元素分析 C₃₀H₃₃ClN₂O₂:

理论值: C, 73.67; H, 6.80; N, 5.73.

30

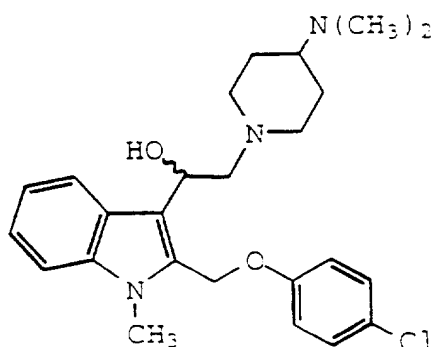
实测值: C, 73.52; H, 6.87; N, 5.58.

实施例 50

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 3 - [1 - 羟基 - 2 - (4 - 二甲氨基

哌啶-1-基)乙基]-1H-吡啶的制备

5



10 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 442 (M +)

元素分析 C₂₅H₃₂ClN₃O₂:

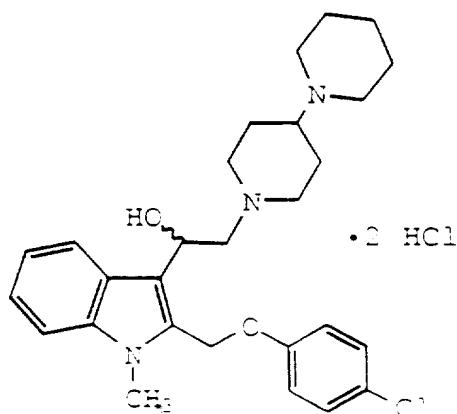
理论值: C, 67.94; H, 7.30; N, 9.51.

15 实测值: C, 67.73; H, 7.52; N, 9.75.

实施例 51

2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-甲基-3-[(1-羟基-2-[(4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基)乙基]-1H-吡啶二盐酸盐的制备

20



25

NMR (DMSO) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 481 (M + 1)

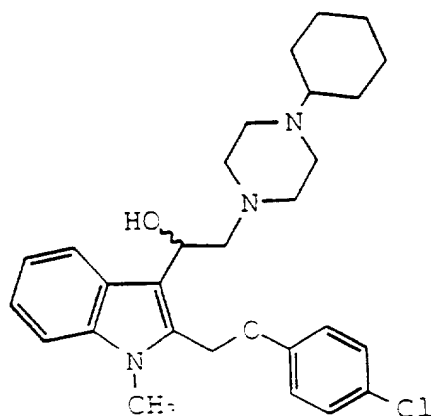
30 元素分析 C₂₈H₃₅ClN₃O₂ • 2 HCl

理论值: C, 60.71; H, 6.73; N, 7.59; Cl, 19.20.

实测值: C, 60.86; H, 6.90; N, 7.53; Cl, 19.19.

实施例 52

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - 羟基 - 2 - (4 - 环己基哌嗪 - 1 - 基) 乙基] - 1H - 吲哚的制备



NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 482 ($M + 1$)

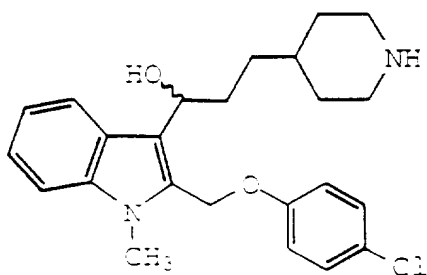
15 元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_2$:

理论值: C, 69.76; H, 7.53; N, 8.72.

实测值: C, 70.06; H, 7.61; N, 8.46.

实施例 53

20 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - 羟基 - 3 - (哌啶 - 4 - 基) 丙基] - 1H - 吲哚的制备



NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 412 ($M +$)

用色谱方法证实该单一化合物具有高纯度。

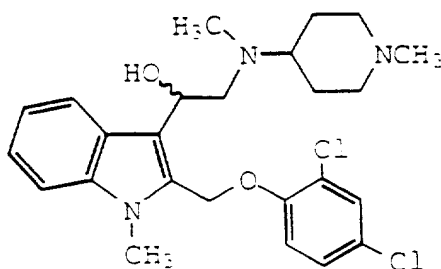
30 元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2$:

理论值: C, 69.80; H, 7.08; N, 6.78.

实测值: C, 68.18; H, 7.87; N, 6.58.

实施例 54

2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - 羟基 - 2 - [N - 甲基 - N - (1 - 甲基哌啶 - 4 - 基) 氨基] 乙基] - 1H - 吡啶的制备



NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

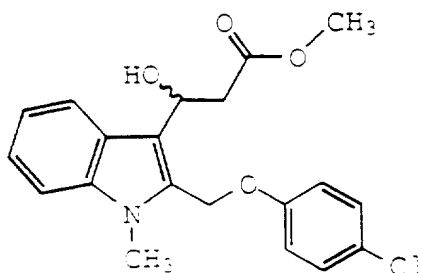
FDMS 475 (M^+)

元素分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$:

理论值: C, 63.02; H, 6.55; N, 8.82.
实测值: C, 63.43; H, 6.88; N, 8.92.

实施例 55

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - 羟基 - 2 - (甲氧羰基) 乙基] - 1H - 吡啶的制备



NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 373 (M^+)

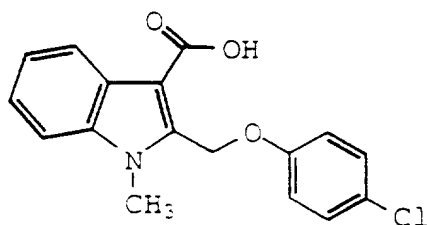
元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$:

理论值: C, 64.26; H, 5.39; N, 3.75.
实测值: C, 64.55; H, 5.23; N, 3.79.

实施例 56

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - 羧基 - 1H - 吲哚的制
备

5



10 NMR (DMSO) 与预期的标题化合物的结构相符。
FDMS 315 (M +)

元素分析 $C_{17}H_{14}ClNO_3$:

理论值: C, 64.67; H, 4.47; N, 4.44.

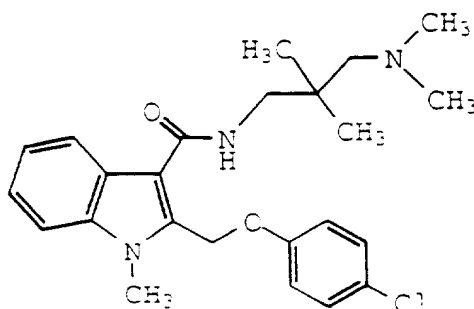
实测值: C, 64.84; H, 4.60; N, 4.54.

15

实施例 57

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[3 - 二甲基氨基 -
2,3 - 二甲基丙基氨基] 羰基] - 1H - 吲哚的制备

20



25 NMR ($CDCl_3$) 与预期的标题化合物的结构相符。
FAB 426 (M - 1)

元素分析 $C_{24}H_{30}ClN_3O_2$:

理论值: C, 67.36; H, 7.07; N, 9.82.

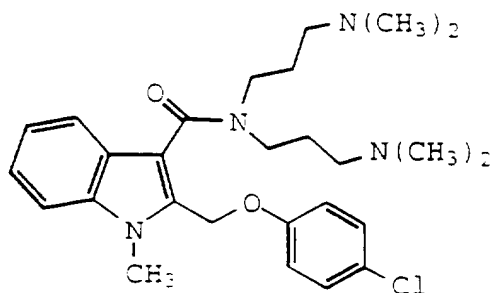
实测值: C, 67.58; H, 6.79; N, 9.64.

30

实施例 58

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[N,N - 双 (3 -
二甲基氨基丙基) 氨基] 羰基] - 1H - 吲哚的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 483 (M - 1)

10 FABMS 485 (M + 1)

元素分析 C₂₇H₃₇ClN₄O₂:

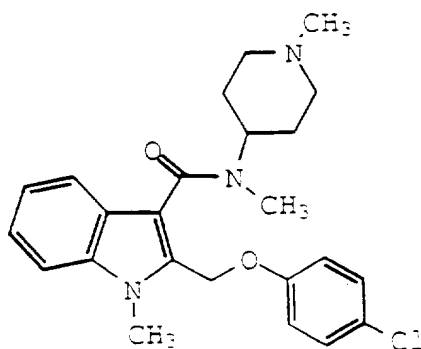
理论值: C, 66.86; H, 7.69; N, 11.55.

实测值: C, 66.91; H, 7.54; N, 11.69.

实施例 59

15 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[N - 甲基 - N - (1 - 甲基哌啶 - 4 - 基) 氨基] 羰基] - 1H - 吲哚的制备

20



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

25 FDMS 427 (M + 2)

元素分析 C₂₄H₂₈ClN₃O₂:

理论值: C, 67.67; H, 6.63; N, 9.86.

实测值: C, 67.38; H, 6.90; N, 9.94.

实施例 60

30 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 羰基] - 1H - 吲哚的制备

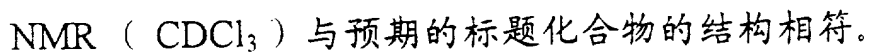


FDMS 465 (M +)

理论值: C, 69.59; H, 6.92; N, 9.02.

实测值: C, 69.47; H, 7.00; N, 9.22.

(RS) - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 3 - 基) 乙酰基] - 1H - 吡啶的制备

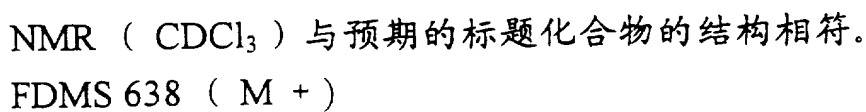


FDMS 396 (M +)

理论值: C, 69.60; H, 6.35; N, 7.06.

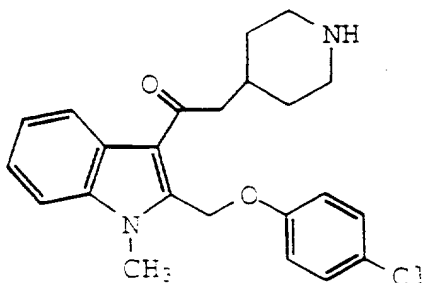
实测值: C. 69.71; H. 6.28; N. 7.20.

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(1 - 三苯甲基哌啶
30 - 4 - 基) 乙酰基] - 1H - 吡啶的制备



实测值: C, 78.73; H, 6.15; N, 4.25.

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 4 - 基) 乙
酰基] - 1H - 吡啶的制备



NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。
FDMS 397 ($\text{M} + 1$)

实测值: C, 69.34; H, 6.43; N, 6.86.

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[4 - (哌啶 - 1
30 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 乙酰基] - 1H - 吡啶二盐酸盐的制备

5



FDMS 479 (M +)

实测值: C, 60.67; H, 6.70; N, 7.38.

15 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[2 - (哌啶 - 3 - 基) 乙基] 羰基] - 1H - 吡啶的制备

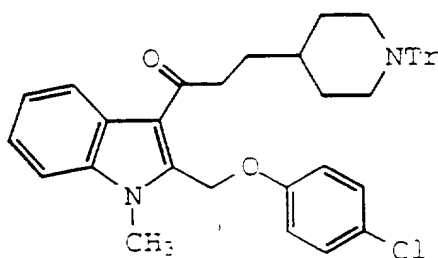


25 FDMS 411 (M + 1)

实测值: C, 70.38; H, 6.39; N, 7.02.

30 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[2 - (1 - 三苯甲
基哌啶 - 4 - 基) 乙基] 羧基] - 1H - 吡啶的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

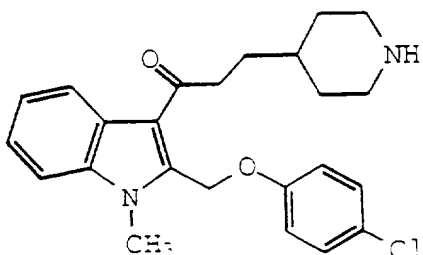
C₄₃H₄₁ClN₂O₂ FDMS 652 (M⁺)。

10 色谱证明产品为高纯度的单一化合物。

实施例 67

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[2 - (哌啶 - 4 - 基) 乙基] 羰基] - 1H - 吲哚的制备

15



20

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 411 (M + 1)

元素分析: C₂₄H₂₇ClN₂O₂

理论值: C, 70.15; H, 6.62; N, 6.82

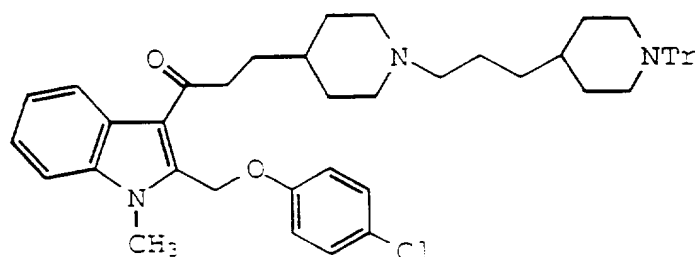
25 实测值: C, 69.87; H, 6.54; N, 6.79

实施例 68

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[2 - [1 - [3 - [(1 - 三苯甲基哌啶 - 4 - 基) 丙基] 哌啶 - 4 - 基]] 乙基] 羰基] - 1H - 吲哚的制备

30

5



FDMS 779 (M + 2)

元素分析 $C_{51}H_{56}ClN_3O$:

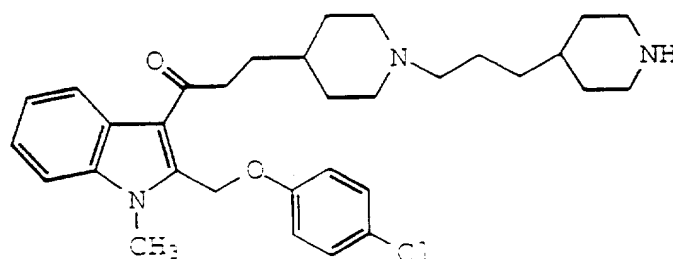
10 理论值: C, 78.69; H, 7.25; N, 5.40.

实测值: C, 78.90; H, 7.34; N, 5.60.

实施例 69A

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[2 - [1 - [3
- (哌啶 - 4 - 基) 丙基] 哌啶 - 4 - 基]] 乙基] 羰基] - 1H - 吲哚

15 的制备



20

NMR ($CDCl_3$) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 536 (M +)

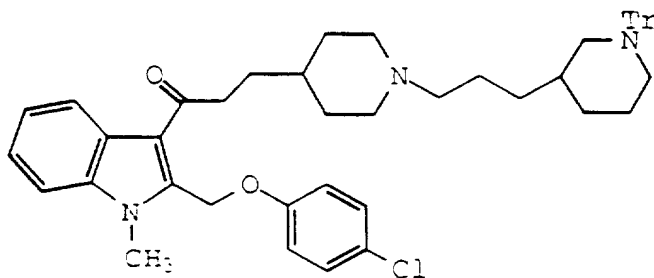
25 高分辨 FAB (M+1) $C_{32}H_{43}ClN_3O_2$:

理论值: 536.3044 .

实测值: 536.3044 .

实施例 69B

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[2 - [1 - [3
30 - (1 - 三苯甲基哌啶 - 3 - 基) 丙基] 哌啶 - 4 - 基]] 乙基] 羰基]
- 1H - 吲哚的制备



FDMS 779 (M + 2)

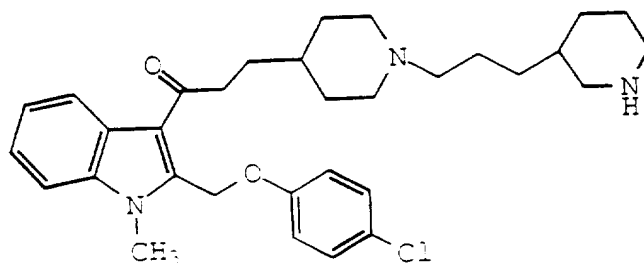
元素分析 $C_{51}H_{56}ClN_3O_2$:

10 理论值: C, 78.69; H, 7.25; N, 5.40.
实测值: C, 78.92; H, 7.41; N, 5.27.

实施例 69C

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[2 - [1 - [3 -
- (哌啶 - 3 - 基) 丙基] 哌啶 - 4 - 基] 乙基] 羰基] - 1H - 吲哚的

15 制备



20

NMR ($CDCl_3$) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 536 (M + 2)

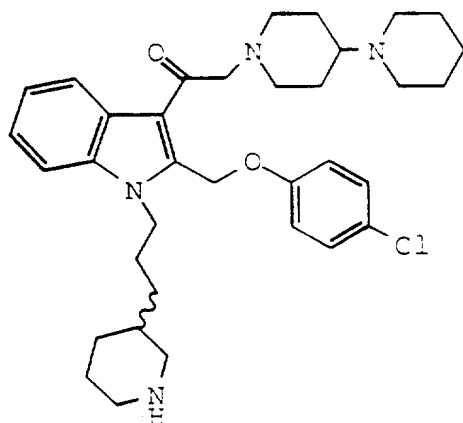
25 元素分析 $C_{32}H_{42}ClN_3O_2$:

理论值: C, 71.69; H, 7.90; N, 7.84.
实测值: C, 71.45; H, 7.85; N, 7.61.

实施例 70

(RS) - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (哌啶 - 3 - 基)
30 丙基] - 3 - [[4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 乙酰基] - 1H
- 吲哚的制备

5



10 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

高分辨 FAB - MS (M⁺) C₃₅H₄₈ClN₄O₂:

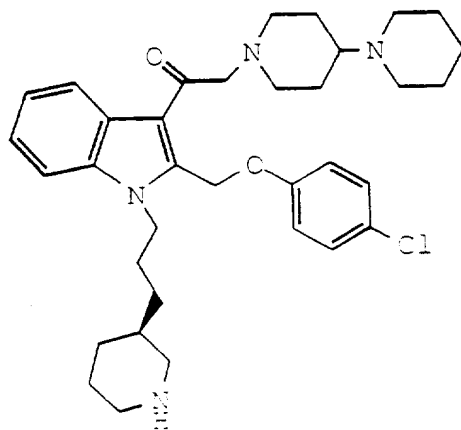
理论值: 591.3466.

实测值: 591.3476.

实施例 70A

15 (S) - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 3 - [[4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 乙酰基] - 1H - 吡啶的制备

20



25

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FABMS 591.3476 (M⁺)

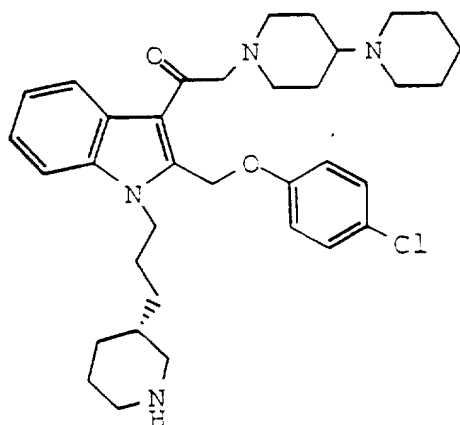
元素分析 C₃₅H₄₇ClN₄O₂:

30 理论值: C, 71.10; H, 8.01; N, 9.48.

实测值: C, 70.82; H, 8.14; N, 9.23.

实施例 70B

(R) - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 3 - [[4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 乙酰基] - 1H - 吡啶的制备



NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

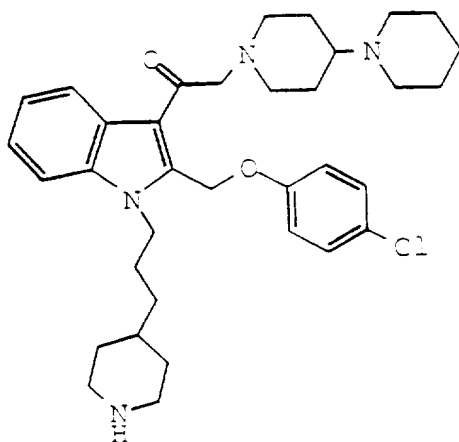
15 高分辨质谱 $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{ClN}_4\text{O}_2$:

理论值: 591.3466

实测值: 591.3458

实施例 71

20 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (哌啶 - 4 - 基) 丙基] - 3 - [[4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 乙酰基] - 1H - 吡啶的制备



30 NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

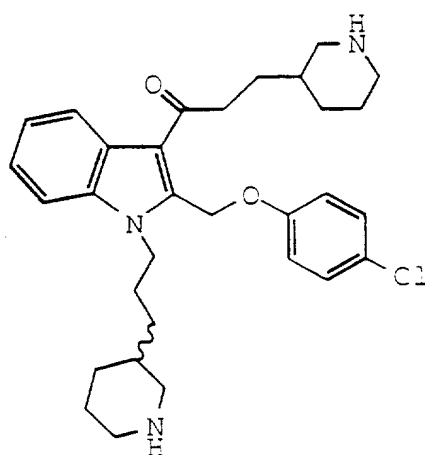
元素分析 $C_{35}H_{48}ClN_4O_2$:

理论值: 591.3466.

实测值: 591.3464.

实施例 72

5 (RS) - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 3 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙酰基] - 1H - 吡啶的制备



NMR ($CDCl_3$) 与预期的标题化合物的结构相符。

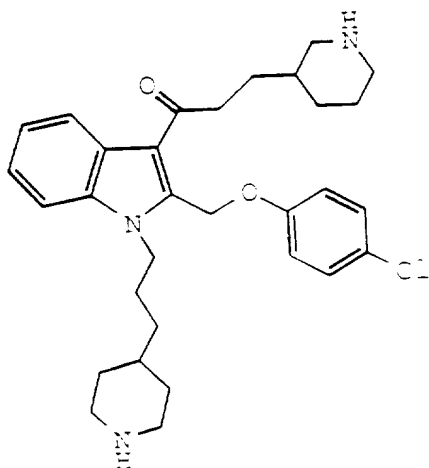
高分辨质谱 $C_{31}H_{41}ClN_3O_2$:

理论值: 522.2887.

实测值: 522.2905.

实施例 73

20 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (哌啶 - 4 - 基) 丙基] - 3 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙酰基] - 1H - 吡啶的制备



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

高分辨质谱 C₃₁H₄₁ClN₃O₂ (M+1):

理论值: 522.2887.

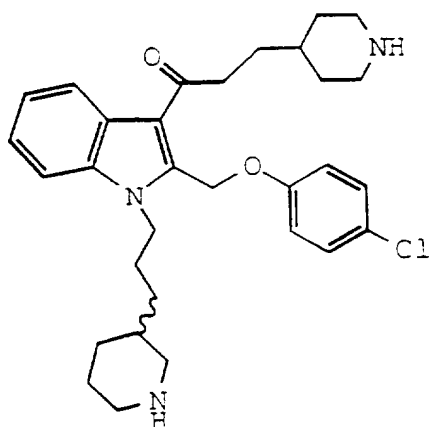
实测值: 522.2910.

5

实施例 74

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙基] -
3 - [3 - (哌啶 - 4 - 基) 丙酰基] - 1H - 吡啶的制备

10



15

IR 和 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FABMS 522 (M + 1)

元素分析 C₃₁H₄₀ClN₃O₂:

理论值: C, 71.31; H, 7.72; N, 8.05.

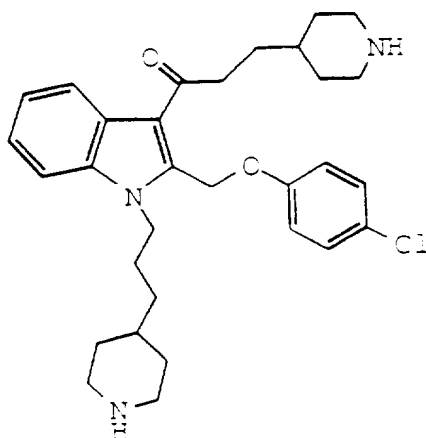
20

实测值: C, 71.04; H, 7.89; N, 7.78.

实施例 75

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (哌啶 - 4 - 基) 丙基] -
3 - [3 - (哌啶 - 4 - 基) 丙酰基] - 1H - 吡啶的制备

25



30

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 522 (M + 1)

元素分析 C₃₁H₄₀ClN₃O₂:

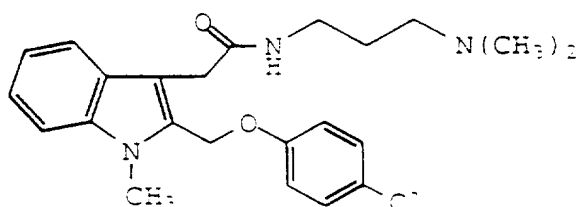
理论值: C, 71.31; H, 7.72; N, 8.05.

5 分析值: C, 71.10; H, 7.66; N, 7.97.

实施例 76

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[3 - (二甲基氨基) 丙基氨基] 羰基] 甲基] - 1H - 吡啶的制备

10



15 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 413 (M +)

元素分析 C₂₃H₂₈ClN₃O₂:

理论值: C, 66.74; H, 6.82; N, 10.15.

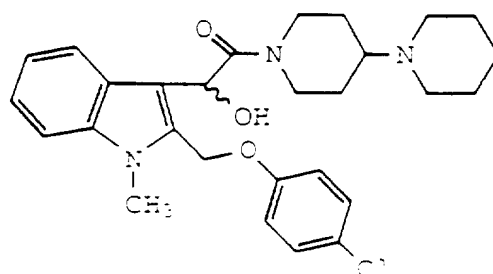
分析值: C, 66.89; H, 6.96; N, 10.11.

20

实施例 77

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [1 - 羟基 - 1 - [[4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 羰基] 甲基] - 1H - 吡啶的制备

25



30 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 495 (M +)

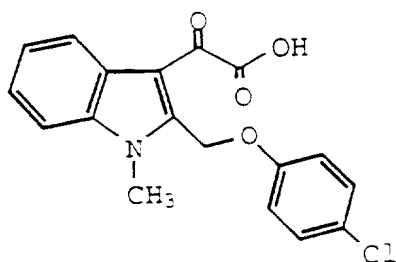
元素分析 C₂₈H₃₄ClN₃O₃:

理论值: C, 67.80; H, 6.91; N, 8.47.

分析值: C, 67.86; H, 6.90; N, 8.45.

实施例 78

2 - [1 - 甲基 - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] 吡咯 - 3 - 基] 乙醛酸
5 的制备



NMR (DMSO) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 343 (M +)

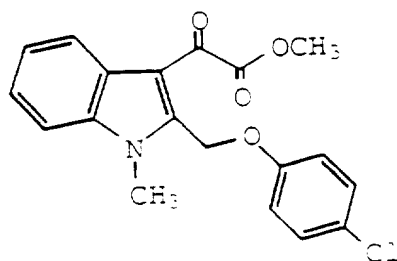
15 元素分析 $C_{18}H_{14}ClNO_4$:

理论值: C, 62.89; H, 4.11; N, 4.07.

分析值: C, 63.15; H, 4.37; N, 3.92.

实施例 79

2 - [1 - 甲基 - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] 吡咯 - 3 - 基] 乙醛酸
20 甲酯的制备



NMR ($CDCl_3$) 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

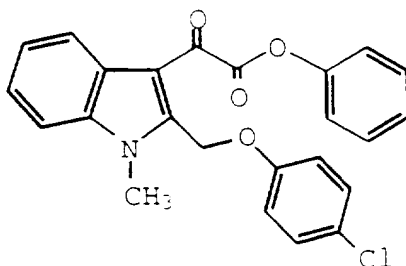
高分辨 FAB (M + 1) $C_{19}H_{17}ClNO_4$:

30 理论值: 358.0846.

分析值: 358.0818.

实施例 80

2 - [1 - 甲基 - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] 吲哚 - 3 - 基] 乙醛酸苯酯的制备



NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 419 ($\text{M} +$)

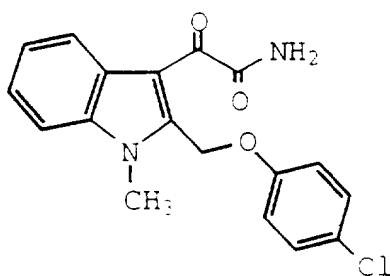
元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$:

理论值: C, 68.66; H, 4.32; N, 3.34.

分析值: C, 68.90; H, 4.49; N, 3.33.

实施例 81

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - 氨基 - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备



NMR (DMSO) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 342 ($\text{M} +$)

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3$:

理论值: C, 63.07; H, 4.41; N, 8.17.

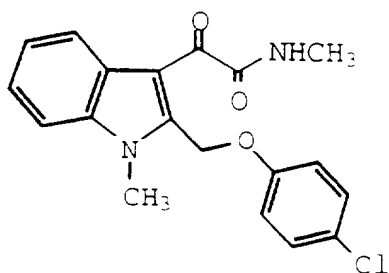
实测值: C, 63.36; H, 4.50; N, 8.18.

实施例 82

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - 甲氨基 - 1,2 -

乙二酰基]-1H-吡啶的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

10 FDMS 357 (M + 1)

元素分析 C₁₉H₁₇ClN₂O₃:

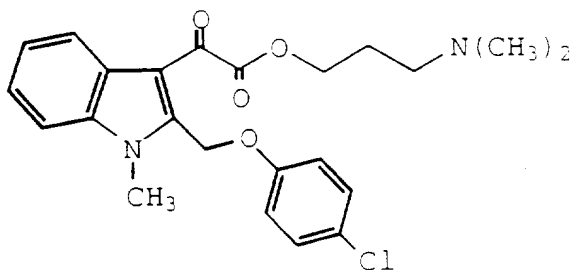
理论值: C, 63.96; H, 4.80; N, 7.85.

实测值: C, 63.97; H, 4.83; N, 7.82.

实施例 83

15 2-[(1-甲基-2-[(4-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基)乙醛酸
3-二甲基氨基丙酯的制备

20



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

25 C₂₃H₂₅ClN₂O₄: FAB 429 (M +)。

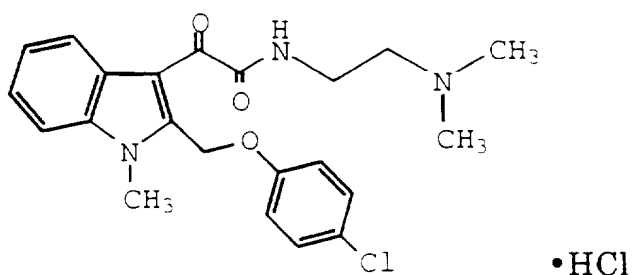
用色谱方法证明产品为高纯度的单一化合物。

实施例 84

2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-甲基-3-[(2-[(2-(二甲氨基)乙基氨基]-1,2-乙二酰基]-1H-吡啶盐酸盐的制备

30

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

IR 与预期的标题化合物的结构相符。

10 FDMS 413 (M +)

元素分析 C₂₂H₂₄ClN₃O₃ • HCl:

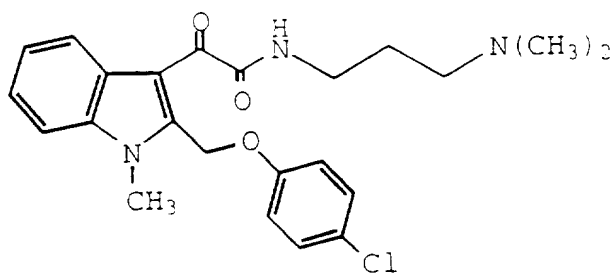
理论值: C, 58.67; H, 5.59; N, 9.33.

实测值: C, 58.38; H, 5.82; N, 9.48.

实施例 85

15 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [3 - (二甲氨基) 丙基氨基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备

20



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

25 高分辨 FAB - MS (M + 1) C₂₃H₂₇ClN₃O₃:

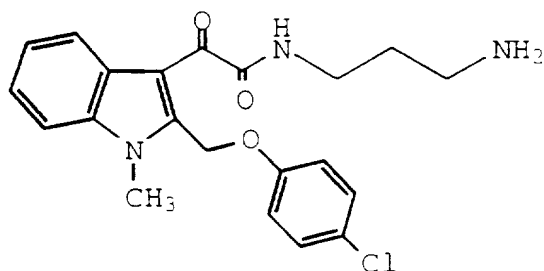
理论值: 428.1741.

实测值: 428.1738.

实施例 86

30 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [3 - 氨基丙基氨基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备

5



IR、NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 399 (M +)

10 元素分析 $C_{21}H_{22}ClN_3O_3$:

理论值: C, 63.08; H, 5.55; N, 10.51.

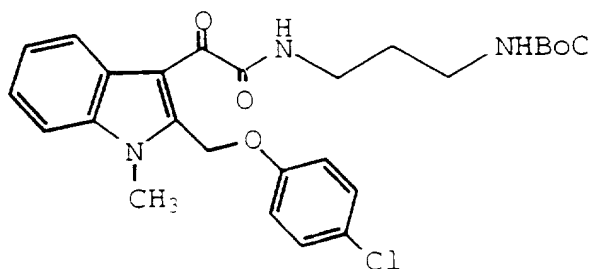
实测值: C, 69.53; H, 6.18; N, 11.70.

色谱方法证实, 该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 87

15 2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-甲基-3-[(2-[(叔丁氧羰基氨基)丙基氨基]-1,2-乙二酰基)-1H-吲哚的制备

20



IR、NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

25 FDMS 499 (M +)

mp 175 - 176 °C

元素分析 $C_{26}H_{30}ClN_3O_5$:

理论值: C, 62.46; H, 6.05; N, 8.40.

实测值: C, 62.19; H, 6.08; N, 8.27.

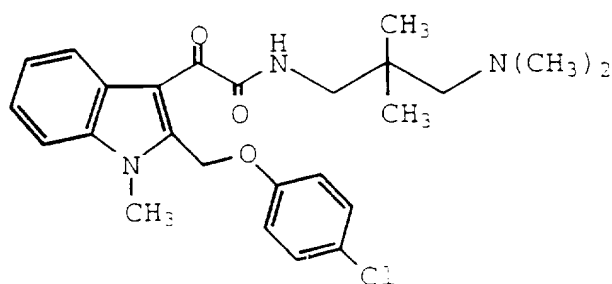
30

实施例 88

2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-甲基-3-[(2-[(2,2-二甲基-3-(二甲基氨基)丙基氨基)-1,2-乙二酰基]-1H-吲哚的制

备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

10 FDMS 455 (M +)

元素分析 C₂₅H₃₀ClN₃O₃:

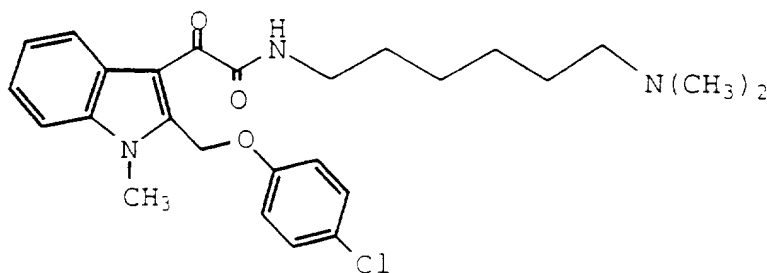
理论值: C, 65.85; H, 6.63; N, 9.22.

实测值: C, 65.62; H, 6.76; N, 9.12.

实施例 89

15 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [6 - (二甲基氨基) 己基氨基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备

20



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

25

IR 与预期的标题化合物的结构相符。

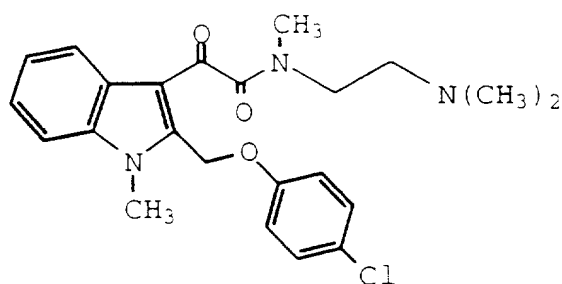
高分辨率 FAB - MS (M + 1) C₂₇H₃₃ClN₃O₃:

理论值: 470.2210

实测值: 470.2196

实施例 90

30 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 甲基 - 2 - (二甲基氨基) 乙基氨基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备



5

NMR, UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 427 ($M +$) . mp 142-143°C.

元素分析 $C_{23}H_{26}ClN_3O_3$:

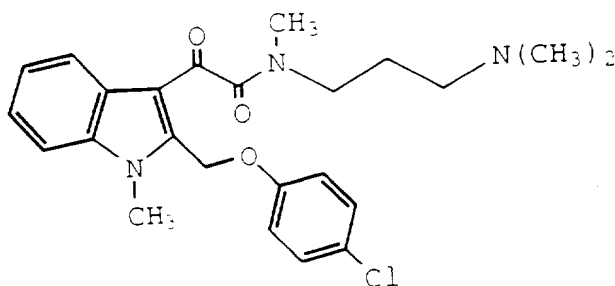
10 理论值: C, 64.56; H, 6.12; N, 9.82.

实测值: C, 64.82; H, 6.32; N, 9.89.

实施例 91

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 甲基 - 3 -
- (二甲基氨基) 丙基氨基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备

15



20

NMR ($CDCl_3$) 与预期的标题化合物的结构相符。

IR 与预期的标题化合物学结构相符。

高分辨率 FAB - MS ($M + 1$) $C_{24}H_{29}ClN_3O_3$:

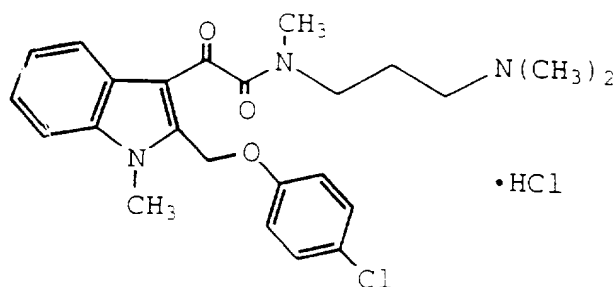
25 理论值: 442.1897

实测值: 442.1904

实施例 92

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 甲基 - 3 -
- (二甲基氨基) 丙基氨基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚盐酸盐的
30 制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

IR 与预期的标题化合物学结构相符。

10 高分辨率 FAB - MS (M + 1) C₂₄H₂₉ClN₃O₃:

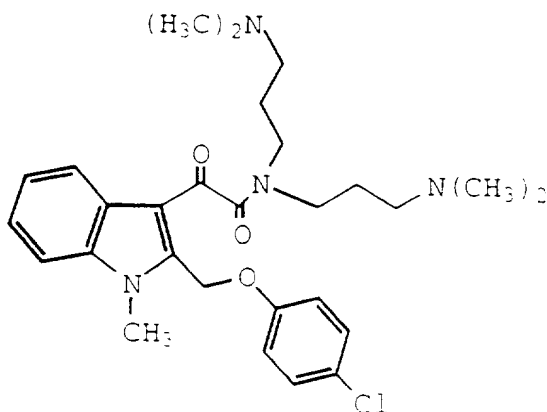
理论值: 442.1897.

实测值: 442.1895.

实施例 93

15 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [双[(二甲基氨基)丙基]氨基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备

20



25 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 512 (M +)

元素分析 C₂₈H₃₇ClN₄O₃:

理论值: C, 65.55; H, 7.27; N, 10.92.

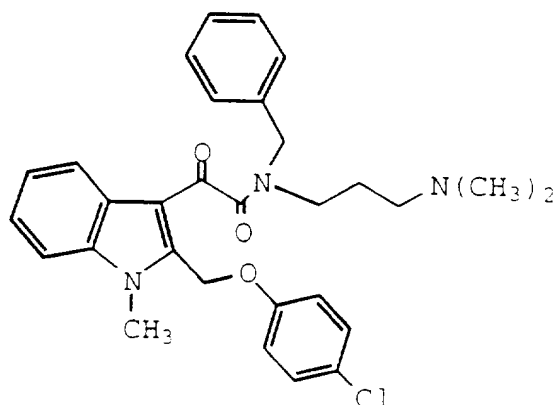
实测值: C, 65.85; H, 7.46; N, 11.04.

30

实施例 94

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 苄基 - 3 - (二甲基氨基) 丙基氨基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备

5



10 NMR, UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 517 (M +)

元素分析 $C_{30}H_{32}ClN_3O_3$:

理论值: C, 69.55; H, 6.23; N, 8.11.

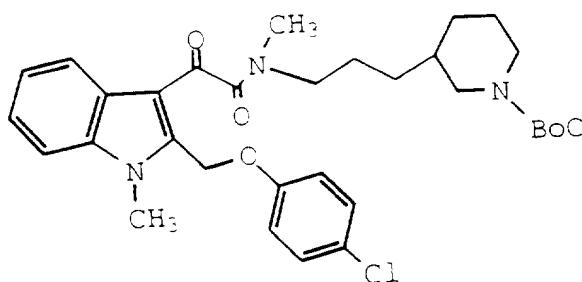
实测值: C, 69.82; H, 6.31; N, 8.13.

15

实施例 95

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 甲基 - 3 -
- [1 - (叔丁氧羰基) 哌啶 - 3 - 基] 丙基氨基] - 1,2 - 乙二酰基]
- 1H - 吲哚的制备

20



25

NMR ($CDCl_3$) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 581 (M +)

元素分析 $C_{32}H_{40}ClN_3O_5$:

理论值: C, 66.02; H, 6.93; N, 7.22.

30

实测值: C, 65.91; H, 7.14; N, 7.08.

实施例 96

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (1 - 甲基哌啶

CN1CCCC1C(=O)C(=O)c2c(COC3=CC=C(C=C3)Cl)c[nH]2

10

FDMS 439 (M +)

理论值: C, 65.52; H, 5.96; N, 9.55.

15

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 甲基 - (1 - 甲基吡咯烷 - 3 - 基) 氨基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吡啶的
制备

CN1CCCC1C(=O)OCc2c[nH]c3ccccc23C(=O)N(C)Cc4ccc(Cl)cc4

NMR, UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

元素分析 $C_{24}H_{26}ClN_3O_3$:

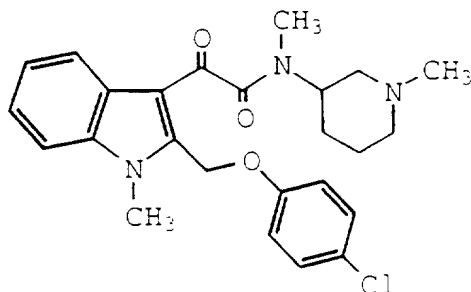
30

实测值: C, 65.54; H, 6.03; N, 9.69.

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 甲基 -

(1-甲基哌啶-3-基)氨基]-1,2-乙二酰基]-1H-吲哚的制备

5



10 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 453 (M +)

元素分析 C₂₅H₂₈ClN₃O₃:

理论值: C, 66.14; H, 6.22; N, 9.26.

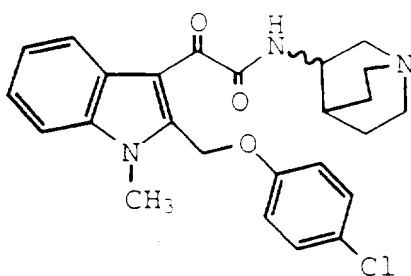
实测值: C, 65.86; H, 6.17; N, 9.29.

15

实施例 99

2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-甲基-3-[2-[(喹宁环-3-基)氨基]-1,2-乙二酰基]-1H-吲哚的制备

20



25 NMR, UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 451 (M +). mp 204-205°C.

元素分析 C₂₅H₂₆ClN₃O₃:

理论值: C, 66.44; H, 5.80; N, 9.30.

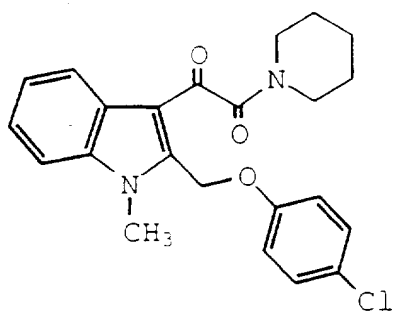
实测值: C, 66.37; H, 5.88; N, 9.37.

30

实施例 100

2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-甲基-3-[2-(哌啶-1-基)-1,2-乙二酰基]-1H-吲哚的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 410 (M +)

10 元素分析 C₂₃H₂₃ClN₂O₃:

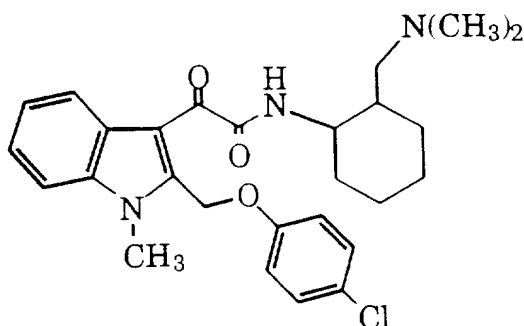
理论值: C, 67.22; H, 5.64; N, 6.82.

实测值: C, 67.50; H, 5.81; N, 6.63.

实施例 101

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [2 - (二甲基
15 氨基甲基) 环己基氨基 - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

20



NMR (DMSO) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 481 (M +)

25 元素分析 C₂₇H₃₂ClN₃O₃ · HCl:

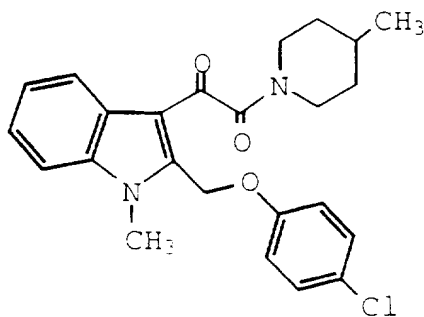
理论值: C, 62.55; H, 6.42; N, 8.10.

实测值: C, 62.56; H, 6.44; N, 8.06.

实施例 102

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - 甲基哌啶
30 - 1 - 基) 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吡啶的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

IR 与预期的标题化合物的结构相符。

10 FDMS 424 (M +)

元素分析 C₂₄H₂₅ClN₂O₃:

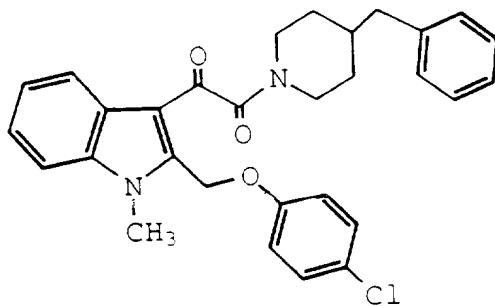
理论值: C, 67.84; H, 5.93; N, 6.59.

实测值: C, 68.04; H, 5.85; N, 6.74.

实施例 103

15 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - 苄基哌啶 - 1 - 基) - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备

20



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

25

IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 500 (M +)

元素分析 C₃₀H₂₉ClN₂O₃:

理论值: C, 71.92; H, 5.83; N, 5.59.

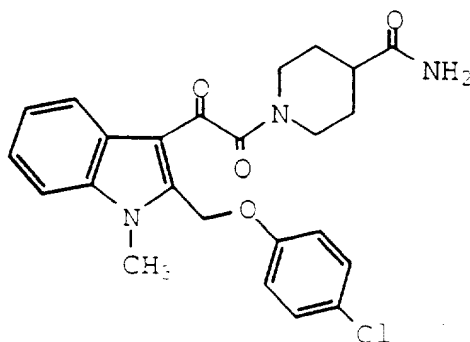
实测值: C, 71.69; H, 5.74; N, 5.38.

30

实施例 104

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - 氨基羰基哌啶 - 1 - 基) - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备

5



NMR, UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

10 FDMS 453 (M+) 熔点 220 - 221 °C

元素分析 $C_{24}H_{24}ClN_3O_4$:

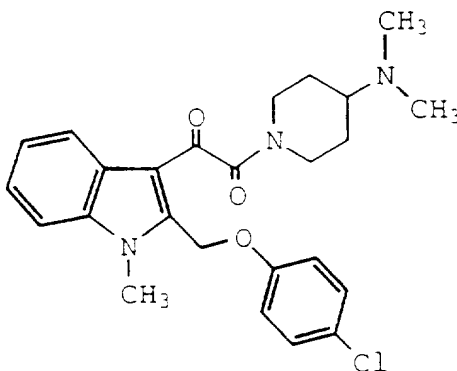
理论值: C, 63.50; H, 5.33; N, 9.26.

实测值: C, 63.45; H, 5.50; N, 9.18.

实施例 105

15 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - 二甲基氨基哌啶 - 1 - 基) - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备

20



25 NMR ($CDCl_3$) 与预期的标题化合物的结构相符。

高分辨率 FAB MS (M+1) $C_{25}H_{29}ClN_3O_3$:

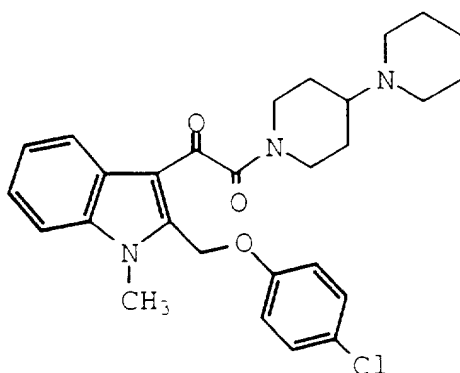
理论值: 454.1897.

实测值: 454.1882.

实施例 106

30 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备

5



NMR (CDCl₃) 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

10 FDMS 493 (M +)

元素分析 C₂₈H₃₂ClN₃O₃:

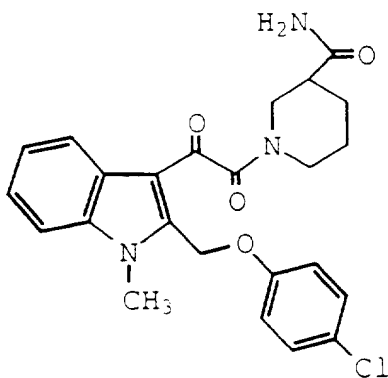
理论值: C, 68.07; H, 6.53; N, 8.51.

实测值: C, 67.97; H, 6.66; N, 8.27.

实施例 107

15 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (3 - 氨基羰基
哌啶 - 1 - 基) - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备

20



25

IR, NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 453 (M +)

mp 229 - 230 °C 元素分析 C₂₄H₂₄ClN₃O₄:

理论值: C, 63.50; H, 5.33; N, 9.26.

30

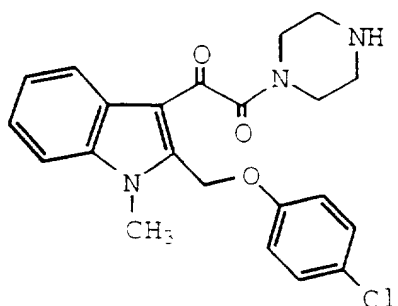
实测值: C, 63.53; H, 5.44; N, 9.04.

实施例 108

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (哌嗪 - 1 - 基)

- 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吡啶的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

10 FDMS 411 (M +)

熔点: 168 - 169 °C

元素分析 C₂₂H₂₂ClN₃O₃:

理论值: C, 64.15; H, 5.38; N, 10.20.

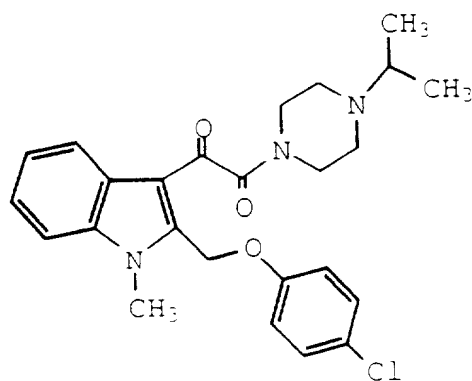
实测值: C, 63.95; H, 5.36; N, 10.08.

15

实施例 109

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - 异丙基哌嗪 - 1 - 基) - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吡啶的制备

20



25

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 453 (M +)

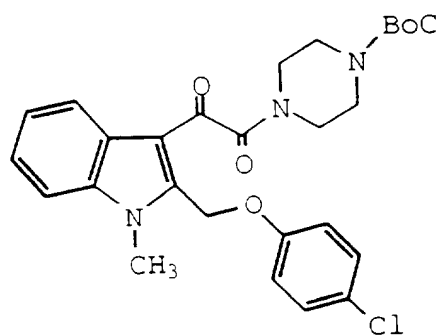
元素分析 C₂₅H₂₈ClN₃O₃:

30 理论值: C, 66.15; H, 6.22; N, 9.26.

实测值: C, 65.94; H, 6.48; N, 8.97.

实施例 110

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [4 - (叔丁氧
羰基) 哌嗪 - 1 - 基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备



IR, NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 511 (M +)

熔点: 200 - 201 °C

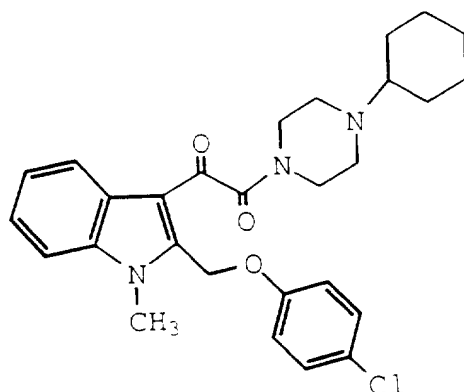
15 元素分析 $C_{27}H_{30}ClN_3O_5$:

理论值: C, 63.34; H, 5.91; N, 8.21.

实测值: C, 63.10; H, 5.80; N, 7.98.

实施例 111

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - 环己基哌
20 嗪 - 1 - 基) - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备



NMR ($CDCl_3$) 与预期的标题化合物的结构相符。

30 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 493 (M +)

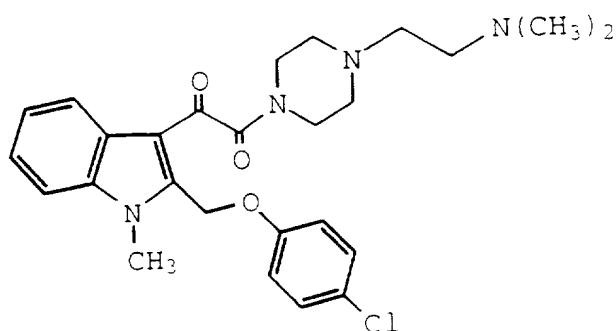
元素分析 $C_{28}H_{32}ClN_3O_3$:

理论值: C, 68.07; H, 6.53; N, 8.50.

实测值: C, 67.81; H, 6.60; N, 8.24.

实施例 112

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [4 - (2 - 二
5 甲基氨基乙基) 哌嗪 - 1 - 基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吡啶二盐酸
盐的制备



• 2 HCl

15 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

IR 与预期的标题化合物所结构相符。

FDMS 482 (M +)

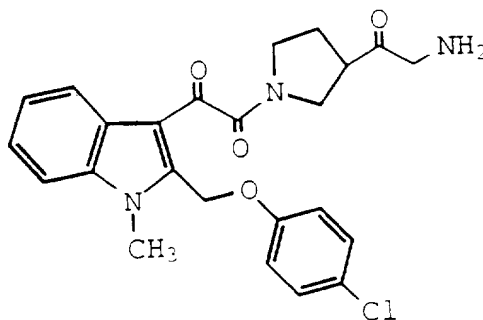
元素分析 C₂₆H₃₁ClN₄O₃ • 2 HCl:

理论值: C, 56.17; H, 5.98; N, 10.07.

20 实测值: C, 56.47; H, 6.07; N, 10.05.

实施例 113

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [3 - 氨基乙酰
基吡咯烷 - 1 - 基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吡啶的制备



25

30

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 453 (M +)

元素分析 $C_{24}H_{24}ClN_3O_4$:

理论值: C, 63.50; H, 5.33; N, 9.26.

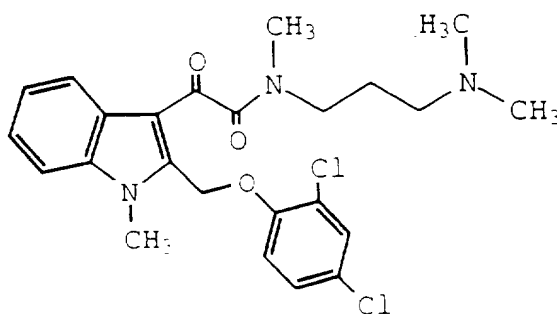
实测值: C, 63.75; H, 5.37; N, 9.21.

5

实施例 114

2 - [(2, 4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 甲基 - 3 - (二甲基氨基) 丙基氨基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吡啶的制备

10



15

NMR ($CDCl_3$) 与预期的标题化合物的结构相符。

UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 475 (M +)

元素分析 $C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_3$:

20

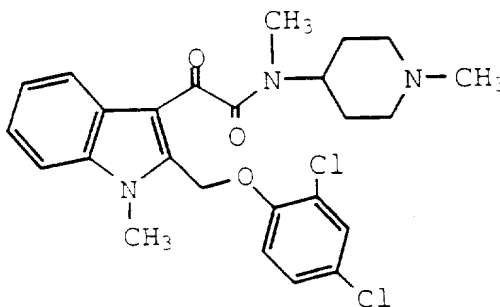
理论值: C, 60.51; H, 5.71; N, 8.82.

实测值: C, 60.69; H, 5.80; N, 8.77.

实施例 115

2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 甲基 (1 - 甲基哌啶 - 4 - 基) 氨基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吡啶的制

25 备



30

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

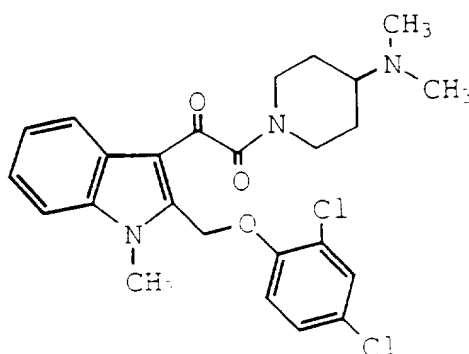
C₂₅H₂₇ClN₃O₃: FDMS 487 (M +)

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 116

- 5 2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [4 - (N,N - 二甲基氨基) 哌啶 - 1 - 基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备

10



- 15 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 487,489 (M +)

元素分析 C₂₅H₂₇Cl₂N₃O₃:

理论值: C, 61.48; H, 5.57; N, 8.60.

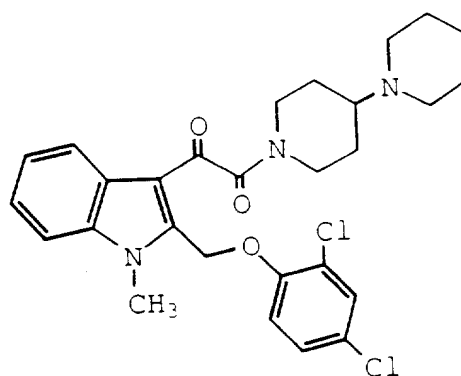
20

实测值: C, 61.75; H, 5.63; N, 8.59.

实施例 117

- 2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [(4 - 哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备

25



30

IR、NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 527,529 (M +)

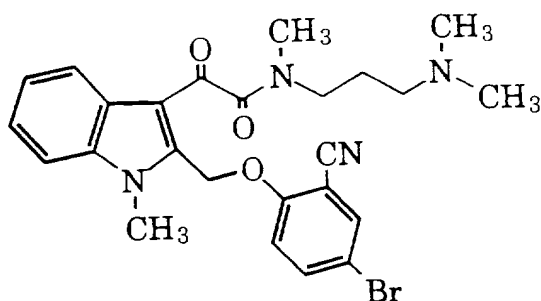
元素分析 $C_{28}H_{31}Cl_2N_3O_3$:

理论值: C, 63.64; H, 5.91; N, 7.95.

实测值: C, 63.82; H, 6.08; N, 7.85.

实施例 118

2 - [(2 - 氰基 - 4 - 溴苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 甲基 - (3 - 二甲基氨基丙基) 氨基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吡啶的制备



IR、NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 511,513 (M +)

元素分析 $C_{25}H_{27}BrN_4O_3 \cdot 0.5 H_2O$:

理论值: C, 57.70; H, 5.42; N, 10.75.

实测值: C, 57.56; H, 5.36; N, 10.60.

高分辨质谱 $C_{25}H_{28}BrN_4O_3$:

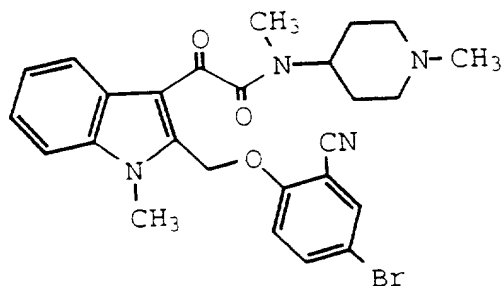
理论值: 511.1332。

实测值: 511.1345。

实施例 119

2 - [(2 - 氰基 - 4 - 溴苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 甲基 - (1 - 甲基哌啶 - 4 - 基) 氨基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吡啶的制备

5



IR、NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 522,524 (M +)

10 元素分析 $C_{26}H_{27}BrN_4O_3$:

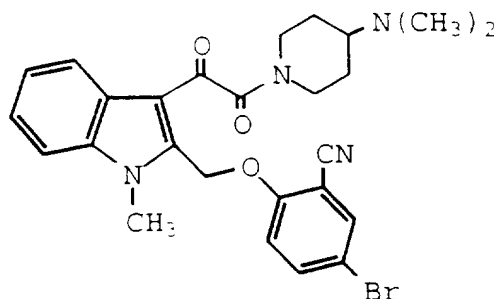
理论值: C, 59.66; H, 5.20; N, 10.70.

实测值: C, 59.38; H, 5.24; N, 10.49.

实施例 120

2 - [(2 - 氰基 - 4 - 溴苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (4
15 - 二甲氨基哌啶 - 1 - 基) - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备

20



IR、NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 522,524 (M +)

25 元素分析 $C_{26}H_{27}BrN_4O_3 \cdot 0.5 H_2O$:

理论值: C, 58.65; H, 5.30; N, 10.52.

实测值: C, 58.61; H, 5.21; N, 10.42.

高分辨质谱 $C_{26}H_{28}BrN_4O_3$:

理论值: 523.1345。

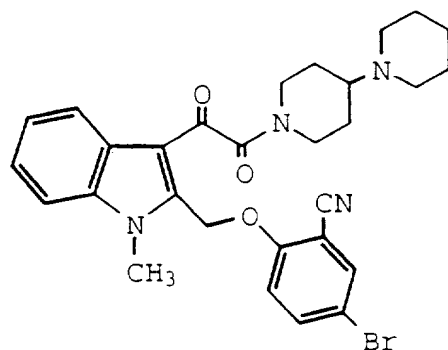
30

实测值: 523.1365.

实施例 121

2 - [(2 - 氰基 - 4 - 溴苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [4

- (哌啶-1-基)哌啶-1-基]-1,2-乙二酰基]-1H-吡啶的制备



IR、NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 563, 565 (M +)

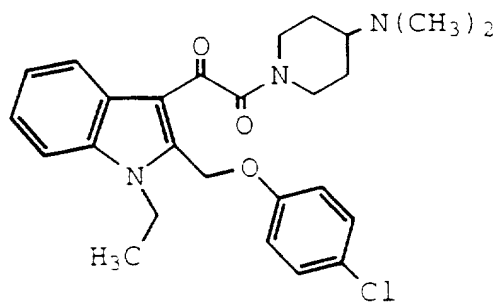
元素分析 $C_{29}H_{31}BrN_4O_3$:

理论值: C, 61.81; H, 5.54; N, 9.94.

实测值: C, 61.56; H, 5.62; N, 9.91.

实施例 122

2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-乙基-3-[2-[4-二甲基氨基哌啶-1-基]-1,2-乙二酰基]-1H-吡啶的制备



IR、NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 467

元素分析 $C_{26}H_{30}ClN_3O_3$:

理论值: C, 66.73; H, 6.46; N, 8.98.

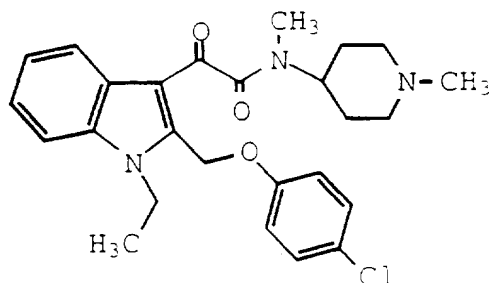
实测值: C, 66.88; H, 6.57; N, 8.90.

实施例 123

2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-乙基-3-[2-[N-甲基-

(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-1,2-乙二酰基]-1H-吡啶的制备

5



10 IR、NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 467

元素分析 $C_{26}H_{30}ClN_3O_3$:

理论值: C, 66.73; H, 6.46; N, 8.98.

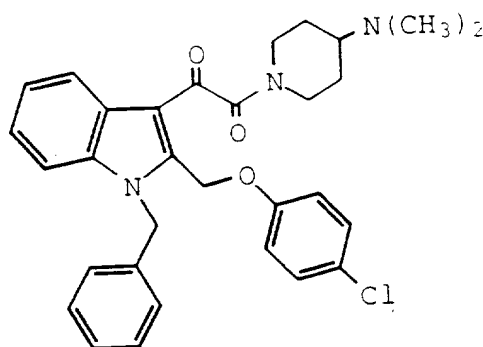
实测值: C, 66.90; H, 6.70; N, 9.03.

15

实施例 124

2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-苄基-3-[[2-(4-二甲基氨基哌啶-1-基)-1,2-乙二酰基]-1H-吡啶的制备

20



25 IR、NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 529

元素分析 $C_{31}H_{32}ClN_3O_3$:

理论值: C, 70.24; H, 6.08; N, 7.93.

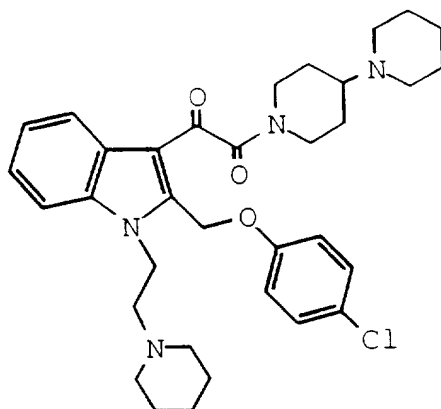
实测值: C, 70.26; H, 6.18; N, 7.73.

30

实施例 125

2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-3-[[2-[[4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基]-1,2-乙二酰基]-

1H - 吡啶的制备



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

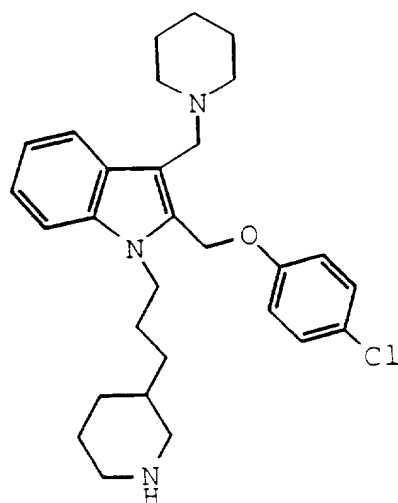
高分辨 FAB - MS C₃₄H₄₄ClN₄O₅:

理论值: 591.3102.

实测值: 591.3100.

实施例 126

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙基] -
3 - [哌啶 - 1 - 基 - 甲基] - 1H - 吡啶的制备



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

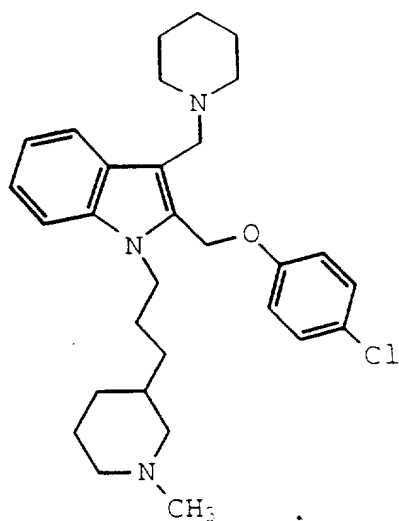
色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 127

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (1 - 甲基哌啶 - 3 - 基)

丙基] - 3 - [哌啶 - 1 - 基 - 甲基] - 1H - 吡啶的制备

5



10

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

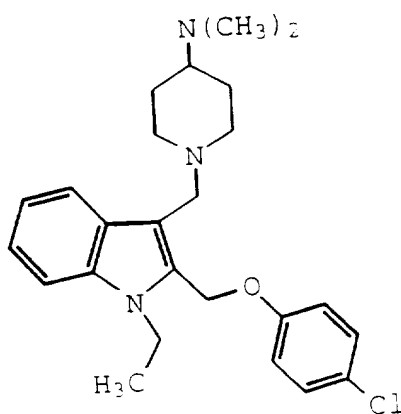
色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

15

实施例 128

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 乙基 - 3 - [(4 - 二甲基氨基哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶的制备

20



25

NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 425 (M +)

熔点: 115 - 116 °C

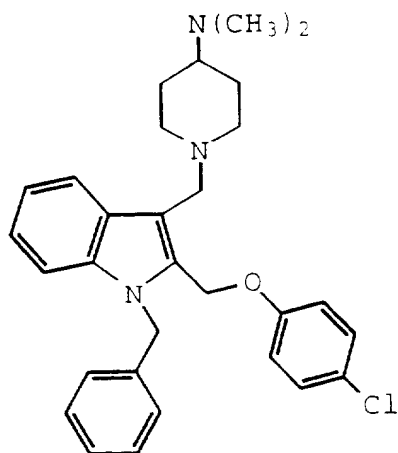
30 元素分析 C₂₅H₃₂ClN₃O:

理论值: C, 70.49; H, 7.57; N, 9.86.

实测值: C, 70.70; H, 7.67; N, 9.80.

实施例 129

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 苄基 - 3 - [(4 - 二甲基氨基哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶的制备



NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 488 (M +)

熔点 127 - 128 °C

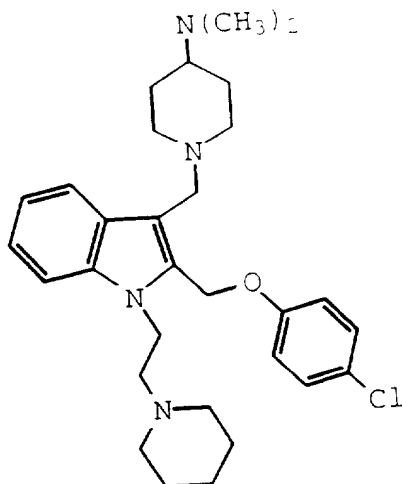
元素分析 C₃₀H₃₄ClN₃O:

理论值: C, 73.83; H, 7.02; N, 8.61.

实测值: C, 73.77; H, 7.21; N, 8.66.

实施例 130

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [2 - (哌啶 - 1 - 基) 乙基] - 3 - [(4 - 二甲基氨基哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶的制备



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

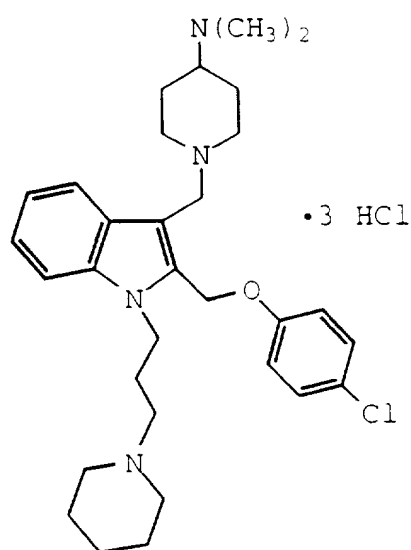
高分辨 FAB - MS for C₃₀H₄₂ClN₄O:

理论值: 509.3047.

实测值: 509.3018.

实施例 131

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (哌啶 - 1 - 基) 丙基] - 3 - [(4 - 二甲基氨基哌啶 - 1 - 基) - 甲基] - 1H - 吡啶三盐酸盐的制备



NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 523 (M + 1)

熔点 240 - 242 °C

元素分析 C₃₁H₄₃ClN₄O • 3 HCl:

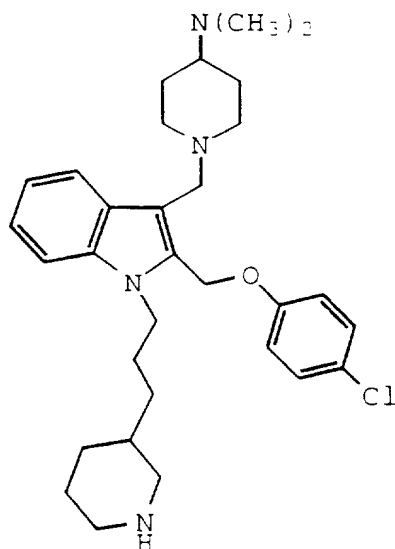
理论值: C, 58.86; H, 7.33; N, 8.86.

实测值: C, 58.66; H, 7.09; N, 8.77.

实施例 132

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 3 - [(4 - 二甲基氨基哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶的制备

5



10

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

C₃₁H₄₃ClN₄O: FDMS 522 (M +)

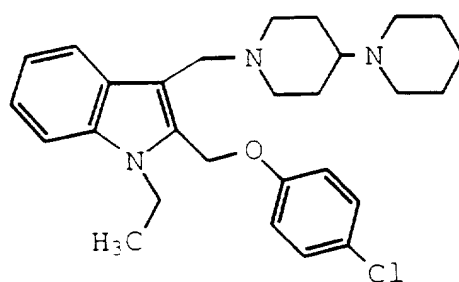
分配方法证明该产品为高纯度的单一化合物。

15

实施例 133

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 乙基 - 3 - [[4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 甲基] - 1H - 吲哚的制备

20



25 NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 465 (M +)

熔点 130 - 131 °C

元素分析 C₂₈H₃₆ClN₃O:

理论值: C, 72.16; H, 7.79; N, 9.02.

30

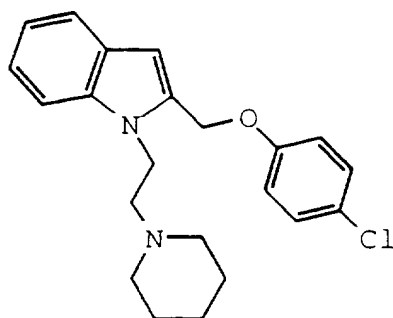
实测值: C, 72.12; H, 7.78; N, 8.86.

实施例 134

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 苄基 - 3 - [[4 - (哌啶 - 1

实施例 136

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [2 - (哌啶 - 1 - 基) 乙基] -
1H - 吲哚的制备



IR、NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 368 (M +) FAB 369 (M + 1)

元素分析 $C_{22}H_{25}ClN_2O$:

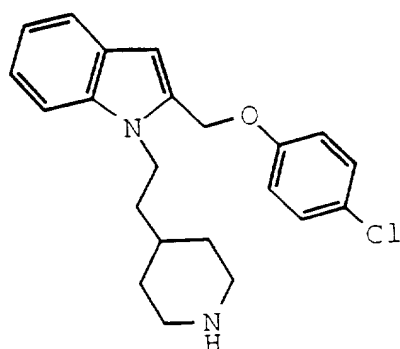
理论值: C, 71.63; H, 6.83; N, 7.59.

实测值: C, 71.93; H, 7.28; N, 7.22.

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 137

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [2 - (哌啶 - 4 - 基) 乙基] -
1H - 吲哚的制备



NMR ($CDCl_3$) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 368 (M +)

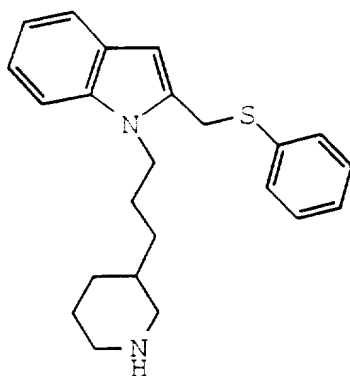
元素分析 $C_{22}H_{25}ClN_2O$:

理论值: C, 71.63; H, 6.83; N, 7.59

实测值: C, 71.66; H, 6.86; N, 7.87。

实施例 138

2 - [(苯硫基) 甲基] - 1 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 1H - 吡啶的制备



NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 364 (M^+)

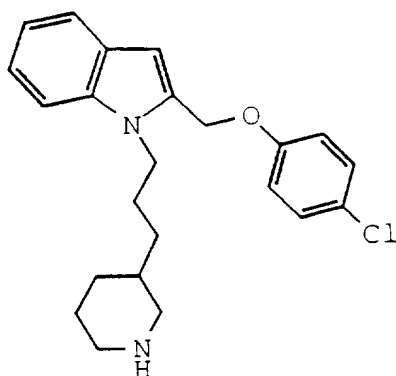
15 元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{S}$:

理论值: C, 75.78; H, 7.75; N, 7.69.

实测值: C, 75.70; H, 7.73; N, 7.86.

实施例 139

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 1H - 吡啶的制备

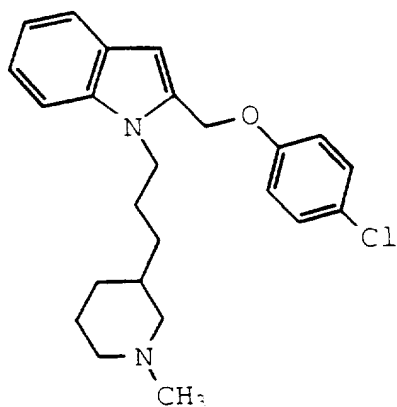


30 NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 140

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (甲基哌啶 - 3 - 基) 丙基]
- 1H - 吡啶的制备



NMR 和 UV 的标题化合物的结构相符。

熔点 97 - 98 °C

15 元素分析 $C_{24}H_{29}ClN_2O$:

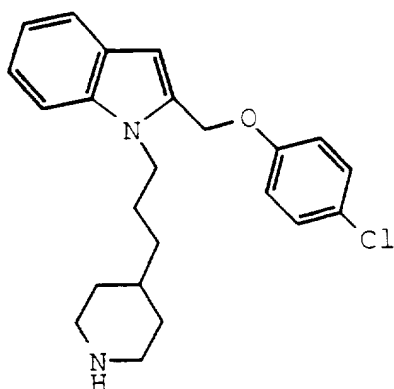
理论值: C, 72.62; H, 7.36; N, 7.06.

实测值: C, 72.59; H, 7.48; N, 7.14.

实施例 141

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [3 - (哌啶 - 4 - 基) 丙基] -

20 1H - 吡啶的制备



30 NMR ($CDCl_3$) 与预期的标题化合物的结构相符。

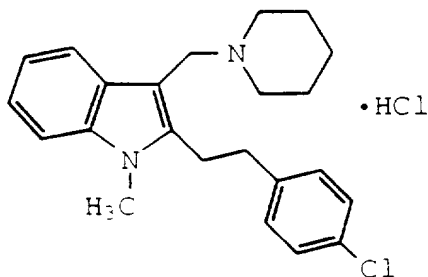
$C_{23}H_{27}ClN_2O$: FDMS 382 ($M +$)

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 142

2 - [2 - (4 - 氯苯基) 乙基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

5



10

NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 366 ($\text{M} +$)

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2 \cdot \text{HCl}$:

理论值: C, 68.48; H, 7.00; N, 6.94.

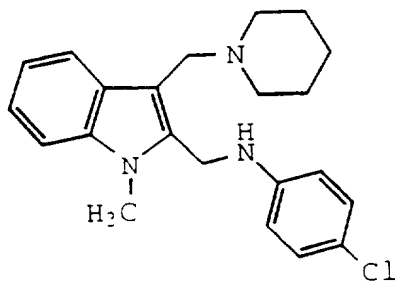
15

实测值: C, 68.26; H, 6.87; N, 6.75.

实施例 143

2 - [(4 - 氯苯基氨基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶的制备

20



25

NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 367 ($\text{M} +$)

熔点 169°C

元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_3$:

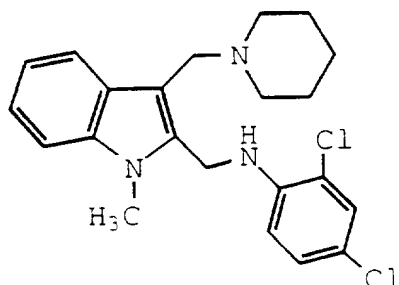
30

理论值: C, 71.82; H, 7.12; N, 11.42.

实测值: C, 71.60; H, 7.05; N, 11.46.

实施例 146

2 - [(2,4 - 二氯苯基氨基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶的制备



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 401,403 (M +)

熔点 147 - 148 °C

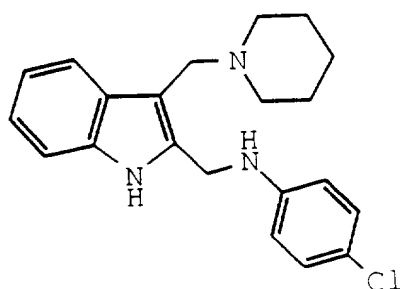
元素分析 C₂₂H₂₅Cl₂N₃:

理论值: C, 65.67; H, 6.26; N, 10.44.

实测值: C, 65.48; H, 6.30; N, 10.59.

实施例 147

2 - [(4 - 氯苯基氨基) 甲基] - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶的制备



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 353,354 (M +)

熔点 135 °C

元素分析 C₂₁H₂₄ClN₃:

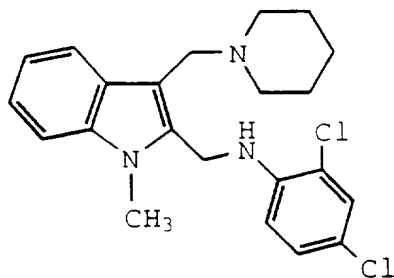
理论值: C, 71.27; H, 6.84; N, 11.87.

实测值: C, 71.90; H, 7.17; N, 12.02.

实施例 148

2 - [(2,4 - 二氯苯基氨基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

5



10

NMR (CDCl_3) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 401 (M^+)

熔点 147 - 148 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3$:

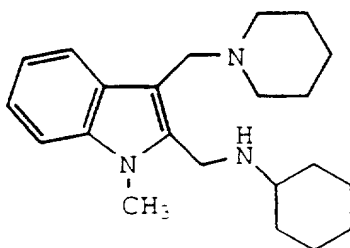
15 理论值: C, 65.47; H, 6.26; N, 10.44.

 实测值: C, 65.48; H, 6.30; N, 10.59.

实施例 149

2 - [(环己基氨基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

20



25

NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 339 (M^+)

熔点 162 - 164 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3$:

30 理论值: C, 77.83; H, 9.80; N, 12.38.

 实测值: C, 75.98; H, 9.11; N, 12.67.

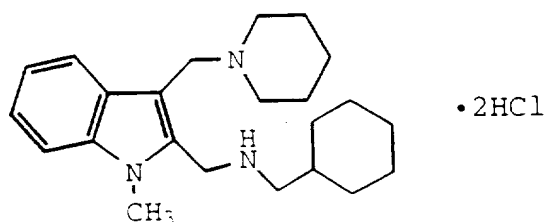
高分辨 FAB - MS $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_3$:

理论值: 340.2753。

实测值: 340.2770。

实施例 150

2 - [(环己基甲基氨基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶二盐酸盐的制备



10

NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 354,390 (M +)

熔点 159 - 161 °C

元素分析 $C_{23}H_{35}N_3 \cdot 2HCl$:

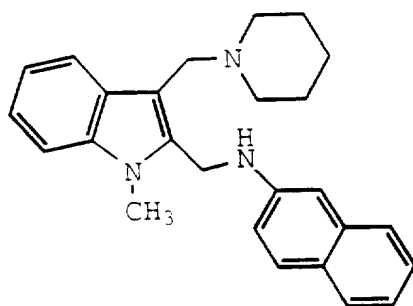
15 理论值: C, 64.78; H, 8.75; N, 9.85.

实测值: C, 64.62; H, 8.82; N, 9.65.

实施例 151

2 - [(萘 - 2 - 基氨基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶的制备

20



25

NMR ($CDCl_3$)、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 383 (M +)

熔点 144 °C

30 元素分析 $C_{26}H_{29}N_3$:

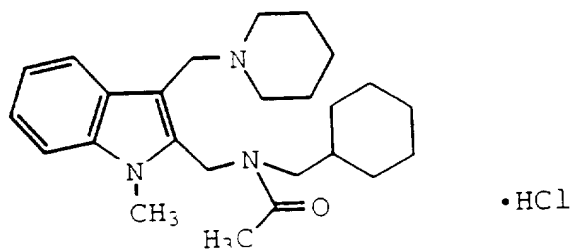
理论值: C, 81.42; H, 7.62; N, 10.96.

实测值: C, 81.26; H, 7.49; N, 10.89.

实施例 152

2 - [[N - 乙酰基 - N - (环己基甲基) 氨基] 甲基] - 1 - 甲基 - 3 -
- [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

5



10

NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 395 (M +)

元素分析 $C_{25}H_{37}N_3O \cdot HCl$:

理论值: C, 69.50; H, 8.87; N, 9.73.

15

实测值: C, 68.87; H, 9.29; N, 9.30.

高分辨 FAB - MS $C_{25}H_{38}N_3O$:

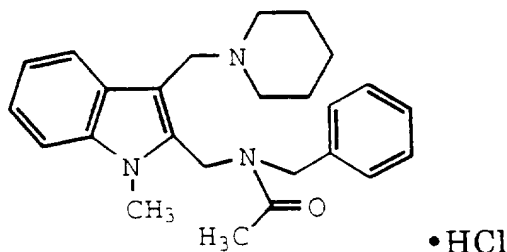
理论值: 396.3015。

实测值: 396.3020。

实施例 153

20 2 - [[N - 乙酰基 - N - (苄基) 氨基] 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

25



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 389 (M +)

30 熔点 148 - 150 °C

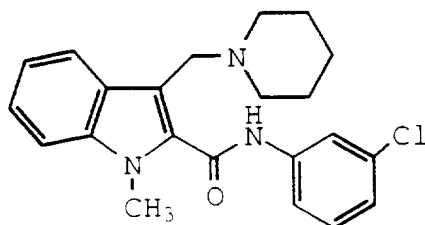
元素分析 $C_{25}H_{31}N_3O \cdot HCl$:

理论值: C, 70.49; H, 7.57; N, 9.86.

实测值: C, 70.21; H, 7.40; N, 9.73.

实施例 154

2 - [[(3 - 氯苯基) 氨基] 羧基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 381,383 (M +)

mp 137 - 138 °C

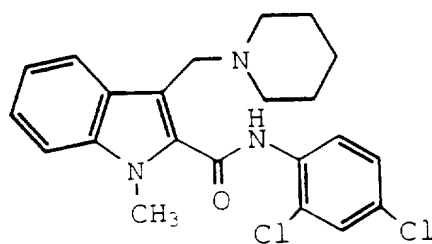
元素分析 C₂₂H₂₄ClN₃O:

理论值: C, 69.19; H, 6.33; N, 11.00.

实测值: C, 69.39; H, 6.39; N, 11.20.

实施例 155

2 - [[(2,4 - 二氯苯基) 氨基] 羧基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 417 (M +)

熔点 180 - 182 °C

元素分析 C₂₂H₂₃Cl₂N₃O:

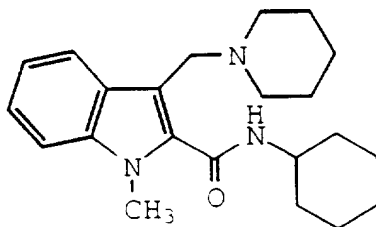
理论值: C, 63.47; H, 5.57; N, 10.09.

实测值: C, 63.27; H, 5.65; N, 10.18.

实施例 156

2 - [[(环己基) 氨基] 羰基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

5



10 NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 353 (M +)

熔点 180 °C

高分辨 FAB - MS C₂₂H₃₂N₃O:

理论值: 354.2545.

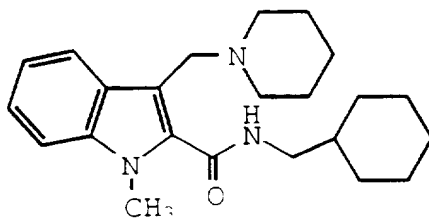
15

实测值: 354.2543.

实施例 157

2 - [[(环己基甲基) 氨基] 羰基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

20



25 NMR (CDCl₃)、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

熔点 126 °C

元素分析 C₂₃H₃₃N₃O:

理论值: C, 75.16; H, 9.05; N, 11.43.

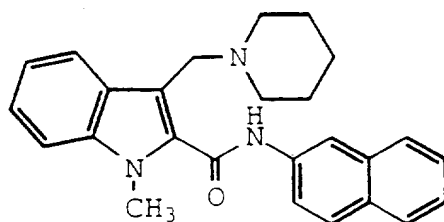
实测值: C, 75.09; H, 9.03; N, 11.25.

30

实施例 158

2 - [[(萘 - 2 - 基) 氨基] 羰基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

5



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 397 (M +)

10 熔点 187 °C

元素分析 $C_{26}H_{27}N_3O$:

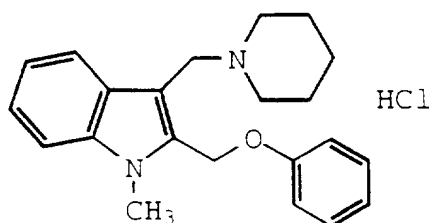
理论值: C, 78.56; H, 6.85; N, 10.57.

实测值: C, 78.84; H, 7.02; N, 10.78.

实施例 159

15 2 - [苯氧基甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

20



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

25 FDMS 334 (M +)

mp 225 °C

元素分析 $C_{22}H_{26}N_2O \cdot HCl$:

理论值: C, 71.32; H, 7.34; N, 7.55.

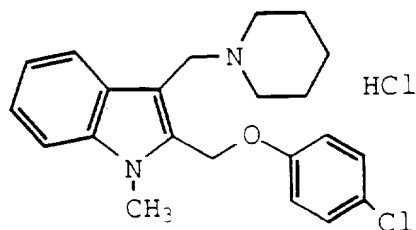
实测值: C, 71.45; H, 7.44; N, 7.79.

30

实施例 160

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

5



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 368 (M +)

10 熔点 214 °C

元素分析 $C_{22}H_{25}ClN_2O \cdot HCl$:

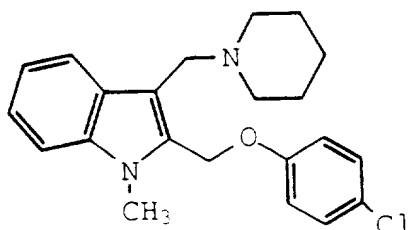
理论值: C, 65.32; H, 6.46; N, 6.91.

实测值: C, 65.46; H, 6.52; N, 7.16.

实施例 161

15 2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-甲基-3-[(哌啶-1-基)甲基]-1H-吲哚的制备

20



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

25 FDMS 368 (M +)

元素分析 $C_{22}H_{25}ClN_2O$:

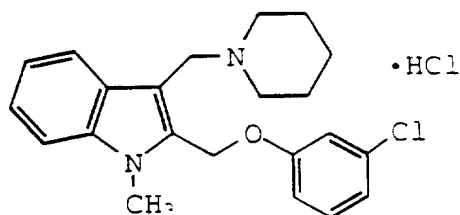
理论值: C, 71.63; H, 6.83; N, 7.59.

实测值: C, 68.39; H, 6.55; N, 6.16.

实施例 162

30 2-[(3-氯苯氧基)甲基]-1-甲基-3-[(哌啶-1-基)甲基]-1H-吲哚盐酸盐的制备

5



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 368 (M +)

10 熔点 222 °C

元素分析 $C_{22}H_{25}ClN_2O \cdot HCl$:

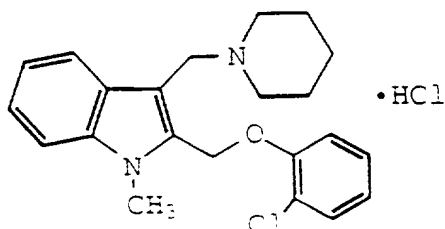
理论值: C, 65.19; H, 6.46; N, 6.91.

实测值: C, 65.15; H, 6.55; N, 6.95.

实施例 163

15 2 - [(2 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备

20



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

25 FDMS 369 (M +)

元素分析 $C_{22}H_{25}ClN_2O \cdot HCl$:

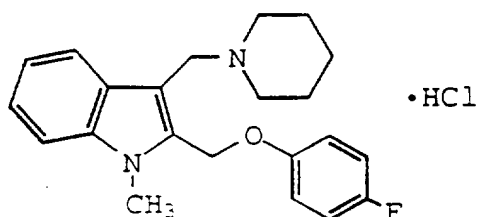
理论值: C, 65.19; H, 6.46; N, 6.91.

实测值: C, 65.48; H, 6.65; N, 6.98.

实施例 164

30 2 - [(4 - 氟苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 352 (M +)

10 元素分析 C₂₂H₂₅FN₂O • HCl:

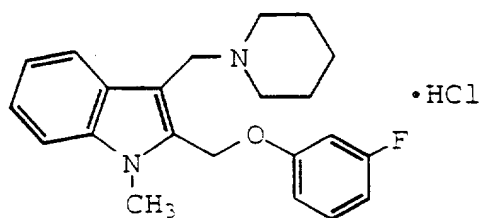
理论值: C, 67.94; H, 6.74; N, 7.20.

实测值: C, 67.74; H, 6.77; N, 7.16.

实施例 165

15 2 - [(3 - 氟苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备

20



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 352 (M +)

元素分析 C₂₂H₂₅FN₂O • HCl:

25 理论值: C, 67.94; H, 6.74; N, 7.20.

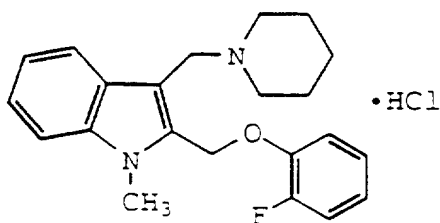
实测值: C, 65.85; H, 6.51; N, 6.68.

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 166

30 2 - [(2 - 氟苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 352 (M +)

10 元素分析 C₂₂H₂₅FN₂O • HCl:

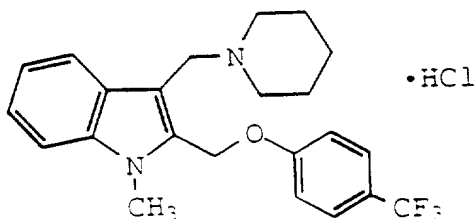
理论值: C, 67.94; H, 6.74; N, 7.20.

实测值: C, 67.67; H, 6.63; N, 7.40.

实施例 167

15 2 - [(4 - 三氟甲基苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备

20



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 402 (M +)

25 元素分析 C₂₃H₂₅F₃N₂O • HCl:

理论值: C, 62.94; H, 5.97; N, 6.38.

实测值: C, 63.51; H, 6.05; N, 6.41.

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 168

30 2 - [(3 - 三氟甲基苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备



FDMS 402 (M +)

10 理论值: C, 62.94; H, 5.97; N, 6.38.

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

2 - [(2 - 三氟甲基苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1
15 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备



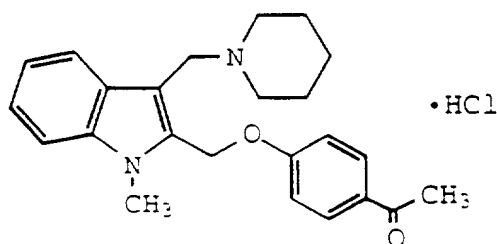
FDMS 402 (M +)

理论值: C, 62.94; H, 5.97; N, 6.38.

实施例 170

2 - [(4 - 乙酰基苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基)
30 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

5



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 376 (M +)

10 元素分析 $C_{24}H_{28}N_2O \cdot HCl$:

理论值: C, 69.80; H, 7.08; N, 6.78.

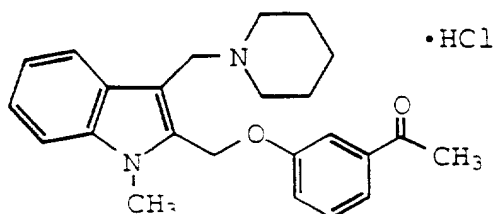
实测值: C, 69.69; H, 7.27; N, 6.72.

实施例 171

2 - [(3 - 乙酰基苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基)

15 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

20



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 376 (M +)

25 元素分析 $C_{24}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$:

理论值: C, 69.80; H, 7.08; N, 6.78.

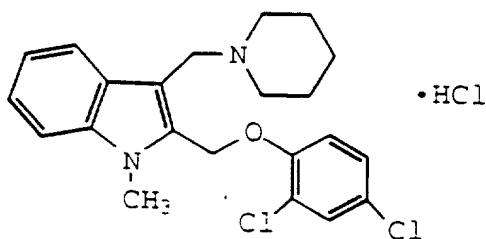
实测值: C, 69.91; H, 7.18; N, 6.81.

实施例 172

2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基)

30 甲基] - 1H - 吡啶的制备

5



NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 402 (M +)

10 元素分析 $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O$:

理论值: C, 60.26; H, 5.75; N, 6.39.

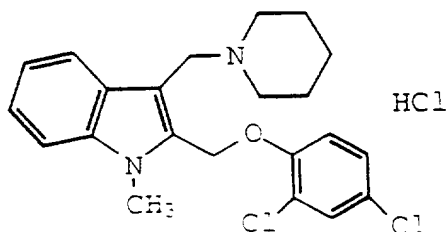
实测值: C, 61.61; H, 5.69; N, 6.34.

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 173

15 2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备

20



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

25 FDMS 402 (M +)

元素分析 $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O \cdot HCl$:

理论值: C, 60.08; H, 5.73; N, 6.37.

实测值: C, 60.31; H, 6.00; N, 6.62.

实施例 174

30 2 - [(3,5 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备



FDMS 402 (M +)

理论值: C, 60.08; H, 5.73; N, 6.37.

实测值: C, 58.13; H, 5.25; N, 5.99.

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 175

20



FDMS 402 (M +)

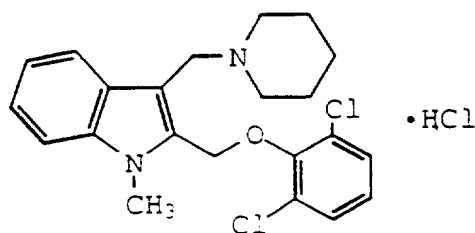
理论值: C, 65.51; H, 6.00; N, 6.95.

实测值: C, 65.71; H, 6.00; N, 6.93.

实施例 176

188

5



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 402 (M +)

10 元素分析 $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O \cdot HCl$:

理论值: C, 60.08; H, 5.73; N, 6.37.

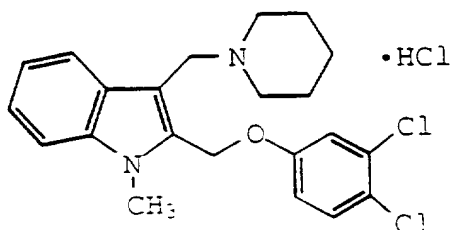
实测值: C, 59.79; H, 5.43; N, 6.11.

实施例 177

2 - [(3,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基)

15 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

20



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 402 (M +)

25 元素分析 $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O \cdot HCl$:

理论值: C, 60.08; H, 5.73; N, 6.37.

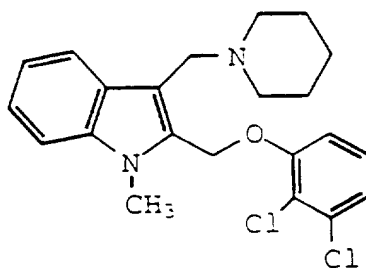
实测值: C, 59.82; H, 5.72; N, 6.21.

实施例 178

2 - [(2,3 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基)

30 甲基] - 1H - 吡啶的制备

5



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 402 (M +)

10 元素分析 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O$:

理论值: C, 65.51; H, 6.00; N, 6.95.

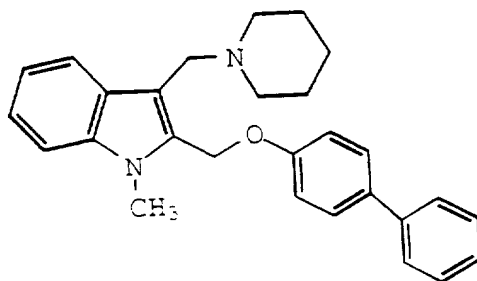
实测值: C, 65.23; H, 5.96; N, 6.82.

实施例 179

2 - [(4 - 苯基苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基)

15 甲基] - 1H - 吲哚的制备

20



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

25 FDMS 410 (M +)

元素分析 $C_{28}H_{30}N_2O$:

理论值: C, 81.91; H, 7.36; N, 6.82.

实测值: C, 80.96; H, 7.34; N, 6.73.

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

30

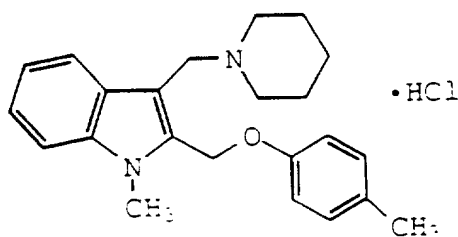
实施例 180

2 - [(3 - 苯基苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基)
甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备



191

5



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 348 (M +)

10 元素分析 $C_{23}H_{28}N_2O \cdot HCl$:

理论值: C, 71.76; H, 7.59; N, 7.28.

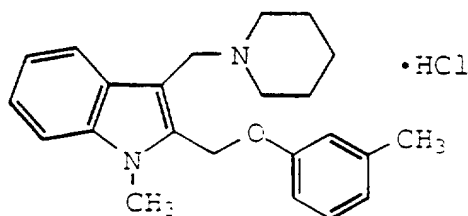
实测值: C, 70.88; H, 7.70; N, 7.32.

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 183

15 2 - [(3 - 甲基苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

20



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

25 FDMS 348 (M +)

元素分析 $C_{23}H_{28}N_2O \cdot HCl$:

理论值: C, 71.76; H, 7.59; N, 7.28.

实测值: C, 72.41; H, 7.78; N, 7.29.

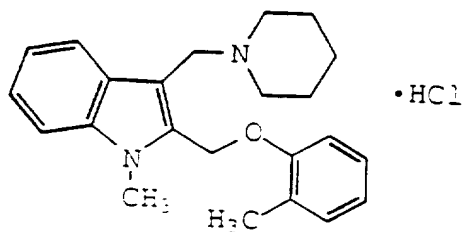
色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

30

实施例 184

2 - [(2 - 甲基苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

5



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 348 (M +)

10 元素分析 $C_{23}H_{28}N_2O \cdot HCl$:

理论值: C, 71.76; H, 7.59; N, 7.28.

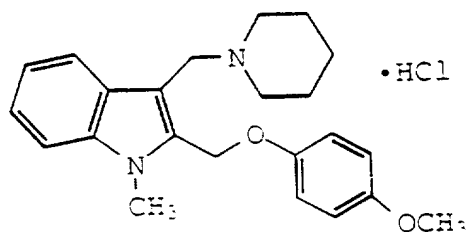
实测值: C, 71.71; H, 7.54; N, 7.21.

实施例 185

2 - [(4 - 甲氧基苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基)

15 甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备

20



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 364 (M +)

25 元素分析 $C_{23}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$:

理论值: C, 68.90; H, 7.29; N, 6.99.

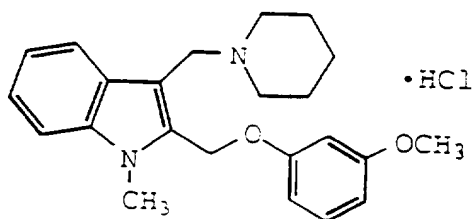
实测值: C, 68.68; H, 7.30; N, 7.12.

实施例 186

2 - [(3 - 甲氧基苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基)

30 甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备

5



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 364 (M +)

10 元素分析 $C_{23}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$:

理论值: C, 68.90; H, 7.29; N, 6.99.

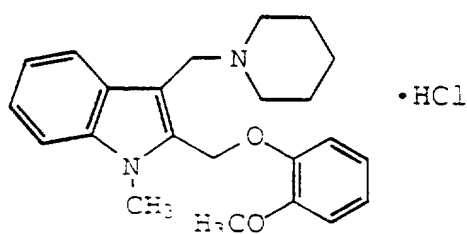
实测值: C, 69.13; H, 7.38; N, 6.83.

实施例 187

2-[(2-甲氧基苯氧基)甲基]-1-甲基-3-[(哌啶-1-基)

15 甲基]-1H-吲哚盐酸盐的制备

20



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 364 (M +)

25 元素分析 $C_{23}H_{28}N_2O_2 \cdot HCl$:

理论值: C, 68.90; H, 7.29; N, 6.99.

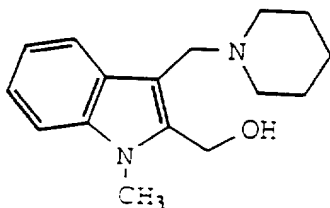
实测值: C, 73.45; H, 7.94; N, 6.92.

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 188

30 2-[(2-羟基乙基)-1-甲基-3-[(哌啶-1-基)甲基]-1H-吲哚的制备

5



元素分析 $C_{16}H_{22}N_2O$:

理论值: C, 74.38; H, 8.58; N, 10.84.

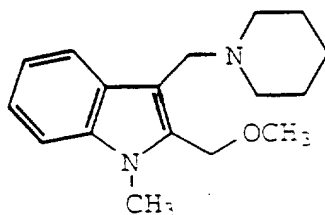
实测值: C, 74.35; H, 8.78; N, 10.96.

10

实施例 189

2 - [2 - 甲氧基乙基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

15



NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

20 FDMS 272,273 ($M +$)

元素分析 $C_{17}H_{24}N_2O$:

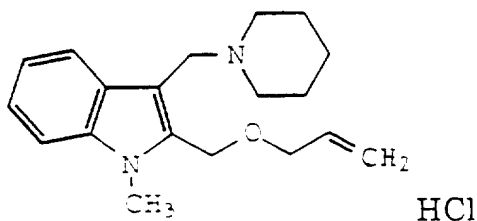
理论值: C, 74.96; H, 8.88; N, 10.28.

实测值: C, 73.31; H, 8.86; N, 9.97.

实施例 190

25 2 - (2 - 烯丙基氧乙基) - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备

30



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 298 (M +)

元素分析 $C_{19}H_{26}N_2O \cdot HCl$:

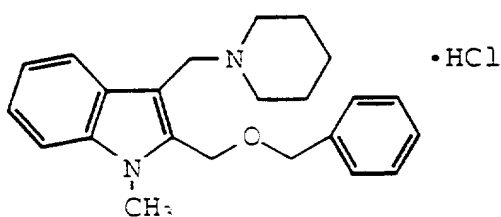
理论值: C, 68.14; H, 8.13; N, 8.37.

5 实测值: C, 68.30; H, 8.14; N, 8.39.

实施例 191

2 - (苄氧甲基) - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

10



15 NMR ($CDCl_3$)、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 384 (M +)

元素分析 $C_{23}H_{28}N_2O \cdot HCl$:

理论值: C, 71.76; H, 7.59; N, 7.28.

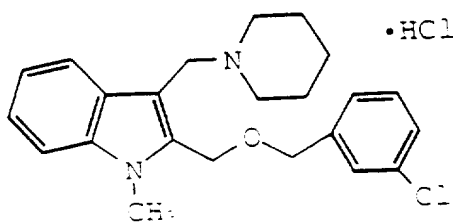
实测值: C, 68.44; H, 7.04; N, 6.36.

20 色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 192

2 - [(3 - 氯苄氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

25



30 NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 382 (M +)

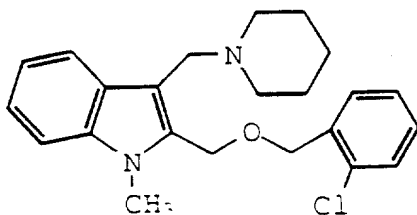
元素分析 $C_{23}H_{27}ClN_2O \cdot HCl$:

理论值: C, 72.14; H, 7.11; N, 7.32.

实测值: C, 71.92; H, 7.22; N, 7.43.

实施例 193

2 - [(2 - 氯苄氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备



NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 382 (M +)

熔点 82-83 °C

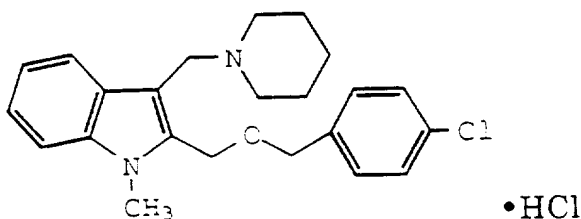
15 元素分析 C₂₃H₂₇ClN₂O:

理论值: C, 72.14; H, 7.11; N, 7.32.

实测值: C, 71.87; H, 7.07; N, 7.36.

实施例 194

2 - [(4 - 氯苄氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚盐酸盐的制备



NMR (CDCl₃)、IR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 382 (M +)

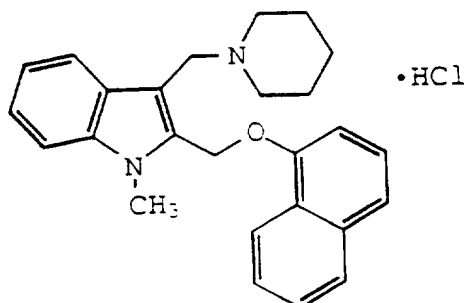
元素分析 C₂₃H₂₇ClN₂O • HCl:

30 理论值: C, 65.87; H, 6.73; N, 6.68.

实测值: C, 65.54; H, 6.59; N, 6.39.

实施例 195

2 - [(萘 - 1 - 基氧) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 384 (M +)

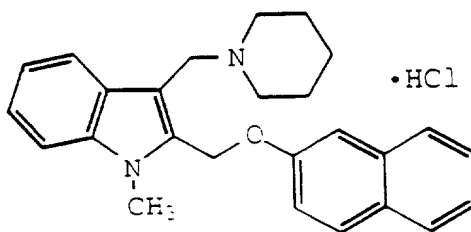
元素分析 $C_{26}H_{28}N_2O \cdot HCl$:

理论值: C, 74.18; H, 6.94; N, 6.65.

实测值: C, 74.47; H, 7.05; N, 6.64.

实施例 196

2 - [(萘 - 2 - 基氧) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 384 (M +)

元素分析 $C_{26}H_{28}N_2O \cdot HCl$:

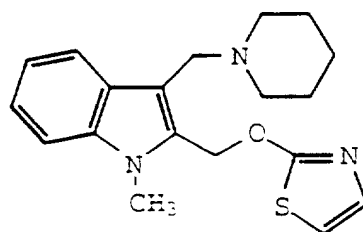
理论值: C, 74.18; H, 6.94; N, 6.65.

实测值: C, 71.44; H, 6.93; N, 6.67.

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 197

2 - [(噻唑 - 2 - 基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备



NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

熔点 175 - 176 °C

FDMS 341 (M +)

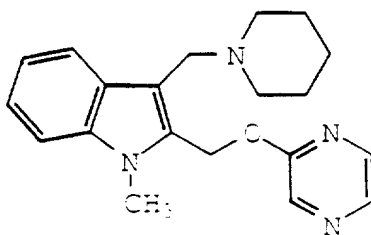
元素分析 C₁₉H₂₃N₃OS:

理论值: C, 66.83; H, 6.79; N, 12.31.

实测值: C, 66.64; H, 6.82; N, 12.03.

实施例 198

2 - [(哌嗪 - 2 - 基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 336 (M +)

mp 101 °C

元素分析 C₂₀H₂₄N₄O:

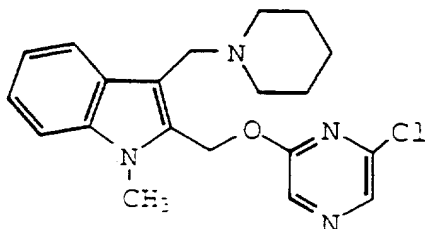
理论值: C, 71.40; H, 7.19; N, 16.65.

实测值: C, 71.44; H, 7.33; N, 16.43.

实施例 199

2 - [(6 - 氯吡嗪 - 2 - 基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

5



10

NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 370 (M +)

熔点 94 - 96 °C

元素分析 C₂₀H₂₃ClN₄O:

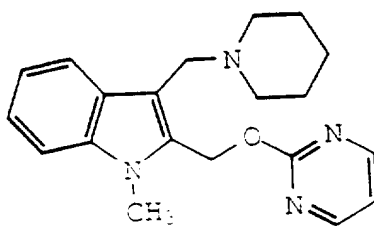
15 理论值: C, 64.77; H, 6.25; N, 15.11.

 实测值: C, 65.04; H, 6.45; N, 15.21.

实施例 200

2 - [(嘧啶 - 2 - 基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

20



25

NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 337 (M +)

mp 123 - 125 °C

30 元素分析 C₂₀H₂₄N₄O:

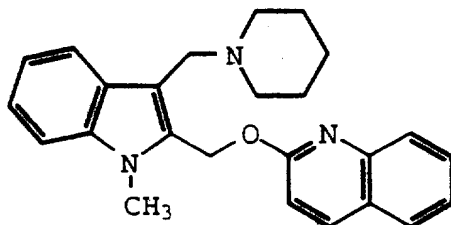
 理论值: C, 71.40; H, 7.19; N, 16.65.

 实测值: C, 71.60; H, 7.43; N, 16.59.

实施例 201

2 - [(喹啉 - 2 - 基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

5



10

NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 385 (M + 1)

熔点 113 °C

元素分析 C₂₅H₂₇N₃O:

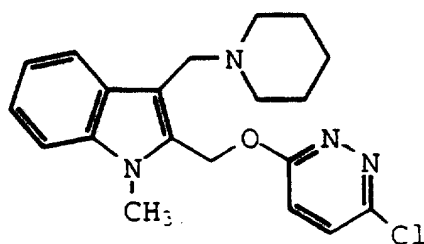
15 理论值: C, 77.89; H, 7.06; N, 10.90.

 实测值: C, 77.64; H, 7.00; N, 11.05.

实施例 202

2 - [(6 - 氯吡嗪 - 2 - 基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

20



25

NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 371 (M + 1)

熔点 138 - 139 °C

30 元素分析 C₂₀H₂₃ClN₄O:

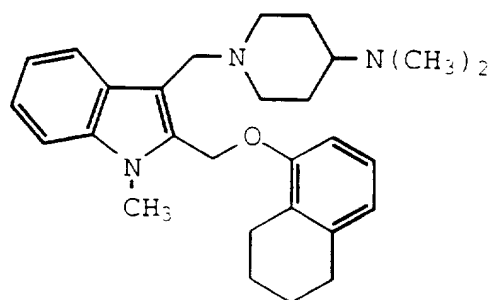
 理论值: C, 64.77; H, 6.25; N, 15.11.

 实测值: C, 64.84; H, 6.28; N, 15.00.

实施例 203

2 - [(5,6,7,8 - 四氢萘 - 1 - 基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(4 - 二甲基氨基哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶的制备

5



10

NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 431 (M +)

元素分析 $C_{28}H_{37}N_3O$:

理论值: C, 77.92; H, 8.64; N, 9.74.

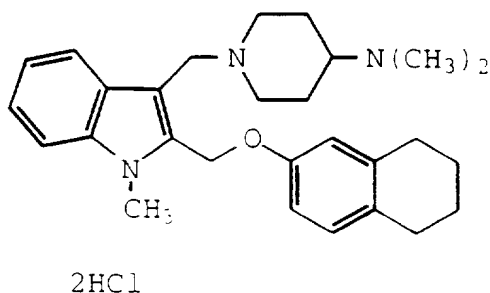
15

实测值: C, 75.79; H, 8.74; N, 8.74.

实施例 204

2 - [(5,6,7,8 - 四氢萘 - 2 - 基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(4 - 二甲基氨基哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶二盐酸盐水的制备

20



25

NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 431,432 (M +)

mp 202 °C

元素分析 $C_{28}H_{37}N_3O \cdot 2 HCl \cdot H_2O$:

30

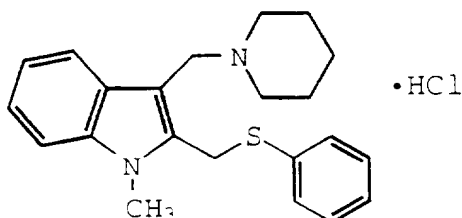
理论值: C, 64.36; H, 7.91; N, 8.04.

实测值: C, 64.73; H, 7.50; N, 7.99.

实施例 205

2 - [苯基硫甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

5



10

NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 350 (M + 1)

元素分析 $C_{22}H_{26}N_2S \cdot HCl$:

理论值: C, 68.28; H, 7.03; N, 7.24.

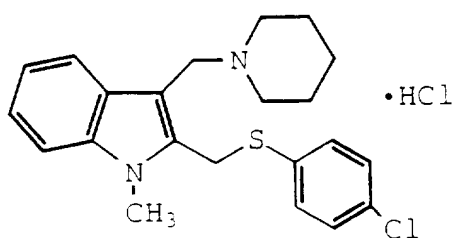
15

实测值: C, 68.03; H, 7.00; N, 7.10.

实施例 206

2 - [(4 - 氯苯基硫) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

20



25

NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 384 (M +)

元素分析 $C_{22}H_{25}ClN_2S \cdot HCl$:

理论值: C, 62.70; H, 6.22; N, 6.65.

30

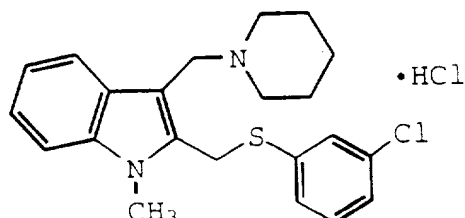
实测值: C, 62.12; H, 6.42; N, 6.22.

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 207

2 - [(3 - 氯苯基硫) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

5



10

NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 384 (M +)

元素分析 $C_{22}H_{25}ClN_2S \cdot HCl$:

理论值: C, 62.70; H, 6.22; N, 6.65.

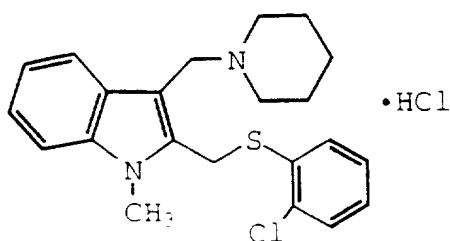
15

实测值: C, 62.94; H, 6.23; N, 6.93.

实施例 208

2 - [(2 - 氯苯基硫) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

20



25

NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 384 (M +)

元素分析 $C_{22}H_{25}ClN_2S \cdot HCl$:

理论值: C, 62.70; H, 6.22; N, 6.65.

30

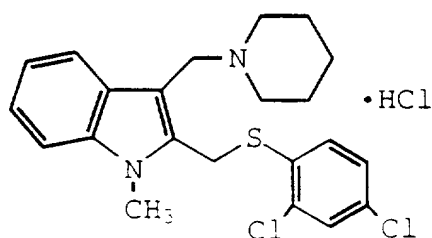
实测值: C, 62.76; H, 6.20; N, 6.67.

实施例 209

2 - [(2,4 - 二氯苯基硫) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基)

甲基]-1H-吲哚盐酸盐的制备

5



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

10 FDMS 418 (M +)

元素分析 $C_{22}H_{24}Cl_2N_2S \cdot HCl$:

理论值: C, 57.96; H, 5.53; N, 6.15.

实测值: C, 56.61; H, 5.70; N, 6.05.

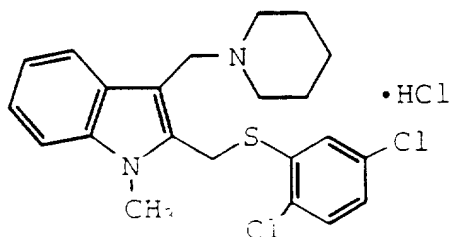
色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

15

实施例 210

2-[(2,5-二氯苯基硫)甲基]-1-甲基-3-[(哌啶-1-基)甲基]-1H-吲哚盐酸盐的制备

20



25 NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 418,420 (M + 1)

元素分析 $C_{22}H_{24}Cl_2N_2S \cdot HCl$:

理论值: C, 57.96; H, 5.53; N, 6.15.

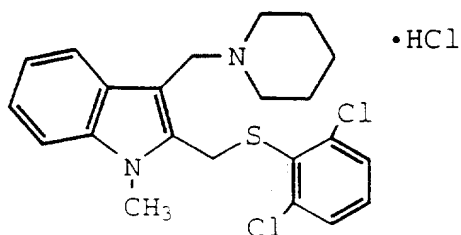
实测值: C, 57.87; H, 5.50; N, 5.99.

30

实施例 211

2-[(2,6-二氯苯基硫)甲基]-1-甲基-3-[(哌啶-1-基)甲基]-1H-吲哚盐酸盐的制备

5



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 417 (M +)

10 元素分析 $C_{22}H_{24}Cl_2N_2S \cdot HCl$:

理论值: C, 57.96; H, 5.53; N, 6.15.

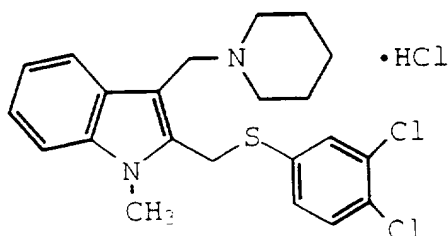
实测值: C, 58.16; H, 5.68; N, 6.33.

实施例 212

2 - [(3,4 - 二氯苯基硫) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基)

15 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

20



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 418,420 (M + 1)

25 元素分析 $C_{22}H_{24}Cl_2N_2S \cdot HCl$:

理论值: C, 57.96; H, 5.53; N, 6.15.

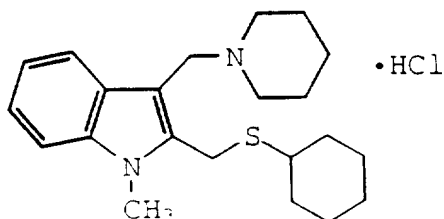
实测值: C, 57.98; H, 5.54; N, 6.16.

实施例 213

2 - [(环己基硫) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基]

30 - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

5



NMR (CDCl₃)、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。
FDMS 356 (M +)

10 元素分析 C₂₂H₃₂N₂S • HCl:

理论值: C, 67.23; H, 8.46; N, 7.13.

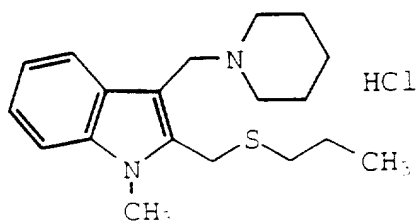
实测值: C, 66.28; H, 9.27; N, 7.71.

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 214

15 2 - [(正丙基硫) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基]
- 1H - 吲哚盐酸盐的制备

20



NMR (CDCl₃)、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。
FDMS 316 (M +)

元素分析 C₁₉H₂₈N₂S • HCl:

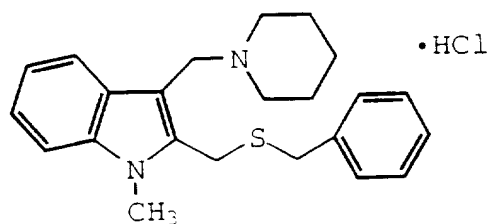
25 理论值: C, 64.65; H, 8.28; N, 7.94.

实测值: C, 64.72; H, 8.03; N, 8.12.

实施例 215

2 - [(苄基硫) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] -
1H - 吲哚盐酸盐的制备

30



5

NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 365 (M +)

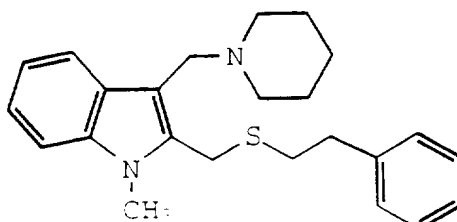
元素分析 C₂₃H₂₈N₂S • HCl:

10 理论值: C, 68.89; H, 7.29; N, 6.99.
 实测值: C, 68.63; H, 7.52; N, 7.11.

实施例 216

2 - [(2 - 苯基乙基硫) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备

15



20

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

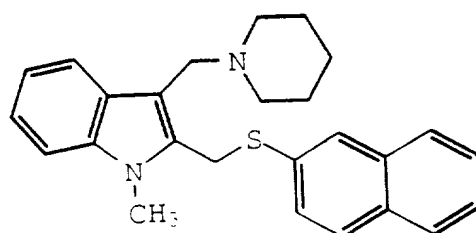
C₂₄H₃₀N₂S: FDMS 379 (M + 1)

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

25

实施例 127

2 - [(萘 - 2 - 基硫) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吲哚的制备



30

NMR (CDCl_3)、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 400 ($\text{M} +$)

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:

理论值: C, 71.45; H, 6.69; N, 6.41.

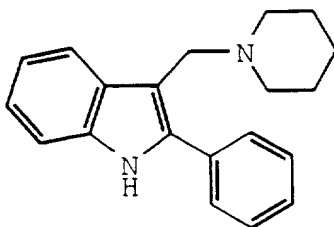
5 实测值: C, 69.59; H, 6.67; N, 6.21.

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 220

2 - 苯基 - 3 - (哌啶 - 1 - 基) 甲基 - 1H - 吲哚的制备

10



15 NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 290 ($\text{M} +$)

元素分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2$:

理论值: C, 82.72; H, 7.64; N, 9.65.

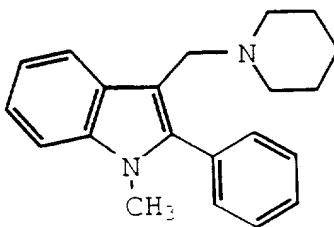
实测值: C, 82.97; H, 7.74; N, 9.81.

20

实施例 221

2 - 甲基 - 2 - 苯基 - 3 - (哌啶 - 1 - 基) 甲基 - 1H - 吲哚的制备

25



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

30 FDMS 304,305 ($\text{M} + 1$)

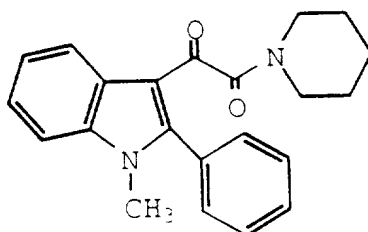
元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2$:

理论值: C, 82.85; H, 7.95; N, 9.20.

实测值: C, 82.68; H, 7.92; N, 9.40.

实施例 222

2 - 苯基 - [1 - 甲基 - 3 - [2 - (哌啶 - 1 - 基) - 1,2 - 乙二酰基]
- 1H - 吡啶] 的制备



NMR (CDCl_3)、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 346 (M^+)

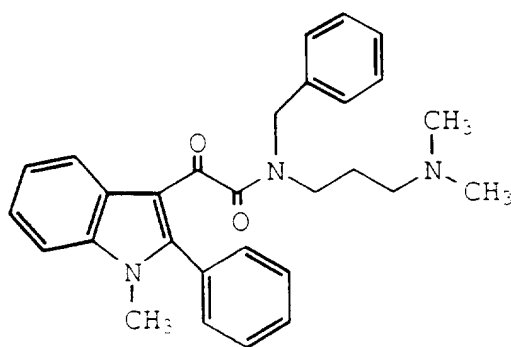
元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$:

理论值: C, 76.28; H, 6.40; N, 8.09.

实测值: C, 76.09; H, 6.35; N, 8.09.

实施例 223

2 - 苯基 - [1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 苄基 - N - 3 - (二甲基氨基丙基) 氨基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吡啶] 的制备



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 453 (M^+)

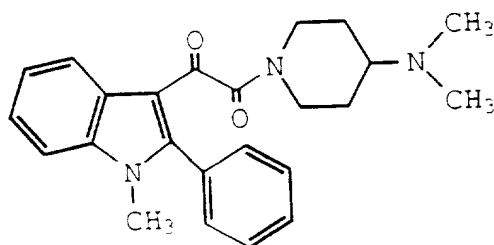
元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$:

理论值: C, 76.79; H, 6.89; N, 9.26.

实测值: C, 77.06; H, 7.02; N, 9.45.

实施例 224

2 - 苄基 - [1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - 二甲基氨基哌啶 - 1 - 基) - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 389 (M +)

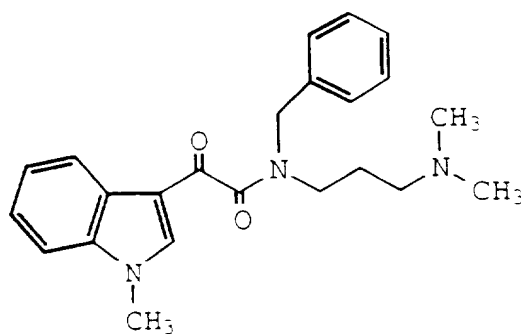
元素分析 $C_{24}H_{27}N_3O_2$:

理论值: C, 74.01; H, 6.99; N, 10.79.

实测值: C, 73.82; H, 6.98; N, 10.75.

实施例 225

1 - 甲基 - 3 - [2 - [N - 苄基 - N - 3 - (二甲基氨基丙基) 氨基] - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吲哚的制备



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 377 (M +) FAB 378 (M + 1)

元素分析 $C_{23}H_{27}N_3O_2$:

理论值: C, 73.18; H, 7.21; N, 11.13.

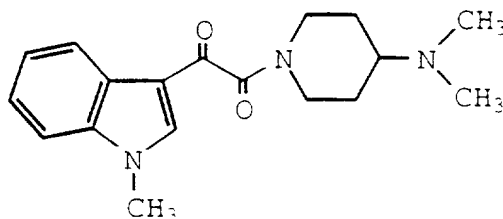
实测值: C, 70.74; H, 7.14; N, 10.75.

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 226

1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - 二甲基氨基哌啶 - 1 - 基) - 1,2 - 乙二酰基] - 1H - 吡啶的制备

5



10 NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。
FDMS 313 (M + 1)

元素分析 $C_{18}H_{23}N_3O_2$:

理论值: C, 68.98; H, 7.40; N, 13.41.

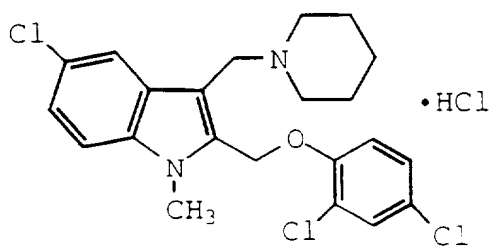
实测值: C, 68.97; H, 7.59; N, 13.43.

15

实施例 227

5 - 氯 - 2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶盐酸盐的制备

20



25 NMR ($CDCl_3$) 与预期的标题化合物的结构相符。
mp 177 - 179 °C

元素分析 $C_{22}H_{23}Cl_3N_2O \cdot HCl$:

理论值: C, 55.72; H, 5.10; N, 5.91.

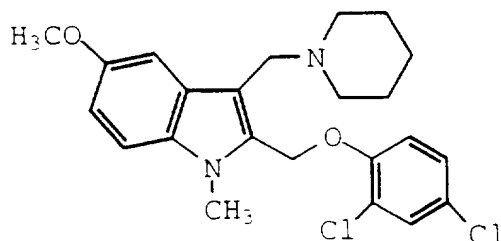
实测值: C, 55.70; H, 5.21; N, 6.16.

30

实施例 228

5 - 甲氧基 - 2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] - 1H - 吡啶的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 432 (M +)

10 熔点 119 - 121 °C

元素分析 C₂₃H₂₆Cl₂N₂O₂:

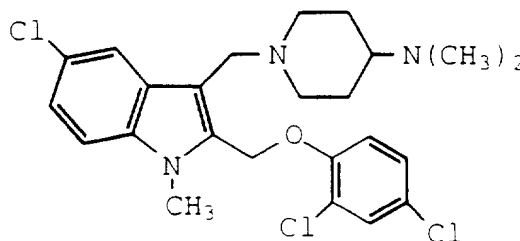
理论值: C, 63.74; H, 6.05; N, 6.46.

实测值: C, 63.70; H, 6.12; N, 6.46.

实施例 229

15 5-氯-2-[(2,4-二氯苯氧基)甲基]-1-甲基-3-[(4-二甲基氨基哌啶-1-基)甲基]-1H-吲哚盐酸盐的制备

20



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

25 元素分析 C₂₄H₂₈Cl₃N₃O • 2 HCl:

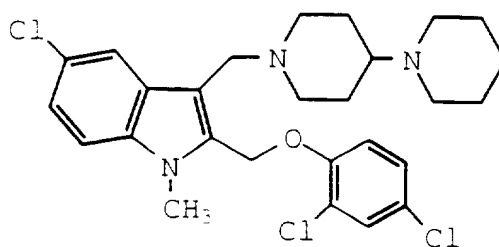
理论值: C, 52.05; H, 5.46; N, 7.59.

实测值: C, 52.05; H, 5.41; N, 7.56.

实施例 230

30 5-氯-2-[(2,4-二氯苯氧基)甲基]-1-甲基-3-[[4-(4-二甲基氨基哌啶-1-基)哌啶-1-基]甲基]-1H-吲哚二盐酸盐的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

10 元素分析 C₂₇H₃₂Cl₃N₃O • 2 HCl:

理论值: C, 54.61; H, 5.77; N, 7.08.

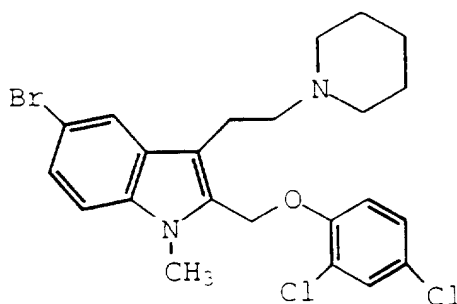
实测值: C, 51.53; H, 6.53; N, 7.57.

实施例 231

5 - 溴 - 2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (哌

15 啉 - 1 - 基) 乙基] - 1H - 吡啶的制备

20



NMR 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

mp 158 - 160 °C

25 元素分析 C₂₃H₂₅BrCl₂N₂O:

理论值: C, 55.67; H, 5.08; N, 5.64.

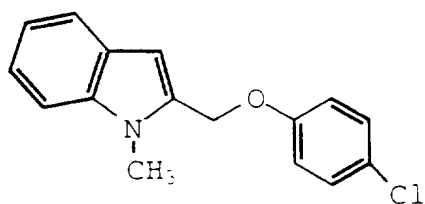
实测值: C, 55.96; H, 5.28; N, 5.69.

实施例 232

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 1H - 吡啶的制备

30

5



NMR、UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 271 (M +)

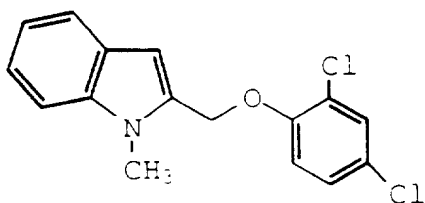
元素分析 C₁₆H₁₄ClNO:

10 理论值: C, 70.72; H, 5.19; N, 5.15.
 实测值: C, 70.52; H, 5.26; N, 5.28.

实施例 233

2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 1H - 吲哚的制备

15



20 IR、NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 305

元素分析 C₁₆H₁₃Cl₂NO:

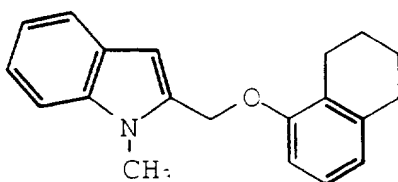
 理论值: C, 62.76; H, 4.28; N, 4.57.
 实测值: C, 63.37; H, 4.72; N, 4.37.

25

实施例 234

2 - [(5,6,7,8 - 四氢萘 - 1 - 基氧) 甲基] - 1 - 甲基 - 1H - 吲哚的制备

30



NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 292 (M + 1)

元素分析 C₂₀H₂₁NO:

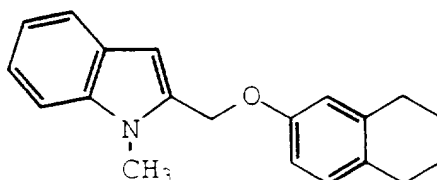
理论值: C, 82.44; H, 7.26; N, 4.81.

5 实测值: C, 82.51; H, 7.28; N, 4.80.

实施例 235

2 - [(5,6,7,8 - 四氢萘 - 2 - 基氧) 甲基] - 1 - 甲基 - 1H - 吡啶的
制备

10



15 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 291 (M +)

元素分析 C₂₀H₂₁NO:

理论值: C, 82.44; H, 7.26; N, 4.81.

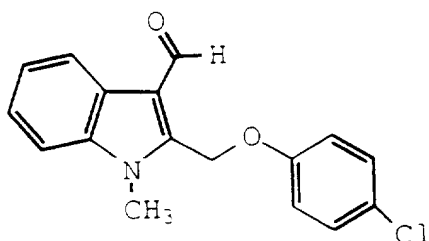
实测值: C, 82.25; H, 6.98; N, 4.95.

20

实施例 236

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 3 - 甲酰基 - 1 - 甲基 - 1H - 吡啶的
制备

25



30 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 299 (M +)

元素分析 C₁₇H₁₄ClNO₂:

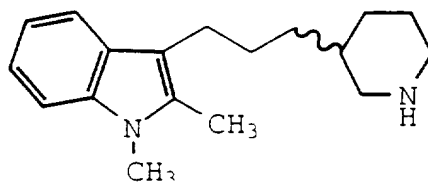
理论值: C, 68.12; H, 4.71; N, 4.67.

实测值: C, 67.90; H, 4.93; N, 4.73.

实施例 237

(RS) - 1,2 - 二甲基 - 3 - [3 - (哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 1H -

5 吲哚的制备



10

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

高分辨质谱 C₁₈H₂₇N₂:

理论值: 271.2174.

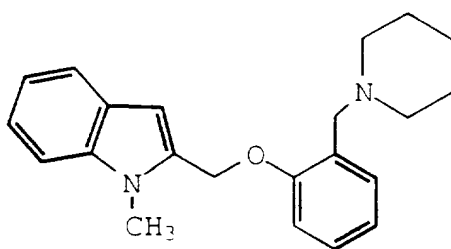
实测值: 271.2176.

15

实施例 238

1 - 甲基 - 2 - [[2 - [(哌啶 - 1 - 基) 甲基] 苯氧基] 甲基] -

1H - 吲哚的制备



20

NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

25 FDMS 335 (M +)

元素分析: C₂₂H₂₆N₂O:

理论值: C, 79.01; H, 7.84; N, 8.38.

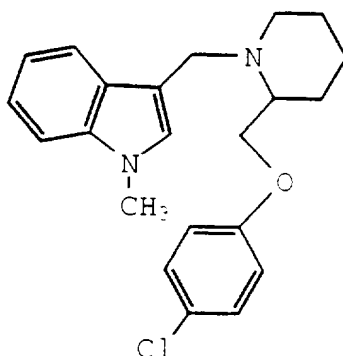
实测值: C, 78.78; H, 7.58; N, 8.56.

实施例 239

30 1 - 甲基 - 3 - [2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] 哌啶 - 1 - 基甲基] -

1H - 吲哚的制备

5



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

10 FDMS 368 (M +)

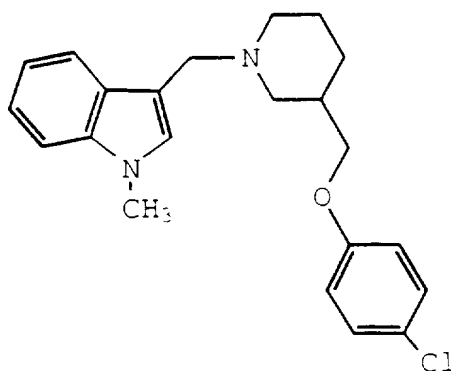
元素分析: C₂₂H₂₅ClN₂O • HCl:

理论值: C, 65.19; H, 6.46; N, 6.91.

实测值: C, 64.93; H, 6.44; N, 6.78.

实施例 240

15 1-甲基-3-〔3-〔(4-氯苯氧基)甲基〕哌啶-1-基甲基〕-1H-吲哚的制备



20

25 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 368 (M +)

元素分析: C₂₂H₂₅ClN₂O:

理论值: C, 71.63; H, 6.83; N, 7.59.

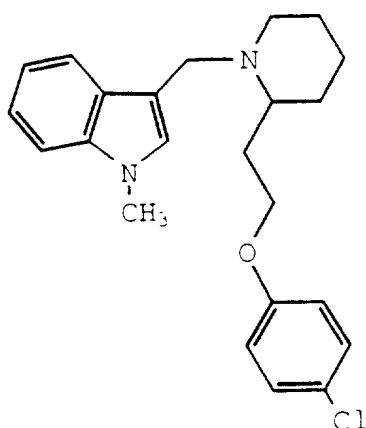
实测值: C, 63.74; H, 6.54; N, 6.86.

30

实施例 241

1-甲基-3-〔2-〔2-〔(4-氯苯氧基)乙基〕哌啶-1-基甲基〕-1H-吲哚的制备

5



10 NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 382 (M⁺)

元素分析: C₂₃H₂₇ClN₂O:

理论值: C, 65.87; H, 6.73; N, 6.68.

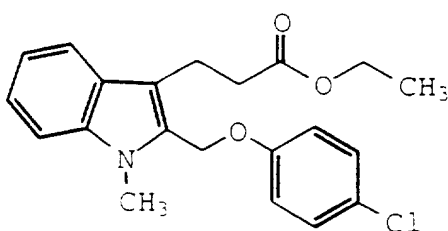
实测值: C, 62.05; H, 6.36; N, 6.18.

15

实施例 243

3 - [2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 1H - 吲哚 - 3 - 基]
- 丙酸乙酯的制备

20



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

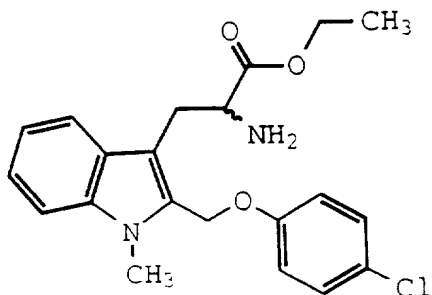
25 FDMS 371 (M⁺)

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 244

(RS) - 2 - 氨基 - 3 - [2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基
- 1H - 吲哚 - 3 - 基] 丙酸乙酯的制备

30



FDMS 386.

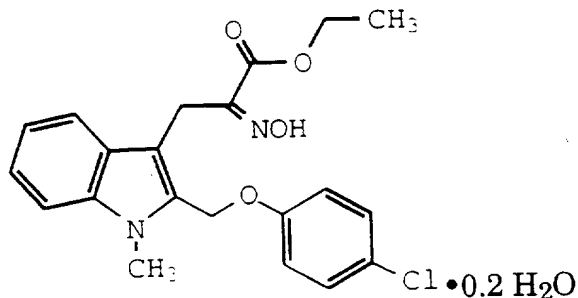
理论值: C, 65.20; H, 5.99; N, 7.24.

实测值: C, 64.95; H, 5.95; N, 7.27.

实施例 245

2-羟亚氨基-3-[2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-甲基-1H

15 - 吡啶 - 3 - 基] 丙酸乙酯的制备



20

IR, NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 400 (M +) 。 mp165 - 166 °C

理论值: C, 62.36; H, 5.33; N, 6.93.

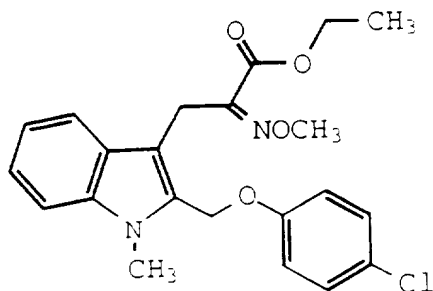
实测值: C, 62.38; H, 5.38; N, 6.87.

实施例 246

(RS) - 2 - 甲氧基亚氨基 - 3 - [2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] -

30. 1-甲基-1H-吡啶-3-基]丙酸甲酯的制备

5



IR, NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 414 (M +)

10 熔点: 106 - 107 °C

元素分析 C₂₂H₂₃ClN₂O₄:

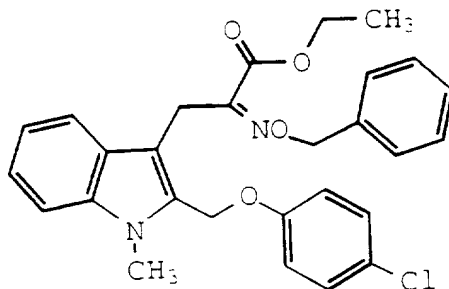
理论值: C, 63.69; H, 5.59; N, 6.75.

实测值: C, 63.95; H, 5.57; N, 7.01.

实施例 247

15 2-苄氧基亚氨基-3-[2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-甲基-1H-吲哚-3-基]丙酸乙酯的制备

20



IR, NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

25 FDMS 490 (M +) .mp96 °C.

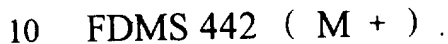
元素分析 C₂₈H₂₇ClN₂O₄:

理论值: C, 68.50; H, 5.54; N, 5.71.

实测值: C, 68.78; H, 5.67; N, 5.64.

实施例 248

30 2-乙酰氧基亚氨基-3-[2-[(4-氯苯氧基)甲基]-1-甲基-1H-吲哚-3-基]丙酸乙酯的制备



熔点 128 - 129 °C.

理论值: C, 62.37; H, 5.23; N, 6.32.

15

2 - 苯甲酰氧基亚氨基 - 3 - [2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 丙酸乙酯



FDMS 504 (M +) .

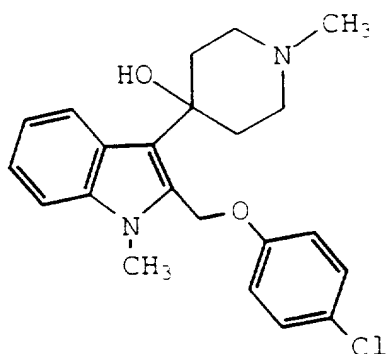
元素分析 $C_{28}H_{25}ClN_2O_5$:

30 理论值: C, 66.60; H, 4.99; N, 5.55.

222

实施例 250

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 3 - (4 - 羟基 - 1 - 甲基哌啶 - 4 - 基) - 1 - 甲基 - 1H - 吲哚的制备



IR, NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 384 (M +) .

元素分析 C₂₂H₂₅ClN₂O₂:

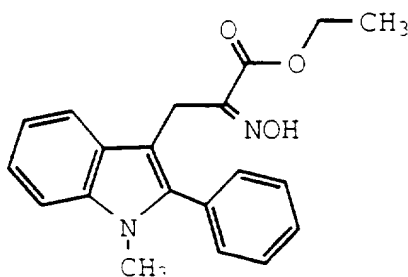
理论值: C, 68.65; H, 6.55; N, 7.28.

实测值: C, 69.46; H, 6.44; N, 7.28.

色谱方法证明该产物为高纯度的单一化合物。

实施例 251

2 - 羟基亚氨基 - 3 - [1 - 甲基 - 2 - 苯基 - 1H - 吲哚 - 3 - 基] 丙酸乙酯的制备



NMR (CDCl₃) 与预期的标题化合物的结构相符。

UV 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 332 (M +)

mp 141 - 142 °C .

元素分析 C₁₉H₁₈N₂O₃:

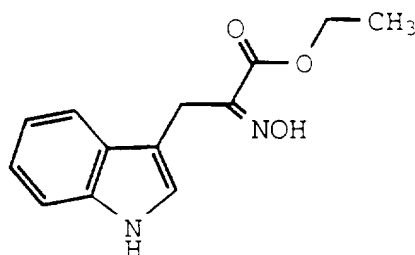
理论值: C, 70.79; H, 5.62; N, 8.69.

实测值: C, 70.64; H, 5.89; N, 8.58.

实施例 252

2 - 羟基亚氨基 - 3 - [1H - 吡啶 - 3 - 基] 丙酸乙酯的制备

5



10

IR, NMR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 246 (M +) .

熔点 156 °C.

15 元素分析 $C_{13}H_{14}N_2O_3 \cdot 0.3 H_2O$:

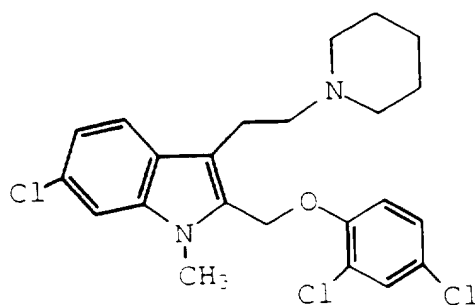
理论值: C, 62.04; H, 5.85; N, 11.13.

实测值: C, 61.77; H, 5.55; N, 11.07.

实施例 253

6 - 氯 - 2 - [(2,4 - 二氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (哌啶 - 1 - 基) 乙基] - 1H - 吡啶的制备

20



25

IR 和 NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 450 (M +) .

30 熔点 116.5 - 118.5 °C.

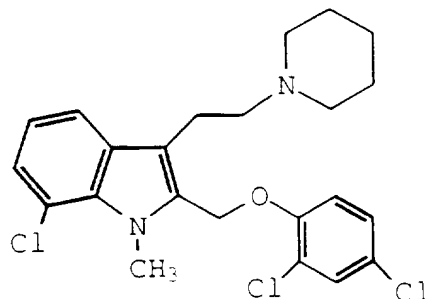
元素分析 $C_{23}H_{25}Cl_3N_2O$:

理论值: C, 61.14; H, 5.58; N, 6.20.

实测值: C, 61.43; H, 5.67; N, 6.26.

实施例 255

7-氯-2-[(2,4-二氯苯氧基)甲基]-1-甲基-3-[2-(哌啶-1-基)乙基]-1H-吲哚的制备



IR 和 NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

mp134 - 136 °C.

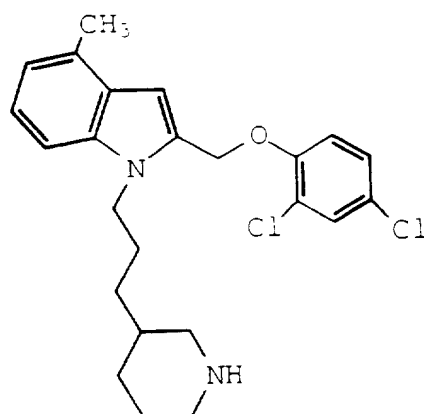
元素分析 $C_{23}H_{25}Cl_3N_2O$:

理论值: C, 61.14; H, 5.58; N, 6.20.

实测值: C, 61.39; H, 5.71; N, 6.47.

实施例 256

4-甲基-2-[(2,4-二氯苯氧基)甲基]-1-[3-(哌啶-3-基)丙基]-1H-吲哚的制备



NMR ($CDCl_3$) 与预期的标题化合物的结构相符。

高分辨率 FAB - MS ($M + 1$) $C_{24}H_{30}Cl_2N_2O$:

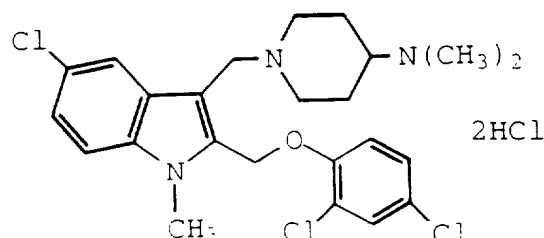
理论值: 397.2047.

实测值: 397.2041.

实施例 257

5-氯-2-[(2,4-二氯苯氧基)甲基]-1-甲基-3-[(4-二甲氨基哌啶-1-基)甲基]-1H-吡啶二盐酸盐的制备

5



10 元素分析 $C_{24}H_{28}Cl_3N_3O$:

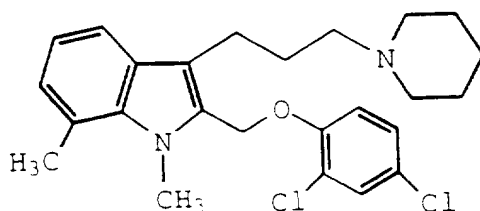
理论值: C, 52.05; H, 5.46; N, 7.59.

实测值: C, 52.05; H, 5.41; N, 7.56.

实施例 258

7-甲基-2-[(2,4-二氯苯氧基)甲基]-1-甲基-3-[(3-(哌啶-1-基)丙基)-1H-吡啶二盐酸盐的制备

20



NMR ($CDCl_3$) 与预期的标题化合物的结构相符。

熔点 129 - 131 $^{\circ}C$.

元素分析 $C_{25}H_{30}Cl_2N_2O$:

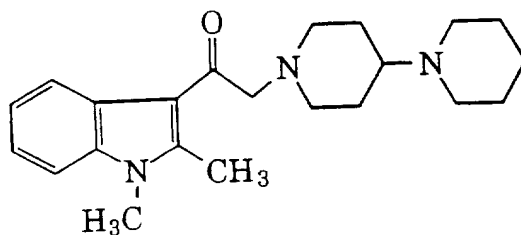
25 理论值: C, 67.41; H, 6.79; N, 6.29.

实测值: C, 67.34; H, 6.80; N, 6.05.

实施例 259

1,2-二甲基-3-[[4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基]乙酰基]-1H-吡啶的制备

30



5

NMR, IR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 353 (M +)

元素分析 $C_{22}H_{31}N_3O$:

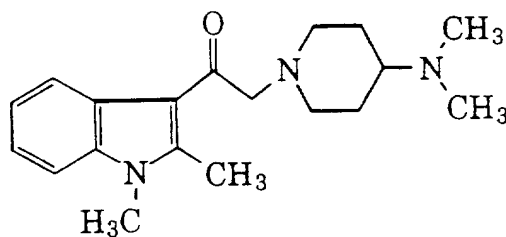
10 理论值: C, 74.75; H, 8.84; N, 11.89.

实测值: C, 74.76; H, 8.96; N, 11.76.

实施例 260

1,2-二甲基-3-[[4-(N,N-二甲氨基)哌啶-1-基]乙酰基]-1H-吲哚的制备

15



20

NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

$C_{19}H_{27}N_3O$: FDMS 313 (M +).

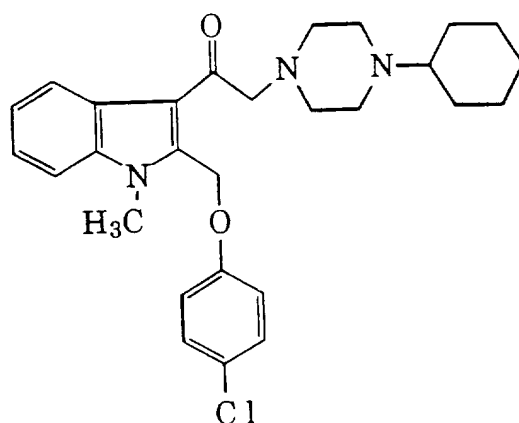
实施例 261

2-[(4-氯苯氧基)甲基]-3-[[4-(4-环己基)哌嗪-1-基]乙酰基]-1-甲基-1H-吲哚的制备

25

30

5



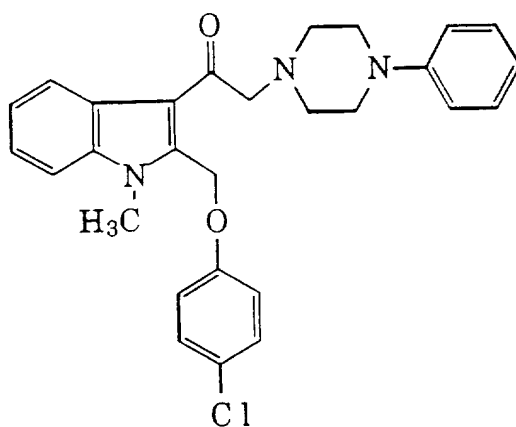
10 NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

$C_{28}H_{34}N_3O_2$: FDMS 480 ($M +$)。

实施例 262

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 3 - [[(4 - 苯基) 哌嗪 - 1 - 基] 乙酰基] - 1 - 甲基 - 1H - 吲哚的制备

15



20

NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

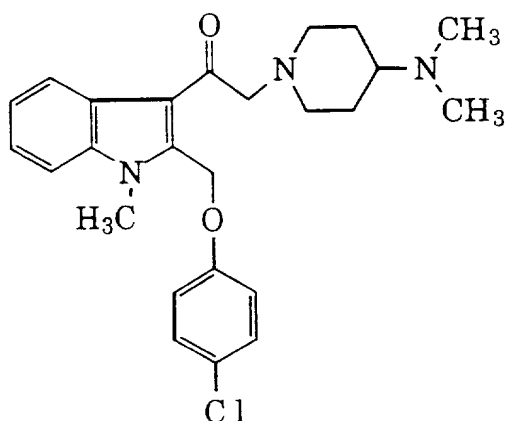
25 $C_{28}H_{28}ClN_3O_2$: FDMS 474 ($M +$)。

实施例 263

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 3 - [[4 - (N,N - 二甲基氨基) 哌啶 - 1 - 基] 乙酰基] - 1 - 甲基 - 1H - 吲哚的制备

30

5



10 NMR, IR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 439 (M +)

元素分析 $C_{25}H_{30}ClN_3O_2$:

理论值: C, 68.25; H, 6.87; N, 9.55.

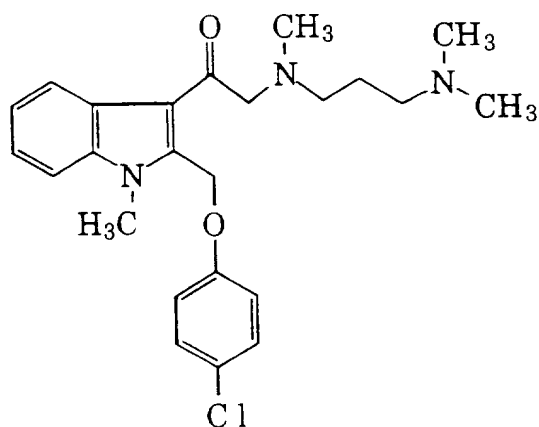
实测值: C, 67.98; H, 6.81; N, 9.40.

15

实施例 264

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [[N - 甲基 - N - (3 - N',N' - 二甲基氨基丙基) 氨基] 乙酰基] - 1H - 吲哚的制备

20



25

NMR 和 IR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 428 (M + 1)

高分辨率 FAB - MS $C_{24}H_{31}ClN_3O_2$:

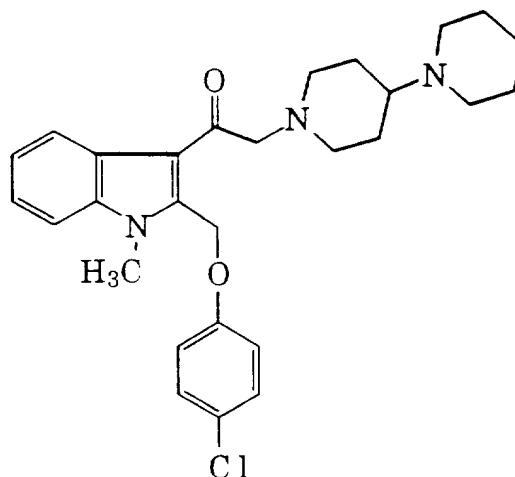
30

理论值: 428.2105。

实测值: 428.2113。

实施例 265

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - [(4 - 哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 乙酰基] - 1H - 吲哚的制备



NMR, IR 和 UV 与预期的标题化合物的结构相符。

15 FDMS 479 (M^{+1})

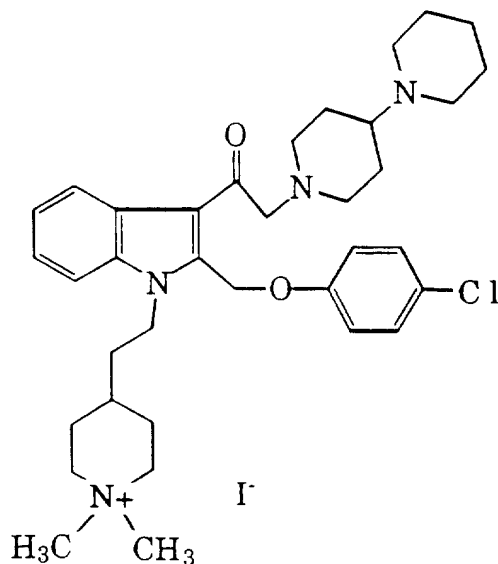
高分辨率 FAB - MS $C_{28}H_{35}ClN_3O_2$:

计算值: 480.2418。

实测值: 480.2411。

实施例 266

20 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 3 - [2 - [(4 - 哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 乙酰基] - 1 - [2 - (N,N - 二甲基哌啶 - 4 - 基) 乙基] - 1H - 吲哚碘化物的制备



NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

元素分析 $C_{36}H_{50}ClIN_4O_2 \cdot H_2O$:

理论值: C, 57.56; H, 6.90; N, 7.46.

实测值: C, 57.85; H, 6.86; N, 7.04

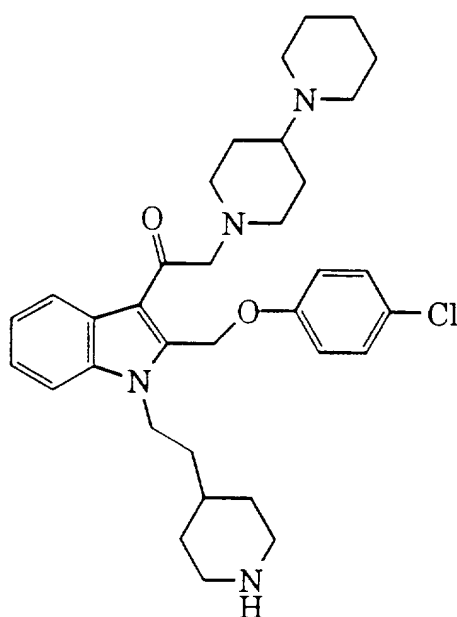
5

实施例 267

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [(2 - 哌啶 - 4 - 基) 乙基 - 3 -
- [2 - (4 - 哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基] 乙酰 - 1 - 基] - 1H -
吡啶的制备

10

15



20

NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 577 ($M + 1$)

元素分析 $C_{34}H_{45}ClIN_4O_2$:

理论值: C, 70.75; H, 7.86; N, 9.71

25

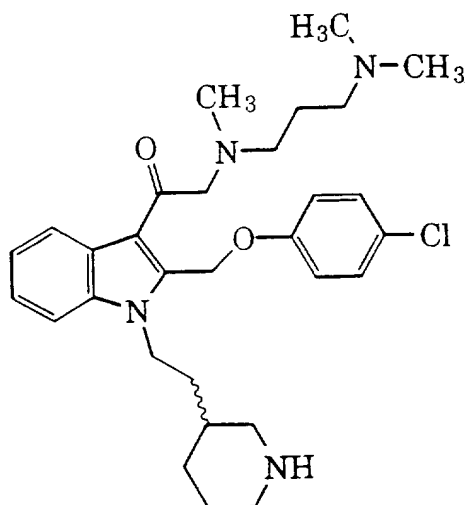
实测值: C, 70.55; H, 7.87; N, 9.52

实施例 268

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 3 - [2 - (甲基氨基丙基二甲基氨基)
乙酰 - 1 - 基] - 1 - [(2 - 哌啶 - 3 - 基) 乙基] - 吡啶的制备

30

5



10

NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FABMS 525 (M + 1)

高分辨质谱 $C_{30}H_{42}N_4O_2Cl$:

15

理论值: 525.2996

实测值: 525.3003

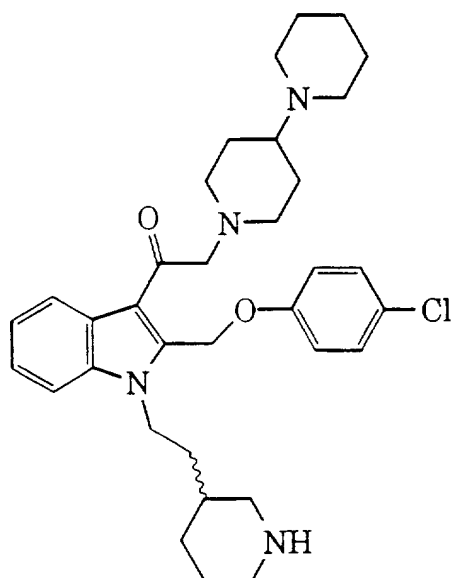
实施例 269

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - [(2 - 哌啶 - 3 - 基) 乙基] -
3 - [2 - (4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 乙酰 - 1 - 基] -

20

1H - 吲哚的制备

25



30

NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS (M + 1)

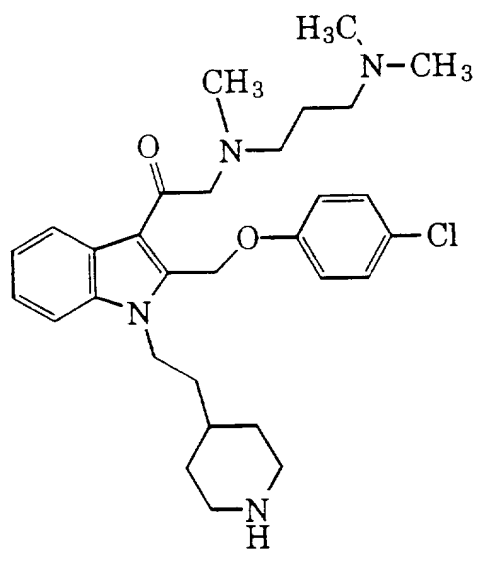
元素分析 C₃₄H₄₅N₄O₂Cl:

理论值: C, 70.75; H, 7.86; N, 9.71

实测值: C, 70.72; H, 7.83; N, 9.63

实施例 270

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 3 - [2 - (甲基氨基丙基二甲基氨基) 乙酰 - 1 - 基] - 1 - [(2 - 哌啶 - 4 - 基) 乙基] - 1H - 吲哚的制备



NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

高分辨质谱 C₃₀H₄₂N₄O₄Cl (M+1):

理论值: 525.2996

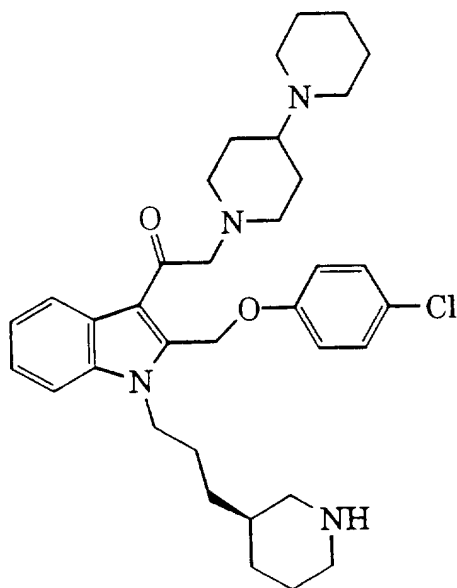
实测值: 525.3013

实施例 271

S - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 3 - [2 - (4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 乙酰 - 1 - 基] - 1 - [(3 - 哌啶 - 3 - 基) 丙基] - 1H - 吲哚的制备

5

10



NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FABMS (M+1)

15 元素分析 $C_{35}H_{47}ClN_4O_2$

理论值: C, 71.10; H, 8.01; N, 9.48

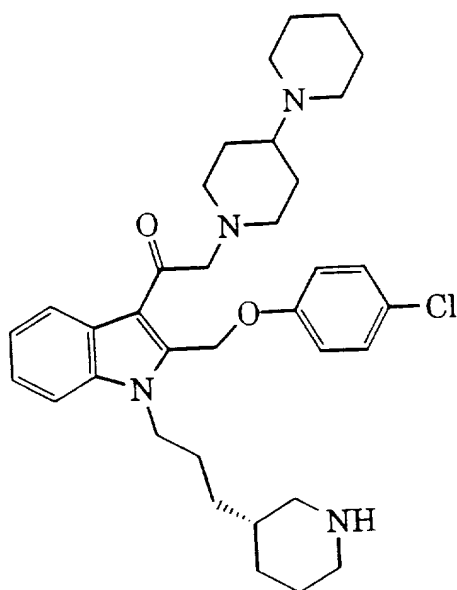
实测值: C, 70.82; H, 8.14; N, 9.23

实施例 272

20 R - 2 - [(4 - 氯苯氧基)甲基] - 3 - [2 - (4 - (哌啶 - 1 - 基)哌啶 - 1 - 基)乙酰 - 1 - 基] - 1 - [(3 - 哌啶 - 3 - 基)丙基] - 1H - 吲哚的制备

25

30



NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

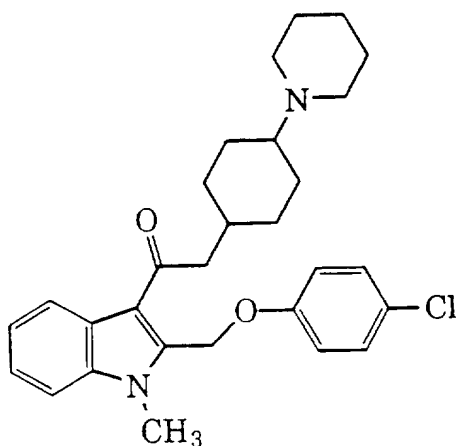
高分辨质谱 $C_{35}H_{48}ClN_4O_2$:

理论值: 591.3466

实测值: 591.3458

实施例 273

顺/反 - 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - (哌啶 - 1 - 基) 环己 - 1 - 基) 乙酰 - 1 - 基] - 1H - 吲哚的制备



顺/反异构体 1 和 2 的混合物

NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 478 ($M + 1$)

20 元素分析 $C_{29}H_{35}ClN_2O_2$

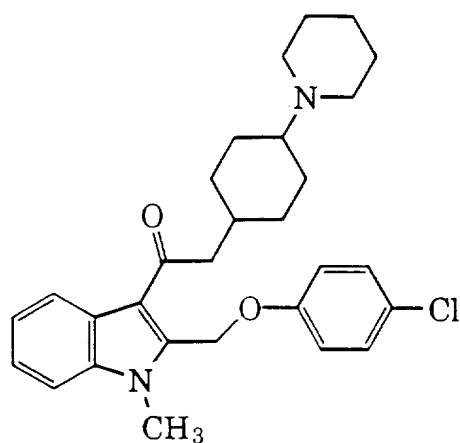
理论值: C, 72.71; H, 7.36; N, 5.85

实测值: C, 72.65; H, 7.61; N, 5.95

实施例 274

25 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - (哌啶 - 1 - 基) 环己 - 1 - 基) 乙酰 - 1 - 基] - 1H - 吲哚的制备

5



异构体 1

10 NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 478 (M + 1)

元素分析 $C_{29}H_{35}ClN_2O_2$

理论值: C, 72.71; H, 7.36; N, 5.85

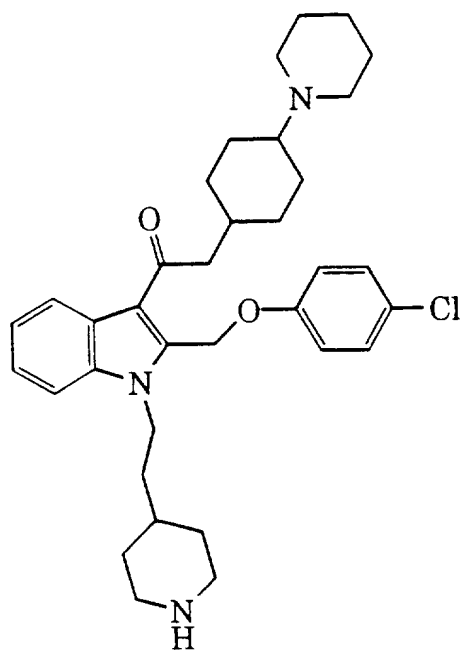
实测值: C, 72.55; H, 7.52; N, 5.67

15

实施例 275

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 3 - [2 - (4 - (哌啶 - 1 - 基) 环己 - 1 - 基) 乙酰 - 1 - 基] - 1 - [(2 - 哌啶 - 4 - 基) 乙基] - 1H - 吲哚的制备

20



25

30

异构体 1

NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

FDMS 575 (M +)

元素分析 $C_{35}H_{46}ClN_3O_2$

理论值: C, 72.95; H, 8.05; N, 7.29

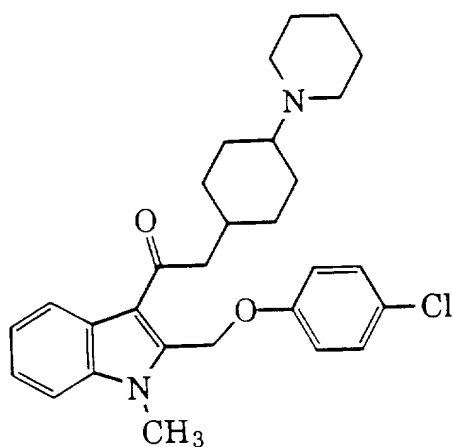
5 实测值: C, 72.88; H, 8.23; N, 7.53

实施例 276

2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - (哌啶 - 1 - 基) 环己 - 1 - 基) 乙酰 - 1 - 基] - 吲哚的制备

10

15



异构体 2

NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

20 FDMS 478 (M +)

元素分析 $C_{29}H_{35}ClN_2O_2$

理论值: C, 72.71; H, 7.36; N, 5.85

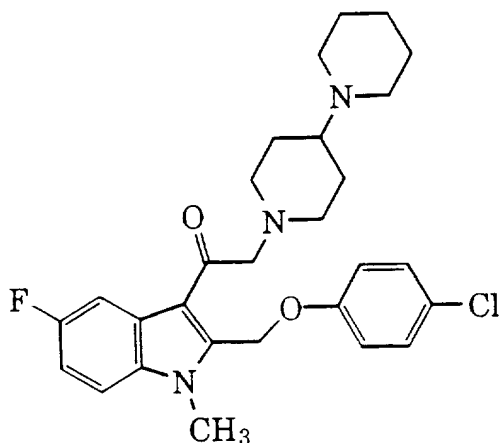
实测值: C, 72.43; H, 7.42; N, 5.86

实施例 277

25 2 - [(4 - 氯苯氧基) 甲基] - 5 - 氯 - 1 - 甲基 - 3 - [2 - (4 - (哌啶 - 1 - 基) 哌啶 - 1 - 基) 乙酰 - 1 - 基] - 1H - 吲哚的制备

30

5



NMR 与预期的标题化合物的结构相符。

10 FABMS 498 (M + 1)

元素分析 C₂₈H₃₃ClFN₃O₂

理论值: C, 67.53; H, 6.68; N, 8.44

实测值: C, 67.34; H, 6.59; N, 8.58

本质上按照上面描述的方法, 专业人员可以制备通式 I 的其它化合

15 物。

本发明的化合物结合到神经肽 Y 以及密切有关的神经肽的专属性受体上〔神经肽 Y 受体的综述见于, D.Gehlert, Life Sciences, 55 :551 - 562 (1994) ;P.A.Hipskind and D.R.Gehlert, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 31:1 (1996) 〕。尽管胰多肽似乎有它自己特征的受体部位, 神经肽 Y 和肽 YY 的受体有相当的重叠。神经肽的许多功能 (但不是所有功能) 可以用肽 YY 重复。

20

神经肽 Y 的两种受体亚型最初是使用交感神经系统的制品的神经肽 Y 的 13 - 36 片段的亲和率为基础假设的。这些是最好建立的神经肽 Y 受体, 但有确切的证据说明还有另外的受体亚型。最好建立的对神经肽 Y 应答受体是 Y - 3 受体, 但 Y - 3 不是肽 YY 的受体。另一个新近描述的受体已经描绘结合的肽 YY 具有高亲和率, 而神经肽 Y 具有低亲和率。虽然自然界的对神经肽 Y 的进食应答的药理为 Y - 1, 但报道了另外的“进食受体”。目前已成功地克隆了数种受体。下面的章节概括了已知

30 用。

Y - 1 受体

Y - 1 受体是神经肽 Y 定形最好的受体。一般认为该受体是突触后

受体并可介导神经肽 Y 在外周的许多已知作用。该受体最初被描述为对神经肽 Y 的 C 端片段例如 13 - 36 片段的亲和力低, 但与神经肽 Y 和肽 YY 的全长作用时, 亲和力相等。C. Wahlestedt, et al., Regulatory Peptides, 13: 307 - 318 (1986); C. Wahlestedt, et al., NEURONAL MESSENGERS IN VASCULAR FUNCTION, 231 - 241 (Nobin, et al., eds. 1987)。34 位的氨基酸用脯氨酸 (Pro³⁴) 取代, 得到的蛋白质是 Y - 1 受体专属的。E.K.Pother, et al., European Journal of pharmacology, 193:15 - 19 (1991)。该工具被用来确立 Y - 1 受体在一系列功能中的作用。该受体被认为在大脑皮层肌肉平滑肌细胞和 KS - N - MC 细胞中以抑制的方式与腺苷酸环化酶偶联。〔见综述: B. J. McDermott, et al., Cardiovascular Research, 27:893 - 905 (1993)〕。该作用被百日咳毒素阻断证实了 G 蛋白偶联受体的作用。Y - 1 受体介导了精血管平滑肌细胞和人红白细胞病细胞内的钙的移动。

克隆的人 Y - 1 受体到底是于 phosphatidylinositol 水解偶联还是腺苷酸环化酶的抑制偶联取决于受体在其中表达的细胞的类型。H.Herzog, et al., Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 89:5794 - 5798(1992)。已经报道当使用组织制品进行研究时, Y - 1 受体或与第二信使系统偶联, 或与天然表达该受体的细胞株偶联。D.Gehlert, 同上, 553。所以, Y - 1 受体不能够唯一地以与单一第二信使偶联为基础加以区别。

Y - 1 受体的调控 (或者典型的或者非典型的 Y - 1 受体的调控) 相信可影响多重生理条件, 包括 (但不限于) 肥胖症或食欲亢进, 成人发作性糖尿病, 神经性厌食, 嗜铬细胞瘤 - 诱导的高血压, 蛛网膜下出血, 神经性肌肥大, 高血压, 焦虑和神经性食欲缺乏。见于 PCT Patent Publication WO 96/16542, 1996 年 6 月 6 日公开, P135, 以及这里引述的参考文献。

Y - 2 受体

如同 Y - 1 受体一样, 该受体亚型首先是用肌肉制备品描绘的。从药理上讲, 通过显示对神经肽 Y C - 端片段的亲和力可以区分 Y - 2 受体和 Y - 1 受体。虽然神经肽 Y 3 - 36 片段和肽 YY 提供了改进的亲和率和选择性, 但还是最常使用神经肽 Y (13 - 36) 区分该受体。Y.Dumont, et al., Society for Neuroscience Abstracts, 19: 726

(1993)。象 Y - 1 受体一样，该受体与腺苷酸环化酶的抑制偶联。虽然
 在一些制品中它可以百日咳毒素不敏感。发现 Y - 2 受体通过选择性地
 抑制 N - 型钙通过降低突触中细胞内钙离子的水平。象 Y - 1 受体一样，
 Y - 2 受体可以显示与第二信使的不同的偶联。相信 Y - 2 受体与高血
 5 压、癫痫发作和神经性肌肥大的调控有关。见于 PCT Patent Publication
 WO 96/16542, 1996 年 6 月 6 日公开， P135， 以及这里引述的参考文献。

在一系列脑区域都发现了 Y - 2 受体，包括海马、黑质外侧、血脑、
 下血脑和脑干。在外周，在外周神经系统例如在交感神经，副交感神经
 和感觉神经，发现了 Y - 2 受体。在所有这些组织中， Y - 2 受体介导
 10 神经递质释放的减低。使用表达的克隆技术已经克隆了 Y - 2 受体。见
 于 P.M.Rose,et al.,Journal of Biological Chemistry, 270:22661(1995);
 C.Gerald,et al.,Journal of Biological Chemistry,270:26758(1995);
 D.R.Gehlert,et al.,Molecular Pharmacology,49:224(1996)。

Y - 3 受体

15 该受体对神经肽 Y 具有高亲和率而对肽 YY 具有低亲和率。虽然神
 经肽 Y 对该受体群是完全有效的激动剂，但肽 YY 却效果不佳。这种药
 理学性质被用于定义该受体。使用电生理技术已经确定了在海马的 CA3
 区域有一种受体具有与 Y - 3 受体类似的药理。该受体可增强这些神经
 对 N - 甲基 - D - 天冬氨酸酯 (NMDA) 的兴奋性应答。 F.P.Monnet,et
 20 al., European Journal of Pharmacology,182 : 207 - 208 (1990)。该受体
 相信调控高血压。见于 PCT Patent Publication WO 96/16542, 1996 年 6 月
 6 日公开， P135， 以及这里引述的参考文献。

在大鼠脑干中单独的细胞核束 (nucleus tractus solitarius) 中最好地
 确立了该受体的存在。在该区域使用神经肽 Y 产生剂量依赖的血压降低
 25 和心率减慢。脑的该区域还可以有来自 Y - 1 和 Y - 2 受体的重要贡献。
 神经肽 Y 还抑制乙酰胆碱诱导的来自肾上腺髓质的儿茶酚胺的释放，这
 种作用可能是通过 Y - 3 受体实现的。 C.Wahlestedt,et al.,Life Sciences,
 50 :PL7 - PL14 (1992)。

肽 YY 优选的受体

30 已经描绘了第四种受体，该受体显示了对肽 YY 比神经肽 Y 的适度
 优选性。该受体首先描述在大鼠的小肠中，它对肽 YY 的亲和率比对神
 经肽 Y 的亲和率高 5 ~ 10 倍。 Y.M.Laburthe ,et al.,Endocrinology,

后来在脂细胞和肾近端小管细胞株中发现了受体。该受体以抑制的方式与腺苷酸环己酶偶联，并对百日咳毒素敏感。

5 在小肠里，该受体对流体和电解质的分泌产生强大的抑制作用。该受体定位于腺管细胞，相信在这里发生小肠氧化物的分泌。在脂细胞中的肽 YY 优选的受体通过环磷酸腺苷（cAMP）依赖的机制介导脂解的降低。

“进食受体”

10 最早发现的神经肽 Y 的中枢作用之一是增加进食，这种作用是在大鼠下血脑给予神经肽 Y 之后观察到的。当神经肽 Y 灌注到下血脑的 perifornical 区域时，这种应答最强大。 B.G.Stanley,et al., Brain Research,604:304-317 (1993)。尽管这种应答的药理与 Y-1 受体类似，但神经肽 Y 的 2-36 片段比神经肽 Y 明显强很多。此外，虽然脑室内神经肽 Y (2-36) 片段完全刺激进食，但不象全长神经肽 Y 那

15 样降低体温。见于 Y.F.B.Jolicoeur, et al., Brain Research Bulletin,26:309-311 (1991)。两份新近公开的专利描述了 Y-5 受体的克隆和表达，据信这就是“进食受体”见于 Patent Cooperation Treaty Publication WO 96/16542,published June 6,1996;and Australian Patent Publication AU956467 A0,published November 30,1995。

20 使用迅速准确测定被测化合物与已知的神经肽 Y 受体部位分结合的初级筛选方法评价了本发明化合物的生物活性。对评价神经肽 Y 受体拮抗剂有用的检测方法为本文献已知。见于，例如 United States Patents 5,284,839,issued February 8,1994,which is herein incorporated by reference.See also,M.W.Walker,et al.,Journal of Neurosciences,8:2438 -

25 2446(1988)。

神经肽 Y 结合检测

使用上面 M.W.Walker 等描述的主要方案评价了本发明的化合物与神经肽 Y 的结合能力。在该检测中使用 SK-N-MC 细胞株。该细胞株来自 Sloane-Kettering Memorial Hospital, New York。这些细胞在 T-150 烧瓶中用 5% 胎牛血清强化的 Dulbecco's Minimal Essential 培养基 (DMEM) 培养。手工通过刮和成丸将细胞从烧瓶中取出并于 -70℃ 保存。

用玻璃匀浆器在含 2.5mM 氯化钙、1mM 氯化镁和 2g/L 杆菌肽的 25mM HEPES (pH7.4) 的缓冲溶液中将取出的丸再悬浮。在 0.1nM ^{125}I -肽 YY (2200ci/mmol) 和 0.2 - 0.4mg 蛋白的终体积为 200 μl 的介质中 D 室温孵育大约 2 小时。

5 在 $1\mu\text{M}$ 神经肽 Y 的存在下孵育后仍保持结合到该组织的放射活性量定义为非专属性结合。在一些试验的孵育混合物中不含各种浓度的化合物。

在 96 - 井式捕获器中用预先在 0.3 % 聚亚乙基亚氨中浸泡过的玻璃漏斗迅速终止孵育。漏斗用 5ml 50mM 三羟甲基氨基甲烷缓冲液 (pH7.4) 在 4 °C 洗涤并于 60 °C 迅速干燥。该漏斗然后用熔融闪光片处理并计数保留在漏斗上的放射活性。用各种软件包分析得到结果。用标准的 Coumassie 蛋白检测试剂测定蛋白浓度, 用牛血清白蛋白作标准。

前面制备的许多化合物显示明确的神经肽 Y 受体拮抗剂活性 ($K_i=10\mu\text{M}$ 至 0.1nM)。由于通式 I 的化合物是神经肽 Y 受体的有效拮抗剂, 所以这些化合物在治疗以神经肽 Y 过量存在为特征的广泛的疾病中 15 有价值。这样, 本发明提供了治疗或预防与神经肽 Y 过量有关的生理失调的方法, 该方法包括给需要所述治疗的哺乳动物服用有效量的通式 I 的化合物或它们的药理上可以接受的盐, 溶剂化物或前药。术语“与神经肽 Y 过量相关的生理失调”包括与神经肽 Y 受体不适当的兴奋有关的 20 那些失调, 不论那些部位存在的神神经肽 Y 的实际量。

那些生理失调包括:

与心脏、血管或肾脏系统有关的失调或疾病，例如血管痉挛、心衰、休克、心脏肥大、血压升高、心绞痛、心肌梗塞、突发性心脏死亡、充血性心衰、心率失常、外因血管疾病，以及肾功能异常，例如流体的不匹配流动、传质异常或肾衰；

与副交感神经活性升高有关的状态，例如冠状动脉外科手术之中和之后，和胃肠道外科手术的状态。

脑疾病以及与中枢神经系统有关的疾患，例如脑栓塞、神经退化、癫痫、中风，和与中风、脑痉挛和出血、抑郁、焦虑、精神分裂症、痴呆、癫痫发作和癫痫有关的状态；

与疼痛或感受伤害有关的状态;

与胃肠道异常运动和分泌有关的疾病，例如不同形式的肠梗阻，尿

失禁和 Crohn's 疾病;

饮和食失常, 例如肥胖、厌食、贪食以及代谢失常;

与性功能障碍和生殖失调有关的疾病;

与炎症有关的状态或失调;

- 5 呼吸道疾病, 例如哮喘和与哮喘有关的状态以及支气管狭窄; 和
与激素释放异常有关的疾病, 例如与 leutinizing 激素、生长激素、
胰岛素和催乳激素释放异常有关的疾病。

- 10 通式 I 化合物通常以药物组合物的形态给药。这些化合物可以通过
包括口服给药、直肠给药、透皮给药、皮下给药、静脉注射、肌肉给药
和鼻内给药等各种途径给药。这些化合物作为可注射和口服组合物二者
都有效。这些组合物按照药学文献中的已知方法制备并包括至少一种活
性化合物。

- 15 本发明还包括使用药物组合物的方法, 该药物组合物含有作为活性
组分的通式 I 的化合物与药物上可以接受的载体结合。制作本发明的组
合物时, 通常是将活性成分与赋型剂混合、用赋型剂稀释或包裹在能够
置于胶囊、香囊、纸或其它容器之内的载体内。当赋型剂用作稀释剂时,
赋型剂可以是固体、半固体、或液体物料、它们作为活性组分的赋型剂、
载体或介质。这样一来, 组合物可以是片剂, 丸剂, 粉剂, 锭剂, 香囊
剂, 扁囊剂, 酏剂, 悬浮剂, 乳化剂, 溶液剂, 糖浆剂, 气雾剂 (以固
20 体形式或在液体介质中), 含高达 10 % 重量活性化合物的软膏剂, 软质
或硬质明胶胶囊, 栓剂, 无菌注射溶液和无菌包装粉末。

- 25 在制备配方时, 在与别的成分结合之前有必要将活性化合物磨成适
宜粒度的粉。若活性化合物实质上不溶的话, 通常磨成 200 目以下的粉。
若活性化合物实质上水溶的话, 可通过磨来正常调节粒度使活性化合物
在配方中本质上是均匀分布, 粒度为大约 40 目。

- 30 一些赋型剂的例子包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、
淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维
素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆、以及甲基纤维素。配方另外
还包括: 润滑剂, 例如滑石粉, 硬脂酸镁和矿物油; 保温剂; 乳化剂和
悬浮剂; 防腐剂, 例如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯; 甜味剂; 以
及芳香剂。本发明的组合物可以按照文献已知方法配方, 以便在病人服
药后提供快速、持续或缓慢释放活性化合物的剂形。

组合物优选配方成单位剂形，每个剂量含大约 5mg 至大约 100mg，更经常含大约 10mg 至大约 30mg 活性成分。术语“单位剂形”是指物理上不连续的单位，该单位适合于用作人或其它哺乳动物的单位剂量，每个单位含有按照产生预期的治疗效果计算的预先确定量的活性物质，该

5 活性物质与适宜的药用赋型剂结合。

该活性化合物在宽的剂量范围内有效。例如正常的日剂量范围大约 0.5mg 至 30mg/kg 体重。治疗成年人时，特别有优选的剂量范围是大约 1mg 至大约 15mg/kg 体重/日，一次或分次服用。不过应当理解，实际用药量应由医生决定，即由医生按照有关的环境，包括被治疗的状态，选择的给药途径、实际服用的化合物，年龄、体重、和各个病人的应答情况，如病人症状的严重性来决定，所以上面的剂量范围没有任何意味从任何角度限制本发明的范围。有些情况下，剂量水平低于前面讲的剂量范围的下限可能更合适，而在另一些情况下，使用更大的剂量也不会引起任何有害的副作用，这类大剂量首先分成几个较小的剂量，全天服用。

10 为制备固体组合物，例如片剂，将主要的活性成分与药用赋型剂混合，使形成含有本发明化合物的均匀混合物的固态预配方组合物。当提到这些预配方组合物为均匀物时，意味着将活性成分整个均匀地分散在组合物中，以便该组合物可随时再分成相等有效的单位剂型，例如片剂，丸剂和胶囊剂。该固体预配方然后分成上面描述类型的含大约 0.1mg 至

20 500mg 本发明的活性成分的单位剂型。

本发明的片剂或丸剂可以包衣，使得到的剂形可提供长效的好处。例如片剂或丸剂可以含有内剂或外剂组分，后者包封前者。这两种组分可被肠衣分隔，肠衣的作用是阻止在胃中的崩解，允许内组分完整通过并进入十二指肠或缓慢释放。一系列物料可用作这类肠衣或包衣，这类

25 物料包括一系列聚羧酸和聚羧酸与紫胶片、鲸蜡醇和醋酸纤维素一类的物料的混合物。

本发明的新混合物掺入其中以便口服或注射的液体剂型包括水溶液、适合的芳香糖浆、水性或油性悬浮液、含食用油、例如含棉花籽油、芝麻油、椰子油、或花生油的芳香乳化液，以及酞剂和类似的药用赋型

30 剂。

吸入或吹出组合物包括药物上可以接受的溶液和悬浮液，水性或有机溶剂，或它们的混合物和粉剂。液体或固体组合物可以含有前面描述

5

制备含以下组分的硬质明胶胶囊:

10

上面的组分混合按 340mg 的量填充到硬质明胶胶囊中。

15

20

配方制备 3

25

活性混合物与乳糖混合，混合物加到供吸入使用的干粉中。

30

245

淀粉	45.0mg
微晶纤维素	35.0mg
聚乙烯吡咯烷酮	4.0mg

(以 10 % 的水溶液使用)

5	羧甲基淀粉钠	4.5mg
	硬脂酸镁	0.5mg
	滑石粉	1.0mg
	总量	120mg

活性成分，淀粉和纤维素过 20 目的美国筛，并彻底混合。聚乙烯吡咯烷酮的溶液与过筛的粉末混合，然后过 16 目的美国筛。这样制得的颗粒在 50 至 60℃ 干燥并过 16 目的美国筛。羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石粉预先过 30 目筛，然后加到颗粒中，混合后经压片机压片，每片重 120mg。

配方制备 5

15 含 40mg 药物的胶囊制备如下:

<u>组分</u>	<u>量 (mg/胶囊)</u>
活性组分	40.0mg
淀粉	109.0mg
硬脂酸镁	<u>1.0mg</u>
总量	150.0mg

活性成分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁混合、过 20 目美国筛,按 150mg 量填充到硬质明胶胶囊中。

配方制备 6

含 25mg 活性成分的栓剂制备如下:

25	<u>组分</u>	<u>量</u>
	活性组分	25.0mg
	饱和脂肪酸甘油酯	2000mg

活性成分过 60 目美国筛，悬浮到预先按需微热熔融的饱和脂肪酸甘油酯中。混合物倾入容量为 2.0g 的栓剂铸模中，冷却。

配方制备 7

30 配方制备 7
每 5ml 剂量中含 50mg 药物的悬浮剂制备如下:

成分	量
...	...



	活性成分	50.0mg
	Xanthan 胶	4.0mg
	羧甲基纤维素钠 (11 %)	50.0mg
	微晶纤维素 (89 %)	
5	蔗糖	1.75mg
	苯甲酸钠	10.0mg
	芳香剂和着色剂	q.v.
	纯水加至	5ml

10 药物、蔗糖如 Xanthan 胶混合，过 10 目美国筛，然后与预先制备的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的水溶液混合。苯甲酸钠、芳香剂和着色剂用适量水稀释，在搅拌下加到上面的混合物中。加足量的水使达到需要的体积。

配方制备 8

含 15mg 药物的胶囊制备如下：

15	<u>成分</u>	<u>量 (mg/胶囊)</u>
	活性成分	15.0mg
	淀粉	407.0mg
	硬脂酸镁	<u>3.0mg</u>
	总量	425.0mg

20 活性成分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁混合、过 20 目美国筛，按 425mg 量填装入硬质明胶胶囊中。

配方制备 9

静脉用制剂制备如下：

	<u>成分</u>	<u>量</u>
25	活性成分	250.0mg
	等渗盐水	1000ml

配方制备 10

局部用制剂制备如下：

	<u>成分</u>	<u>量</u>
30	活性成分	1 - 10g
	乳化蜡	30g
	液体石蜡	20g

白色软蜡加至

100g

白色软蜡加热熔融。加入液体石蜡和乳化蜡，搅拌使溶解。加入活性成分，继续搅拌直至均匀分散。混合物冷却固化。

配方制备 11

5 含 10mg 活性成分的舌下含片或口腔含片制备如下：

<u>成分</u>	<u>量 (每片)</u>
活性成分	10.0mg
甘油	210.5mg
水	143.0mg
10 柠檬酸钠	4.5mg
聚乙烯醇	26.5mg
聚乙烯吡咯烷酮	<u>15.5mg</u>
总量	410.0mg

甘油、水、柠檬酸钠、聚乙烯醇以及聚乙烯吡咯烷酮通过连续搅拌
15 混到一块并保持温度于大约 90 °C。当高聚物溶入溶液时，将溶液冷却至大约 50 至 55 °C，药物缓慢地混入。均相混合物倾到由惰性物料制作的模型上，以产生含药物的厚度为大约 2 至 4mm 的扩散基质。该扩散基质然后切成具有适当尺寸片子。

本发明的方法中使用的另一种优选配方是使用透皮释放形式（“膏
20 药”）。这类透皮吸收的膏药可用以控制量的方式将本发明的化合物连续或不连续扩散。透皮释放药剂的膏药的制作和使用为文献已知。见于例如 U.S. Patent 5,023,252, 1991 年 6 月 11 日注册，这里引作参考文献。这类膏药可以按照药剂连续释放，脉冲释放或按要求释放进行制作。

常常期望或必需将药物组合物或直接或间接引到脑中。直接的技术
25 通常包括将药物释放导管插入宿主的脑室以便通过血脑屏障。一种这样的可植入的释放体系，用于将生物因子转运到身体解剖部位，见于 U. S. 5011472, 1991 年 4 月 30 日注册，这里引作参考文献。

间接技术常常为优选，一般包括将亲水性药物转化为脂溶性药物或前药，以便使配方的组合物提供潜药。封锁药物上的羟基，羰基、硫酸
30 盐和一级胺基可达到潜伏化目的，使药物有更大的脂溶性和能够透过血脑屏障。另一种可增强亲水性药物释放的方法是动脉内灌注可以即时启开血脑屏障的高渗溶液。