

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580049188.8

[51] Int. Cl.

C07D 209/42 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 3 月 12 日

[11] 公开号 CN 101142185A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

[22] 申请日 2005.12.22

[21] 申请号 200580049188.8

[30] 优先权

[32] 2005.1.19 [33] US [31] 60/644,558

[86] 国际申请 PCT/GB2005/004981 2005.12.22

[87] 国际公布 WO2006/077366 英 2006.7.27

[85] 进入国家阶段日期 2007.9.19

[71] 申请人 比奥里波克斯公司

地址 瑞典索尔纳

[72] 发明人 本杰明·佩尔克曼

克里斯托弗·奥洛夫森

马丁斯·凯特克维茨 维塔·奥佐拉

埃德加斯·苏纳 伊瓦尔斯·卡文斯

彼得里斯·特拉彭谢里斯

戴斯·凯特克维卡 韦斯利·沙尔

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

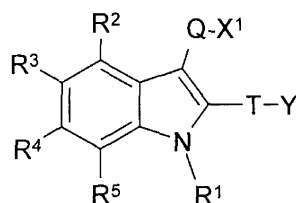
权利要求书 19 页 说明书 117 页

[54] 发明名称

用于炎症治疗的吲哚

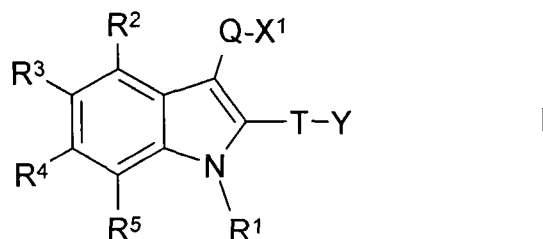
[57] 摘要

本发明提供了通式 I 化合物, 其中 X^1 、Q、T、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 具有说明书所述的意义及其可药用盐, 其中化合物用于治疗抑制 MAPEG 家族成员活性是需要的和/或必须的疾病, 特别是治疗炎症。



I

1. 式 I 化合物,



其中

基团 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中之一代表 -D-E 并且:

a) 其他基团独立地选自氢、 G^1 、芳基、杂芳基(其中后两种基团任选地被一个或多个选自 A 的取代基取代)、 C_{1-8} 烷基和杂环烷基(其中后两种基团任选地被一个或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代); 和/或

b) 任何两个彼此相邻的其他基团任选地与式 I 化合物的母体苯环的两个原子相连形成 3-到 8-员环, 该环任选地包含 1 到 3 个杂原子, 其中该环本身任选地被一个或多个取代基取代, 这些取代基选自卤素、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 和 $=O$;

D 表示单键、 $-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 C_{2-4} 亚烷基、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_m-$;

R^1 及 E 独立地表示芳基或杂芳基, 两个基团任选地被一个或多个选自 A 的取代基取代;

R^7 及 R^8 独立地表示 H, 卤素或 C_{1-6} 烷基, 后者任选地被卤素取代, 或 R^7 及 R^8 可与其相连的碳原子相连形成 3-到 6-员环, 该环任选地包含杂原子及任选地被一个或多个选自卤素及 C_{1-3} 烷基的取代基取代, 其中 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个卤素取代基取代;

Q 表示单键, 或 C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 杂亚烷基链, 后两种基团任选地包含一个或多个不饱和键及任选地被一个或多个选自 G^1 和/或 Z^1 取代基取代;

X^1 表示:

(a) $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$, 或者当 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、未被取代的四唑基时, T 不表示单键;

(b) 芳基或杂芳基, 两者被至少一个选自 X^2 的取代基及一个或多个选自

A 的其他的任选的取代基取代；或

(c)杂环烷基，被至少一个选自 X^2 的取代基及一个或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的其他的取代基取代；

X^2 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ ；
 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、
 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$ ，或未被取代的四唑基；

T 表示：

(a)单键；

(b) C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 杂亚烷基，后两种基团：

(i)任选包含一个或多个不饱和键；

(ii)任选被一个或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代；和/或

(iii)可再包括 3-到 8-员环，该环由任何一个或多个 C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 杂亚烷基链之间形成，其中该环任选包含 1 到 3 个杂原子和/或 1 到 3 个不饱和键，该环自身任选地被一个或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代；

(c)亚芳基或杂亚芳基，两者任选地被一个或多个选自 A 的取代基取代；
 或

(d) $-T^1-W^1-T^2-$ ；

T^1 及 T^2 之一表示 C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 杂亚烷基链，后两者：

(i)任选包含一个或多个不饱和键；

(ii)任选被一个或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代；和/或

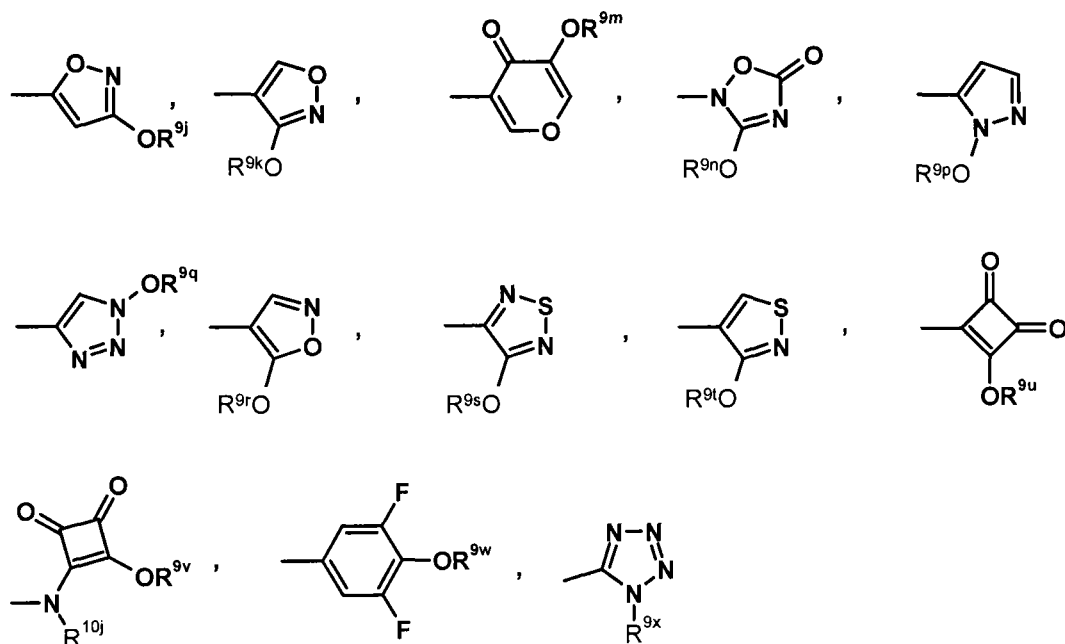
(iii)可再包括 3-到 8-员环，该环由任何一个或多个 C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 杂亚烷基链之间形成，其中该环任选包含 1 到 3 个杂原子和/或 1 到 3 个不饱和键，该环自身任选地被一个或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代；

并且另一个表示亚芳基或杂亚芳基，两者任选地被一个或多个选自 A 的取代基取代；

W^1 表示 $-O-$ 或 $-S(O)_m-$ ；

m 表示 0、1 或 2；

Y 表示 $C(H)(CF_3)OH$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(OH)_2CF_3$ 、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、
 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、
 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-S(O)_2N(R^{10z})R^{9z}$ 或任一个下述基团：



R^6 、 R^{9a} 至 R^{9z} 、 R^{10b} 、 R^{10d} 、 R^{10h} 、 R^{10i} 、 R^{10j} 及 R^{10z} 独立地表示:

I) 氢;

II) 芳基或杂芳基, 两者任选被一个或多个选自 B 的取代基取代; 或

III) C_{1-8} 烷基或杂环烷基, 两者任选被一个或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代; 或

R^{9a} 至 R^{9y} 及 R^{10b} 、 R^{10d} 、 R^{10h} 、 R^{10i} 或 R^{10j} 中的任何一对, 可与其相连的原子一起连接形成 3-到 8-员环, 该环任选包含 1 到 3 个杂原子和/或 1 到 3 个双键, 该环任选地被一个或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代;

R^{11} 表示:

I) 芳基或杂芳基, 两者任选被一个或多个选自 B 的取代基取代; 或

II) C_{1-8} 烷基或杂环烷基, 两者任选被一个或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代;

A 表示:

I) 芳基或杂芳基, 两者任选被一个或多个选自 B 的取代基取代;

II) C_{1-8} 烷基或杂环烷基, 两者任选被一个或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代; 或

III) G^1 基团;

G^1 表示卤素、氰基、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 或 $-A^1-R^{12a}$;

其中 A^1 表示单键或选自 $-C(O)A^2-$ 、 $-S(O)_2A^3-$ 、 $-N(R^{13a})A^4-$ 或 $-OA^5-$ 的间隔基, 其中:

A^2 表示单键、-O-、-N(R^{13b})-或-C(O)-;

A^3 表示单键、-O-或-N(R^{13c})-;

A^4 及 A^5 独立地表示单键、-C(O)-、-C(O)N(R^{13d})-、-C(O)O-、-S(O)₂-或-S(O)₂N(R^{13e})-;

Z^1 表示=O、=S、=NOR^{12b}、=NS(O)₂N(R^{13f})R^{12c}、=NCN 或=C(H)NO₂;

B 表示:

I)芳基或杂芳基,两者任选被一个或多个选自 G^2 的取代基取代;

II)C₁₋₈ 烷基或杂环烷基,两者任选被一个或多个选自 G^2 和/或 Z^2 的取代基取代;或

III) G^2 基团;

G^2 表示卤素、氰基、-N₃、-NO₂、-ONO₂ 或-A⁶-R^{14a};

其中 A^6 表示单键或选自-C(O)A⁷-、-S(O)₂A⁸-、-N(R^{15a})A⁹-或-OA¹⁰-的间隔基,其中:

A^7 表示单键、-O-、-N(R^{15b})-或-C(O)-;

A^8 表示单键、-O-或-N(R^{15c})-;

A^9 及 A^{10} 独立地表示单键、-C(O)-、-C(O)N(R^{15d})-、-C(O)O-、-S(O)₂-或-S(O)₂N(R^{15e})-;

Z^2 表示=O、=S、=NOR^{14b}、=NS(O)₂N(R^{15f})R^{14c}、=NCN 或=C(H)NO₂;

R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{13a}、R^{13b}、R^{13c}、R^{13d}、R^{13e}、R^{13f}、R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{15a}、R^{15b}、R^{15c}、R^{15d}、R^{15e} 及 R^{15f} 独立地选自:

i)氢;

ii)芳基或杂芳基,两者任选被一个或多个选自 G^3 的取代基取代;

iii)C₁₋₈ 烷基或杂环烷基,两者任选被 G^3 和/或 Z^3 取代;或

R^{12a} 至 R^{12c} 及 R^{13a} 至 R^{13f}, 和/或 R^{14a} 至 R^{14c} 及 R^{15a} 至 R^{15f} 中的任何一对可与那些或其他相关原子一起连接再形成 3-到 8-员环,该环任选包含 1 至 3 个杂原子和/或 1 至 3 个双键,该环任选地被一个或多个选自 G^3 和/或 Z^3 的取代基取代;

G^3 表示卤素、氰基、-N₃、-NO₂、-ONO₂ 或-A¹¹-R^{16a};

其中 A^{11} 表示单键或选自-C(O)A¹²-、-S(O)₂A¹³-、-N(R^{17a})A¹⁴-或-OA¹⁵-的间隔基,其中:

A^{12} 表示单键、-O-、-N(R^{17b})-或-C(O)-;

A^{13} 表示单键、-O-或- $N(R^{17c})$ -;

A^{14} 及 A^{15} 独立地表示单键、-C(O)-、-C(O) $N(R^{17d})$ -、-C(O)O-、-S(O)₂-或-S(O)₂ $N(R^{17e})$ -;

Z^3 表示=O、=S、=NOR^{16b}、=NS(O)₂ $N(R^{17f})R^{16c}$ 、=NCN 或=C(H)NO₂;

R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 及 R^{17f} 独立地选自:

i) 氢;

ii) C_{1-6} 烷基或杂环烷基, 两者任选被一个或多个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、- $N(R^{18a})R^{19a}$ 、-OR^{18b} 及=O 的取代基取代; 以及

iii) 芳基或杂芳基, 两者任选被一个或多个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、- $N(R^{18c})R^{19b}$ 及-OR^{18d} 的取代基取代; 或 R^{16a} 至 R^{16c} 及 R^{17a} 至 R^{17f} 中的任何一对可与那些或其他相关原子一起连接再形成 3-至 8-员环, 该环任选包含 1 至 3 个杂原子和/或 1 至 3 个双键, 该环任选地被一个或多个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、- $N(R^{18e})R^{19c}$ 、-OR^{18f} 及=O 的取代基取代;

R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} 、 R^{18e} 、 R^{18f} 、 R^{19a} 、 R^{19b} 及 R^{19c} 独立地选自氢及 C_{1-4} 烷基, 后者任选被一个或多个卤素取代;

或其可药用盐。

2. 权利要求 1 所要求的化合物, 其中 A 表示 C_{4-5} 杂环烷基、 G^1 或任选被一个或多个 G^1 基团取代的 C_{1-6} 烷基。

3. 权利要求 2 要求的化合物, 其中 A 表示 G^1 或任选被一个或多个 G^1 基团取代的 C_{1-6} 烷基。

4. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 G^1 表示氰基、氟、氯或- A^1-R^{12a} 。

5. 权利要求 4 所要求的化合物, 其中 G^1 表示氟、氯或- A^1-R^{12a} 。

6. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 A^1 表示-S(O)₂-、-C(O)A²-、- $N(R^{13a})A^4$ -或-OA⁵-。

7. 权利要求 6 所要求的化合物, 其中 A^1 表示-C(O)A²-、- $N(R^{13a})A^4$ -或-OA⁵-。

8. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 A^2 表示- $N(R^{13a})$ -或-O-。

9. 权利要求 8 所要求的化合物, 其中 A^2 表示-O-。

10. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 A^4 表示单键或

-C(O)-。

11. 权利要求 10 所要求的化合物, 其中 A^4 表示 -C(O)-。

12. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 A^5 表示单键。

13. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 T 表示单键、 C_{1-3} 亚烷基或亚苯基。

14. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 Y 表示 -C(O)OR^{9a}。

15. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 Q 表示单键、直链 C_{1-4} 亚烷基、支链 C_{2-4} 亚烷基或环 C_{3-7} 亚烷基, 所有的亚烷基基团任选被一个或多个 G^1 基团取代, 或 C_{2-3} 杂亚环烷基, 其中间断 C_{2-3} 亚烷基链的杂原子基团为 -N(R²⁰)-, 其中 R²⁰ 表示 C_{1-3} 烷基。

16. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 D 表示单键或 -O-。

17. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 R¹、X¹(当 X¹ 表示芳基或杂芳基时)和/或 E 表示任选被取代的呋唑基、苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、吲唑基、吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、喹啉基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并二氢吡喃基、苯并噻吩基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲唑基、苯并咪唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,3-苯并二氧杂环戊二烯基、四唑基、苯并噻唑基和/或苯并二氧六环基。

18. 权利要求 17 所要求的化合物, 其中 R¹、X¹和/或 E 表示任选被取代的苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、吲唑基、吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、喹啉基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并二氢吡喃基、苯并噻吩基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲唑基、苯并咪唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,3-苯并二氧杂环戊二烯基、四唑基、苯并噻唑基和/或苯并二氧六环基。

19. 权利要求 17 或权利要求 18 所要求的化合物, 其中 R¹表示任选被取代的呋唑基、苯并二氧杂环戊二烯基、苯基、吡啶基或咪唑基。

20. 权利要求 17 至 19 任一项的化合物, 其中 E 表示任选被取代的萘基、喹啉基、苯基、吡啶基或咪唑基。

21. 权利要求 19 或权利要求 20 所要求的化合物, 其中 R¹及 E 独立地

表示任选被取代的苯基、吡啶基或咪唑基。

22. 权利要求 17 至 21 任一项的化合物, 其中任选的取代基选自 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$ 、卤素、氰基、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基(其中烷基可以是直链或支链的、环状的、部分-环状的、不饱和的和/或任选被一个或多个卤素取代)、杂环烷基(其中杂环烷基任选被一个或多个选自 C_{1-3} 烷基及 $=\text{O}$ 的取代基取代)、 $-\text{OR}^{21}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$, 其中 R^{21} 及 R^{22} 独立地表示 H 或 C_{1-6} 烷基(其中烷基任选被一个或多个卤素取代)。

23. 权利要求 22 所要求的化合物, 其中任选的取代基选自卤素、氰基、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-6} 烷基(其中烷基可以是直链或支链的、环状的、部分-环状的、不饱和的和/或任选被一个或多个卤素取代)、杂环烷基(其中杂环烷基任选被一个或多个选自 C_{1-3} 烷基及 $=\text{O}$ 的取代基取代)、 $-\text{OR}^{21}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$, 其中 R^{21} 及 R^{22} 独立地表示 H 或 C_{1-6} 烷基(其中烷基任选被一个或多个卤素取代)。

24. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 X^1 表示未被取代的四唑基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9f})$, 或被 X^2 取代的四唑基、苯基或吡啶基基团。

25. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 R^4 及 R^3 之一表示 $-\text{D-E}$ 及另一个表示 H。

26. 权利要求 25 所要求的化合物, 其中 R^3 表示 $-\text{D-E}$ 。

27. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 R^2 和/或 R^5 表示 H。

28. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 X^2 表示 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9a}$ 。

29. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 R^{9a} 至 R^{9z} 表示 H 或 C_{1-4} 烷基。

30. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 R^{12a} 、 R^{12b} 及 R^{12c} 独立地表示 H 或 C_{1-5} 烷基。

31. 前述权利要求中任何一项所要求的化合物, 其中 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{13c} 、 R^{13d} 、 R^{13e} 及 R^{13f} 独立地表示 H 或 C_{1-2} 烷基。

32. 权利要求 1 至 31 任一项定义的化合物, 或其可药用盐用作药物。

33. 药学制剂, 其包括权利要求 1 至 31 任一项定义的化合物, 或其可药用盐, 与可药用的辅料、稀释剂或载体混合。

34. 权利要求 1 至 31 任一项定义的化合物, 或其可药用盐在制备用于治疗其中抑制 MAPEG 家族成员的活性是期望和/或必要的疾病的药物中的

用途。

35. 权利要求 34 要求的用途，其中 MAPEG 家族成员为微粒体前列腺素 E 合酶-1、白三烯 C₄ 和/或 5-脂氧合酶-活化蛋白。

36. 权利要求 35 要求的用途，其中 MAPEG 家族成员为微粒体前列腺素 E 合酶-1。

37. 权利要求 34 至 36 任一项的用途，其中疾病为炎症。

38. 权利要求 34 至 37 任一项的用途，其中疾病为哮喘、慢性梗阻性肺病、肺纤维化、炎性肠病、过敏性肠综合征、炎性痛、发烧、偏头痛、头痛、下腰痛、纤维肌痛、肌筋膜疾病、病毒性感染、细菌感染、真菌感染、痛经、烧伤、外科或牙科治疗、恶性肿瘤、高前列腺素 E 综合征、经典的巴特综合征、动脉硬化症、痛风、关节炎、骨关节炎、少年关节炎、类风湿性关节炎、风湿热、强直性脊柱炎、何杰金氏病、系统性红斑狼疮、脉管炎、胰腺炎、肾炎、粘液囊炎、结膜炎、虹膜炎、巩膜炎、眼色素层炎、伤口愈合、皮炎、湿疹、牛皮癣、中风、糖尿病、神经变性疾病、自身免疫疾病、变应性紊乱、鼻炎、溃疡、冠心病、肉瘤病和任何其他具有炎症成分的疾病、骨质疏松症、骨关节炎、佩吉特病和/或牙周疾病。

39. 一种治疗其中抑制 MAPEG 家族成员活性是需要的和/或必须的疾病的方法，该方法包括向患有上述疾病或易患有上述疾病的患者给予治疗有效量的权利要求 1 至 31 任一项的化合物或其可药用盐。

40. 权利要求 39 要求的方法，其中 MAPEG 家族成员为微粒体前列腺素 E 合酶-1、白三烯 C₄ 和/或 5-脂氧合酶-活化蛋白。

41. 权利要求 40 要求的方法，其中 MAPEG 家族成员为微粒体前列腺素 E 合酶-1。

42. 一种组合产品，其包括：

(A)权利要求 1 至 31 任一项所述的化合物或其可药用盐；和

(B)另一种用于治疗炎症的治疗剂，

其中每种组分(A)和(B)与可药用的辅料、稀释剂或载体混合制剂。

43. 权利要求 42 要求的一种组合产品，其包括药物制剂，所述的制剂包括权利要求 1 至 31 任一项所述的化合物或其可药用盐，另一种用于治疗炎症的治疗剂，以及可药用的辅料、稀释剂或载体。

44. 权利要求 42 要求的一种组合产品，其包括含有以下组分的部分的

试剂盒:

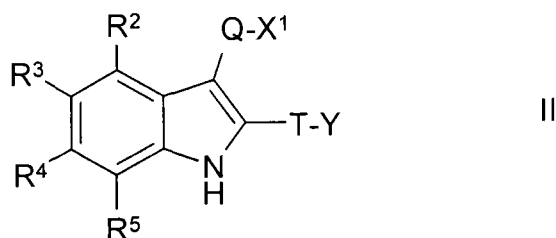
(a) 药物制剂, 其包括如权利要求 1 至 31 任一项所定义的化合物, 或其可药用盐, 与药学上可接受的辅料、稀释剂或载体混合; 和

(b) 药物制剂, 其包括另一种用于治疗炎症的治疗剂, 与药学上可接受的辅料、稀释剂或载体混合,

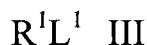
其中以适合相互组合给药的形式提供每种组分(a)和(b)。

45. 一种制备权利要求 1 的化合物的方法, 该方法包括:

(i) 将式 II 的化合物,

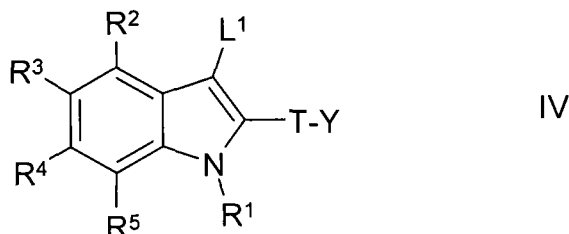


其中 Q、X¹、R²、R³、R⁴、R⁵、T 及 Y 如权利要求 1 所定义, 与式 III 的化合物反应,

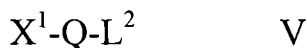


其中 L¹ 代表合适的离去基团, 并且 R¹ 如权利要求 1 所定义;

(ii) 将式 IV 化合物,



其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、T 及 Y 如权利要求 1 所定义, 并且 L¹ 如上所定义, 与式 V 的化合物反应,



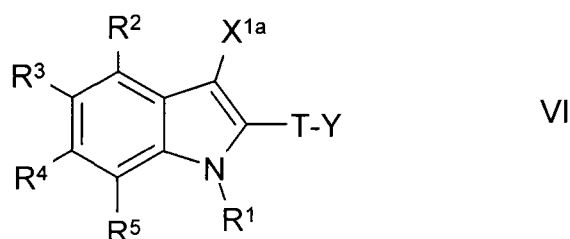
其中 L² 代表合适的离去基团, 并且 Q 及 X¹ 如权利要求 1 所定义;

(iia) 对于其中 X¹ 表示 C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}、-C(O)N(H)CN 或 -C(O)N(H)S(O)₂R¹¹ 的式 I 化合物, 将相应的式 I 化合物但是其中 X¹ 表示 H, 或其中 L¹ 已活化的式 IV 化合物, 与式 VA 的化合物反应,



其中 R^{za} 表示 -C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}、-CN 或 -S(O)₂R¹¹, 然后以合适的质子源结束反应;

(iii)对于式 I 化合物,其中 Q 表示 C₂₋₈-杂亚烷基(任选被一个或多个选自 G¹ 的取代基取代),其中间断亚烷基链的含杂原子的基团为-N(R²⁰)-, R²⁰ 表示任选被一个或多个卤素取代的 C₁₋₄ 烷基,并且 X¹ 如前定义,或 Q 表示 C₁₋₈-亚烷基(任选被一个或多个选自 G¹ 的取代基取代)以及 X¹ 为被 X² 取代的含氮杂环烷基,其中该基团通过基团内氮原子与 Q 连接,将式 VI 化合物

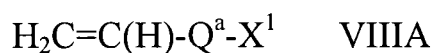


其中 X^{1a} 表示(a)在形成如下的式 I 化合物的情况下:其中 Q 表示任选被取代的 C₂₋₈ 杂亚烷基,其中间断亚烷基链的包含杂原子的基团为-N(R²⁰)-、C₁₋₇ 烷基,后者被-CHO 基取代及任选被一个或多个选自 G¹ 的取代基取代;或(b)在形成如下的式 I 化合物的情况下:其中 Q 表示 C₁₋₈ 亚烷基及 X¹ 为如上定义的含氮杂原子的杂环烷基、被 Z¹ 取代的 C₁₋₈ 烷基,其中 Z¹ 为=O 及任选被一个或多个选自 G¹ 的取代基取代, R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、T 及 Y 如权利要求 1 所定义,于还原氨化条件下,在式 VII 化合物存在下反应,

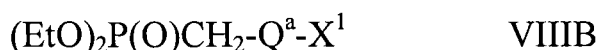


其中(a)R²⁴ 表示 C₁₋₇ 烷基,任选被一个或多个选自 G¹ 的取代基取代,条件是 X^{1a} 及 R²⁴ 的碳原子总数在 2 至 8 之间, R²³ 表示如前定义的 R²⁰;或(b)R²³、R²⁴ 及其连接的氮原子表示如权利要求 1 所定义的含氮杂环烷基,被至少一个选自 X² 的取代基及一个或多个选自 G¹ 的其他的任选的取代基取代;

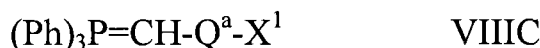
(iv)对于式 I 化合物,其中 Q 表示任选被取代的 C₂₋₈ 亚烯基或 C₂₋₈ 杂亚烯基(其中不饱和键位于吡啶环的α及β位原子之间),将其中 L¹ 表示卤素的相应的式 IV 化合物,与式 VIIIA 化合物反应,



或者,将其中 X^{1a} 表示 CHO 的式 VI 的化合物,与式 VIIIB 化合物等反应,



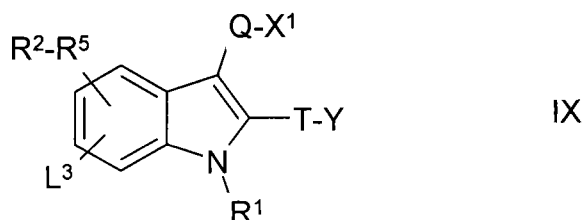
或与式 VIIIC 化合物等反应,



其中, 在各情况下, Q^a 表示单键、 C_{1-6} 亚烷基或任选被杂原子中断的 C_{1-6} 杂亚烷基, 其中亚烷基及杂亚烷基任选被一或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代及 X^1 、 G^1 及 Z^1 如权利要求 1 所定义;

(v) 对于式 I 化合物, 其中 Q 表示任选被取代的饱和的 C_{2-8} 亚烷基、饱和的亚环烷基、饱和的 C_{2-8} 杂亚烷基、饱和的杂亚环烷基、 C_{2-8} 亚烯基、亚环烯基、 C_{2-8} 杂亚烯基或杂亚环烯基, 还原相应的式 I 化合物, 其中 Q 表示任选被取代的 C_{2-8} 亚烯基、亚环烯基、 C_{2-8} 杂亚烯基、杂亚环烯基、 C_{2-8} 亚炔基、亚环炔基、 C_{2-8} 杂亚炔基或杂亚环炔基(合适时);

(vi) 对于式 I 化合物, 其中 D 表示单键、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$ 、 C_{2-4} 亚烷基或 $-\text{S}(\text{O})_2-$, 将式 IX 的化合物,



其中 L^3 表示如前定义的 L^1 或 L^2 , 其连接于吲哚苯环的一个或多个碳原子上, R^2 - R^5 表示苯环上已经存在的三个其他的取代基中的任一个, 并且 Q 、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 T 及 Y 如权利要求 1 定义, 与式 X 的化合物反应,



其中 D^a 表示单键、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$ 、 C_{2-4} 亚烷基或 $-\text{S}(\text{O})_2-$, L^4 表示 L^1 (当 L^3 为 L^2 时)或 L^2 (当 L^3 为 L^1 时), E 、 R^7 及 R^8 如权利要求 1 中定义, 并且 L^1 、 L^2 如上所定义;

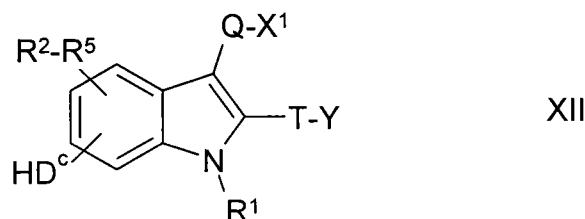
(vii) 对于式 I 化合物, 其中 D 表示 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 C_{2-4} 亚炔基, 其中三键邻近 E , 将其中 L^3 表示如前定义的 L^2 的如前定义的式 IX 化合物, 与式的化合物 XI 反应,



其中 D^b 表示 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 C_{2-4} 亚炔基, 其中三键邻近 E , 并且 E 如权利要求 1 多定义;

(viii) 对于其中 D 表示 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 的式 I 化合物, 氧化其中 D 表示 $-\text{S}-$ 的相应的式 I 化合物;

(ix)对于其中 D 表示-O-或-S-的式 I 化合物, 将式 XII 的化合物,

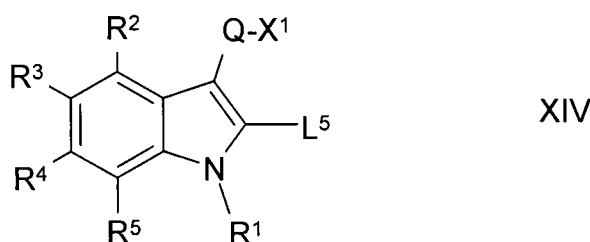


其中-D^c-H 基团与吡唑苯环的一个或多个碳原子连接, D^c表示-O-或-S-, 并且 Q、X¹、R¹、T 及 Y 如权利要求 1 所定义, 并且 R²-R⁵如上所定义, 与式 XIII 的化合物反应,



其中 L² 如前定义;

(x)对于式 I 化合物, 其中 T 及 Y 如权利要求 1 中定义, 条件是当 Y 表示 -C(O)OR^{9a}、-S(O)₃R^{9e}、-P(O)(OR^{9f})₂、-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}、-P(O)(N(R¹⁰ⁱ)R⁹ⁱ)₂、-B(OR^{9y})₂、或-S(O)₂N(R^{10z})R^{9z}, R^{9a}、R^{9e}至 R⁹ⁱ、R^{9y}、R^{9z}、R^{10h}、R¹⁰ⁱ及 R^{10z}不为 H 时, 将式 XIV 的化合物,



其中 L⁵表示合适的基团并且 Q、X¹、R¹、R²、R³、R⁴及 R⁵如权利要求 1 中定义, 与式 XV 的化合物反应,



其中 Y^a表示 Y, 条件是当 Y 表示-C(O)OR^{9a}、-S(O)₃R^{9e}、-P(O)(OR^{9f})₂、-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}、-P(O)(N(R¹⁰ⁱ)R⁹ⁱ)₂、-B(OR^{9y})₂或-S(O)₂N(R^{10z})R^{9z}, R^{9a}、R^{9e}至 R⁹ⁱ、R^{9y}、R^{9z}、R^{10h}、R¹⁰ⁱ及 R^{10z}不为 H 时, L⁶表示合适的离去基团, 并且 T 如权利要求 1 中定义;

(xi)对于式 I 的化合物, 其中 T 表示单键, Y 表示-C(O)OR^{9a}并且 R^{9a}表示 H, 将如前定义的式 XIV 化合物, 其中 L⁵表示:

- (I)碱金属; 或
- (II)-Mg-卤化物,

与二氧化碳反应, 然后酸化;

(xii)对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$, 将相应的式 XIV 的化合物, 其中 L^5 为合适的离去基团, 在存在式 XVA 的化合物以及存在合适的催化剂系统的条件下, 与 CO(或提供 CO 合适来源的试剂)反应,



其中 R^{9a} 如权利要求 1 中定义;

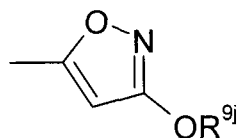
(xiii)对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键, Y 表示 $-B(OR^{9y})_2$ 及 R^{9y} 表示 H, 将如上定义的式 XIV 的化合物与硼酸或其保护的衍生物反应, 接着(如果必要)脱保护;

(xiv)对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示 $-S(O)_3R^{9c}$, 将如上定义的式 XIV 的化合物:

(A)对于其中 R^{9c} 表示 H 的这些化合物, 与 SO_3 或与 SO_2 反应, 然后以 N-氯代琥珀酰亚胺处理, 然后水解;

(B)对于其中 R^{9c} 不表示 H 的这些化合物, 与氯磺酸反应后再与如下定义的式 XX 的化合物反应, 其中 R^{9za} 表示 R^{9c} ;

(xv)对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示



其中 R^{9j} 表示氢, 将相应的式 I 化合物, 其中 T 表示 C_2 亚烷基, 其在与呋喃环系连接的碳原子被 Z^1 取代, 其中 Z^1 表示 $=O$ 及 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$, 其中 R^{9a} 表示 C_{1-6} 烷基, 与羟胺或其酸加成盐反应;

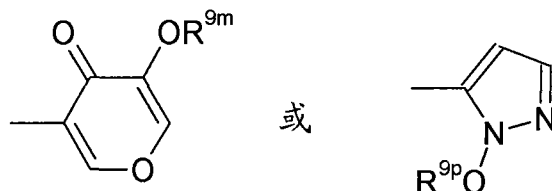
(xvi)对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示



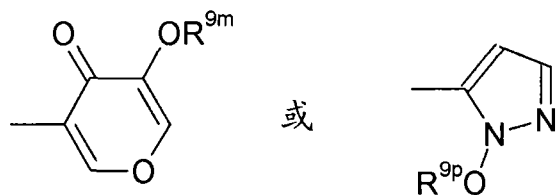
其中 R^{9k} 及 R^{9r} 表示氢, 将相应的式 I 化合物, 其中 T 表示被 G^1 取代的 C_1 亚烷基, 其中 G^1 表示 $-A^1-R^{12a}$, A^1 表示 $-C(O)A^2$, A^2 表示单键及 R^{12a} 表示

H 及 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$, 其中 R^{9a} 分别表示甲基或乙基, 与羟胺或其酸加成盐反应;

(xvii) 对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示

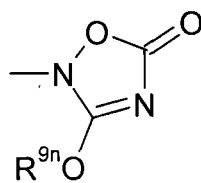


其中 R^{9m} 及 R^{9p} 表示氢, 将相应的式 I 的化合物, 其中 T 表示单键, Y 表示 $-B(OR^{9y})_2$ 及 R^{9y} 表示 H, 与式 XV 化合物或各化合物的保护衍生物反应, 其中 T 分别表示单键, Y^a 分别表示

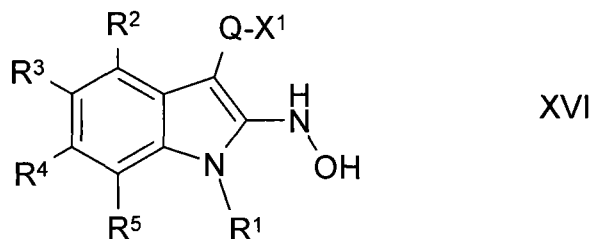


其中 R^{9m} 及 R^{9p} 表示氢;

(xviii) 对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示

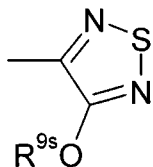


其中 R^{9n} 表示氢, 将式 XVI 的化合物,



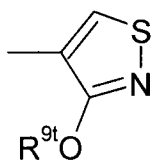
其中 Q、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如权利要求 1 中定义, 与乙氧羰基异氰酸酯在合适的溶剂下反应, 然后在 Triton B 及醇溶剂存在下回流;

(xix) 对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示

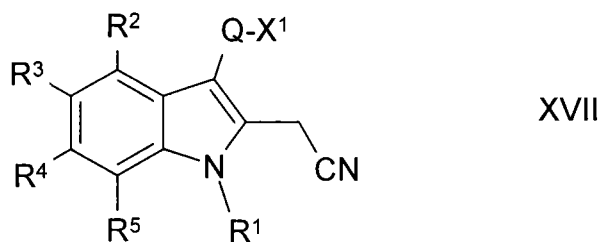


其中 R^{9s} 表示氢，将相应的式 I 化合物，其中 T 表示单键及 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 表示 H，与例如三甲基氯硅烷(等)反应，然后将所得的中间体与 N_4S_4 反应；

(xx)对于式 I 化合物，其中 T 表示单键及 Y 表示



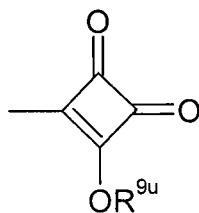
其中 R^{9t} 表示氢，将式 XVII 的化合物，



XVII

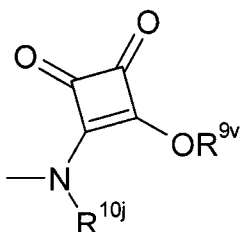
其中 Q、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如权利要求 1 中定义，与碱及 CS_2 在存在合适的溶剂条件下氧化所得中间体，最后在强酸存在下加热所得中间体；

(xxi)对于式 I 化合物，其中 T 表示单键及 Y 表示



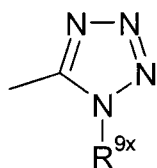
其中 R^{9u} 表示氢，将相应的式 I 化合物，其中 T 表示 C_1 亚烷基，Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 及 R^{9a} 表示 H 或其活化的衍生物与 1,1,2,2-四乙氧基乙烯反应；

(xxii)对于式 I 化合物，其中 T 表示单键及 Y 表示

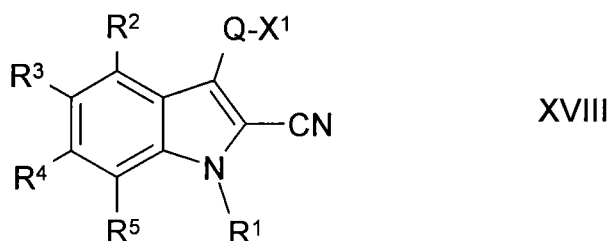


其中 R^{9v} 及 R^{10j} 独立地表示氢, 将如上定义的式 XVI 化合物与 3,4-二甲氧基环丁烯-1,2-二酮反应, 然后与酸反应;

(xxiii) 对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示

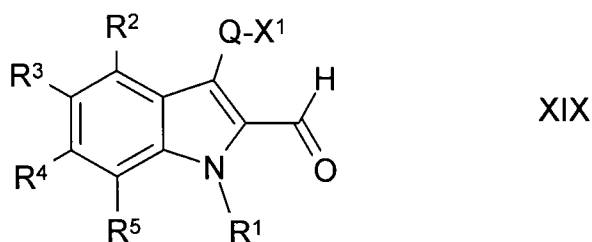


其中 R^{9x} 表示氢, 将式 XVIII 的化合物,

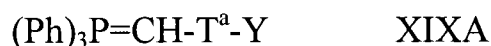


其中 Q、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如权利要求 1 中定义, 与 NaN_3 反应;

(xxiv) 对于式 I 化合物, 其中 T 表示任选被取代的 C_{2-8} 亚烯基或 C_{2-8} 杂亚烷基(其中不饱和键位于咪唑环 α 及 β 碳原子之间), 将式 XIX 的化合物,



其中 Q、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如权利要求 1 所定义, 与式 XIXA 的化合物或类似试剂反应,



其中 T^a 表示单键或任选被取代的 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 杂亚烷基及 Y 如权利要求 1 中定义;

(xxv) 对于式 I 化合物, 其中 T 表示任选被取代的饱和的 C_{2-8} 亚烷基、饱和的亚环烷基、饱和的 C_{2-8} 杂亚烷基、饱和的杂亚环烷基、 C_{2-8} 亚烯基、亚环烯基、 C_{2-8} 杂亚烯基或杂亚环烯基, 还原相应的式 I 化合物, 其中 T 表示

任选被取代的 C_{2-8} 亚烯基、亚环烯基、 C_{2-8} 杂亚烯基、杂亚环烯基、 C_{2-8} 亚炔基、亚环炔基、 C_{2-8} 杂亚炔基或杂亚环炔基(合适时);

(xxvi)对于式 I 化合物,其中 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 或 $-B(OR^{9y})_2$, 其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 及 R^{9y} 表示 H, 水解相应的式 I 化合物, 其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 或 R^{9y} (合适时)不表示 H, 或者对于式 I 化合物, 其中 Y 表示 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 或 $-S(O)_3R^{9e}$, 其中 R^{9f} 及 R^{9e} 表示 H, 相应的式 I 化合物, 其中 Y 表示 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{10z})R^{9z}$ (合适时);

(xxvii)对于式 I 化合物,其中 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 或 $-B(OR^{9y})_2$ 及 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 以及 R^{9y} 不表示 H:

(A)酯化相应的式 I 化合物, 其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} 表示 H; 或

(B)酯交换相应的式 I 化合物, 其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} 不表示 H(且并不表示将要制备的式 I 化合物中相应的 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} 基团),

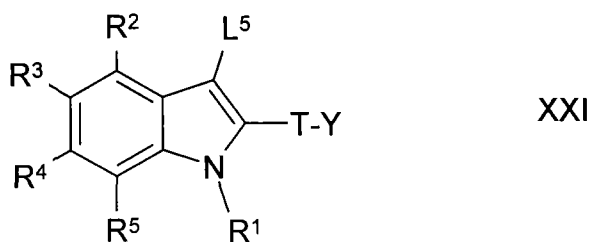
在式 XX 化合物存在下,



其中 R^{9za} 表示 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 或 R^{9y} , 条件是其不表示 H;

(xxviii)对于式 I 化合物, 其中 T 表示被 G^1 取代的 C_1 亚烷基, 其中 G^1 表示 $-A^1-R^{12a}$, A^1 表示 $-C(O)A^2-$, A^2 表示单键及 R^{12a} 表示 H, 并且 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$, 其中 R^{9a} 不为 H, 将相应的式 I 化合物, 其中 T 表示的 C_1 亚烷基未被取代, 在合适的碱存在下与 C_{1-6} 烷基甲酸酯反应;

(xxix)对于式 I 化合物, 其中 Q 及 X^1 如权利要求 1 中定义, 条件是当 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 或 $-B(OR^{9y})_2$ 、 R^{9a} 至 R^{9i} 、 R^{9y} 、 R^{10b} 、 R^{10d} 、 R^{10h} 及 R^{10i} 不为 H, 将式 XXI 的化合物,



其中 T、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如权利要求 1 中定义, 并且 L^5 如上定义, 与式 XXII 的化合物反应,

$$L^6-Q-X^{1b} \quad XXII$$

其中 X^{1b} 表示 X^1 , 条件是当 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 或 $-B(OR^{9y})_2$ 、 R^{9a} 至 R^{9i} 、 R^{9y} 、 R^{10b} 、 R^{10d} 、 R^{10h} 及 R^{10i} 不为 H, 或其保护的衍生物, Q 如权利要求 1 中定义及 L^6 如前定义;

(xxx)对于式 I 化合物, 其中 Q 表示单键, X^1 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 及 R^{9a} 表示 H, 将式 XXI 的化合物, 其中 L^5 表示:

(I)碱金属; 或

(II)-Mg-卤化物,

与二氧化碳反应, 然后酸化;

(xxxix)对于式 I 化合物, 其中 Q 表示单键及 X^1 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 或 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$, 将相应的式 XXI 的化合物, 与其中 L^5 为合适离去基团与 CO(或提供 CO 合适来源的试剂)反应, 在如上定义的式 XVA 的化合物或如下定义的式 XXIII 的化合物及合适的催化剂系统存在下;

(xxxixii)对于式 I 化合物, 其中 Q 表示单键, X^1 表示 $-B(OR^{9y})_2$ 及 R^{9y} 表示 H, 将如前定义的式 XXI 化合物与硼酸或其保护的衍生物及合适的催化剂系统反应, 接着(如果必要)脱保护;

(xxxixiii)对于式 I 化合物, 其中 Q 表示单键及 X^1 表示 $-S(O)_3R^{9e}$, 将如前定义的式 XXI 化合物:

(A)对于其中 R^{9e} 表示 H 的这些化合物, 与 SO_3 (或提供合适 SO_3 来源, 如 SO_3 *吡啶或 SO_3 * Et_3N 复合物)或与 SO_2 反应, 然后以 N-氯代琥珀酰亚胺处理, 再水解;

(B)对于其中 R^{9e} 不表示 H 的这些化合物, 与氯磺酸反应后再与上述式 XX 的化合物反应, 其中 R^{9za} 表示 R^{9e} ;

(xxxixiv)对于式 I 化合物, 其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 或 $-B(OR^{9y})_2$, 其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 及 R^{9y} 表示 H, 水解相应的式 I 化合物, 其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 或 R^{9y} (合适时)不表示 H, 或者对于式 I 化合物, 其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)OR^{9a}$ 或 $-P(O)(OR^{9f})_2$, 其中 R^{9a} 及 R^{9f} 表示 H, 相应的式 I 化合物, 其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 或 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ (合适时);

(xxxv)对于式 I 化合物, 其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 或 $-B(OR^{9y})_2$ 及 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} 不表示 H:

(A)酯化相应的式 I 化合物, 其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} 表示 H; 或

(B)酯交换相应的式 I 化合物, 其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} 不表示 H(且不表示将要制备的式 I 化合物中相应的 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} 基团),

在存在如上定义的式 XX 合适的醇条件下;

(xxxvi)对于式 I 化合物, 其中 Q 表示被 G^1 取代的 C_1 亚烷基, 其中 G^1 表示 $-A^1-R^{12a}$, A^1 表示 $-C(O)A^2-$, A^2 表示单键及 R^{12a} 表示 H 及 X^1 表示 $-C(O)OR^{9a}$, 其中 R^{9a} 不为 H, 将相应的式 I 化合物, 其中 Q 表示的 C_1 亚烷基未被取代, 在合适的碱存在下与 C_{1-6} 烷基甲酸酯反应; 或

(xxxvii)对于式 I 化合物, 其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-C(O)N(H)CN$ 或 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$, 将其中 X^1 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 的相应的式 I 化合物, 与式 XXIII 的化合物反应,



其中 R^{25} 及 R^{26} 分别表示, 在其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示下列基团的式 I 化合物情形下:

(1) $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 R^{9b} 及 R^{10b} ;

(2) $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 及 H;

(3) $-C(O)N(H)CN$ 、 $-CN$ 及 H; 或

(4) $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 及 H,

及 R^{9b} 至 R^{9d} 、 R^{10b} 、 R^{10d} 及 R^{11} 如权利要求 1 中定义。

用于炎症治疗的吲哚

发明领域

本发明涉及新颖的药学上有用的化合物,该化合物用作属于类花生酸和谷胱甘肽代谢中膜相关蛋白(MAPEG)家族酶的抑制剂。MAPEG 家族的成员包括微粒体前列腺素 E 合酶(mPGES-1)、5-脂氧合酶-活化蛋白(FLAP)、白细胞三烯 C₄ 合酶和微粒体谷胱甘肽 S-转移酶(MGST1、MGST2 和 MGST3)。该化合物在治疗包括呼吸系统疾病的炎症性疾病上具有应用前景。本发明还涉及上述化合物作为药物的应用,涉及含有它们的药物组合物,还涉及制备它们的合成路线。

发明背景

许多疾病/失调实质上是炎性的。与现有的治疗炎症状况有关的一个主要问题是缺乏功效和/或普遍存在副作用(真实的或觉察到的)。

影响人们的炎症性疾病包括哮喘、炎症肠病、类风湿性关节炎、骨关节炎、鼻炎、结膜炎和皮炎。

炎症也是疼痛的一种普遍的原因。炎症疼痛可以由多种原因引起的,例如感染、外科手术或其他的外伤。并且,已知包括恶性肿瘤和心血管疾病在内的一些疾病在全部症状中具有炎症成分。

哮喘是一种气道疾病,其包括炎症和支气管收缩两种因素。治疗哮喘的疗法是基于疾病的严重程度。轻微的情况不用治疗或只通过吸入影响支气管收缩因素的 β -激动剂进行治疗,而患有更严重哮喘的患者一般地定期吸入皮质甾类进行治疗,该皮质甾类本质上很大程度是消炎的。

另一种具有炎性和支气管收缩因素的常见气道疾病是慢性阻塞性肺病(COPD)。该疾病是潜在致命的,并且这种疾病的发病率和死亡率相当高。目前,还没有能够改变这种疾病进程的治疗药物。

环氧化酶(COX)存在两种形式,一种在许多细胞和组织中组成性表达(COX-1),一种在炎症反应期间通过促炎性刺激例如细胞因子来诱导(COX-2)。

COX使花生四烯酸代谢为不稳定的中间体前列腺素 H_2 (PGH $_2$)。PGH $_2$ 被进一步代谢为其他前列腺素包括PGE $_2$ 、PGF $_{2\alpha}$ 、PGD $_2$ 、前列环素和凝血噁烷A $_2$ (thromboxane A $_2$)。已知这些花生四烯酸代谢物具有包括促炎性作用在内的显著的生理学和病理生理学活性。

具体地, 已知PGE $_2$ 是一种强促炎性介质, 并且也已知可以诱导发热和疼痛。随后, 已经开发了许多药物以抑制PGE $_2$ 的形成, 包括“NSAID”(非甾类消炎药)和“昔布”(选择性COX-2抑制剂)。这些药物主要通过抑制COX-1和/或COX-2起作用, 因此降低了PGE $_2$ 的形成。

然而, 抑制COX具有以下缺点: 会减少花生四烯酸的所有代谢物的形成, 已知其中的一些代谢物具有有益的特性。出于这种考虑, 通过抑制COX起作用的药物因此已知/怀疑会造成不利的生物学作用。例如, NSAID非选择性地抑制COX会产生胃肠的副作用并且影响血小板和肾脏的功能。即使是选择性抑制COX-2的昔布, 在减少上述的胃肠的副作用的同时引起心血管问题。

不会引起上述副作用的炎症疾病的替代治疗在临床上将是真正有益的。具体地, 抑制(优选选择性地)PGH $_2$ 转化为促炎性介质PGE $_2$ 的药物, 预期能够减少炎症反应而不会相应地减少其他有益的花生四烯酸代谢物的形成。因而期望上述抑制能够相应地减少上述不合需要的副作用。

PGH $_2$ 可以被前列腺素E合酶(PGES)转化为PGE $_2$ 。已经描述了两类微粒体前列腺素E合酶(mPGES-1和mPGES-2), 以及一种细胞溶质的前列腺素E合酶(cPGES)。

白三烯(LT)是从花生四烯酸通过一系列酶作用形成的, 这些酶不同于参与COX/PGES路径中的那些。已知白三烯B $_4$ 是一种强的促炎性介质, 而含有半胱氨酰基的白三烯C $_4$ 、D $_4$ 和E $_4$ (CysLT)主要是非常强的支气管收缩剂, 并且因此已经参与哮喘的病理学。CysLT的生物学活性通过两种命名为CysLT $_1$ 和CysLT $_2$ 的受体介导。作为类固醇的替代物, 已经开发了白三烯受体拮抗剂(LTRas)来治疗哮喘。这些药物可以口服给药, 但不能令人满意地控制炎症。目前所使用的LTRas对于CysLT $_1$ 是高度选择性的。可以假定如果降低两种CysLT受体的活性能够更好地控制哮喘, 并且COPD也可得到更好地控制。这也可以通过开发非选择性的LTRas来实现, 但也要通过抑制在CysLTs合成中所涉及的蛋白质例如酶的活性。在这些蛋白质中, 可以提及

5-脂氧合酶、5-脂氧合酶-活化蛋白(FLAP)和白三烯C₄合酶。FLAP抑制剂也可以降低促炎性LTB₄的形成。

mPGES-1、FLAP和白三烯C₄合酶属于类花生酸和谷胱甘肽代谢中的膜相关蛋白家族(MAPEG)。该家族的其他成员包括微粒体谷胱甘肽S-转移酶(MGST1、MGST2和MGST3)。综述参见P. -J. Jacobsson等的Am. J. Respir. Crit. Care Med. 161, S20 (2000)。众所周知,针对一种MAPEG拮抗剂所制备的化合物对其他家族成员也显示出抑制活性,参见J. H. Hutchinson等的J. Med. Chem. 38, 4538 (1995)和D. Claveau等的J. Immunol. 170, 4738(2003)。如上定义文章也描述了上述化合物也可以与在花生四烯酸级联反应中不属于MAPEG家族的蛋白质,例如5-脂氧合酶,显示出显著的交叉反应性。

因而,能够抑制 mPGES-1 的作用并且因此减少特定花生四烯酸代谢物 PGE₂ 形成的药物可以有益于治疗炎症。而且,能够抑制白三烯合成中所涉及的蛋白质的作用的药物也可以有益于治疗哮喘和 COPD。

现有技术

基于吲哚的化合物已经公开于国际专利申请 WO96/03377、WO01/00197、WO03/044014、WO03/057670, US 专利号 5,189,054、5,294,722、4,960,786 及欧洲专利申请 EP429257、EP483881、EP547556、EP639573 及 EP1314733。特别是欧洲专利申请 EP488532、US 专利号 5,236,916 及 5,374,615 公开了 1(N)-苄基吲哚-2-羧酸酯作为抗高血压药物及化学中间体。然而,没有一篇上述文献公开或暗示了这些化合物在治疗炎症上的用途。

国际专利申请 WO99/43672、WO98/08818、WO99/43654、WO99/43651、WO99/05104 及 WO03/029212, 欧洲专利申请 EP986666、US 专利号 6,500,853 及 6,630,496 也公开了具有治疗炎症应用前景的吲哚。然而,这些文献并没有公开其中芳香环直接与吲哚氮连接的吲哚-2-羧酸酯化合物。

国际专利申请 WO01/30343 和欧洲专利申请 EP186367 也分别提到了有潜力作为 PPAR γ 结合药物及治疗炎症的吲哚化合物。然而,这些文献并没有提及或暗示其中吲哚的苯环部分被芳香环取代的化合物。

不同的 1(N)-苄基吲哚-2-羧酸酯及其衍生物已知在国际专利申请 WO99/33800 中作为 Xa 因子抑制剂;在 WO99/07678、WO99/07351、WO00/46198、WO00/46197、WO00/46195 及 WO00/46199 中作为 MCP-I 抑

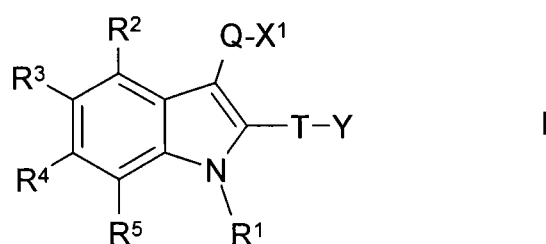
制剂；在国际专利申请中 WO96/18393 作为 IL-8 抑制剂；在国际专利申请 WO93/25546 及 WO94/13662，欧洲专利申请 EP535924A1 及 US 专利号 5,081,138 中作为白三烯生物合成抑制剂；在国际专利申请 WO02/30895 作为 PPAR γ 结合药物；在欧洲专利申请 EP166591 中作为前列腺素拮抗剂。此外，在国际专利申请 WO2005/005415 中公开了这些化合物用作 mPGES 抑制剂及治疗炎症。然而，这些文献并没有具体公开其中芳香基团直接与吲哚氮连接的吲哚-2-羧酸酯化合物。

未出版的国际专利申请 PCT/GB2005/002404、PCT/GB2005/002391 及 PCT/GB2005/002396 公开了用作 mPGES 抑制剂的吲哚化合物及其用于治疗炎症。然而，这些文献并没有具体公开其中吲哚环 3 位被羧酸或相当基团取代的化合物。

最后，国际专利申请 WO94/14434 也描述了与内皮素受体拮抗剂结构相似的吲哚。然而，并没有具体公开其中芳香基团直接与吲哚氮相连的吲哚-2-羧酸酯化合物，也没有具体公开其中芳香环或杂芳环部分通过连接基团与吲哚的苯环部分连接的化合物。

发明内容

根据本发明，提供了式 I 化合物，



其中

基团 R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 中之一代表 -D-E 并且：

a) 其他基团独立地选自氢、G¹、芳基、杂芳基(其中后两种基团任选地被一个或多个选自 A 的取代基取代)、C₁₋₈ 烷基和杂环烷基(其中后两种基团任选地被一个或多个选自 G¹ 和/或 Z¹ 的取代基取代)；和/或

b) 任何两个彼此相邻的其他基团任选地与式 I 化合物的母体苯环的两个原子相连形成 3-到 8-员环，该环任选地包含 1 到 3 个杂原子，其中该环本身

任选地被一个或多个取代基取代, 这些取代基选自卤素、 $-R^6$ 、 $-OR^6$ 和 $=O$;

D表示单键、 $-O-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 C_{2-4} 亚烷基、 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_m-$;

R^1 及E独立地表示芳基或杂芳基, 两个基团任选被一或多个选自A的取代基取代;

R^7 及 R^8 独立地表示H, 卤素或 C_{1-6} 烷基, 后者任选被卤素取代, 或 R^7 及 R^8 可与其相连的碳原子相连形成3-到6员环, 该环任选包含杂原子及任选被一或多个选自下列的取代基取代: 卤素及 C_{1-3} 烷基, 后者任选被一或多个卤素取代基取代;

Q表示单键, 或 C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 杂亚烷基链, 后两种基团任选包含一或多个不饱和键(例如双键或三键)及任选被一或多个选自 G^1 和/或 Z^1 取代基取代;

X^1 表示:

(a) $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$;
 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、
 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$, 或者当Y表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、
 未被取代的四唑基时, T表示单键;

(b)芳基或杂芳基, 两者被至少一个选自 X^2 的取代基及一或多个选自A的其他的任选的取代基取代; 或

(c)杂环烷基, 被至少一个选自 X^2 的取代基以及至少一个选自 G^1 和/或 Z^1 的其他的任选的取代基取代;

X^2 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$;
 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、
 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$, 或未被取代的四唑基;

T表示:

(a)单键;

(b) C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 杂亚烷基链, 后两种基团:

(i)任选包含一或多个不饱和键(例如双键或三键);

(ii)任选被一或多个选自 G^1 和/或 Z^1 取代基取代; 和/或

(iii)可再包括3-到8-员环, 该环由任一或多个(例如一或两个) C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 杂亚烷基链之间形成, 其中该环任选包含1到3个杂原子和/或1到3个不饱和键(例如双键或三键), 该环自身任选地被一个或多个选自 G^1

和/或 Z^1 的取代基取代;

(c) 亚芳基或杂亚芳基, 两者任选地被一个或多个选自 A 的取代基取代;

或

(d) $-T^1-W^1-T^2-$;

T^1 及 T^2 之一表示 C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 杂亚烷基链, 后两者:

(i) 任选包含一或多个不饱和键(例如双键或三键);

(ii) 任选被一或多个选自 G^1 和/或 Z^1 取代基取代; 和/或

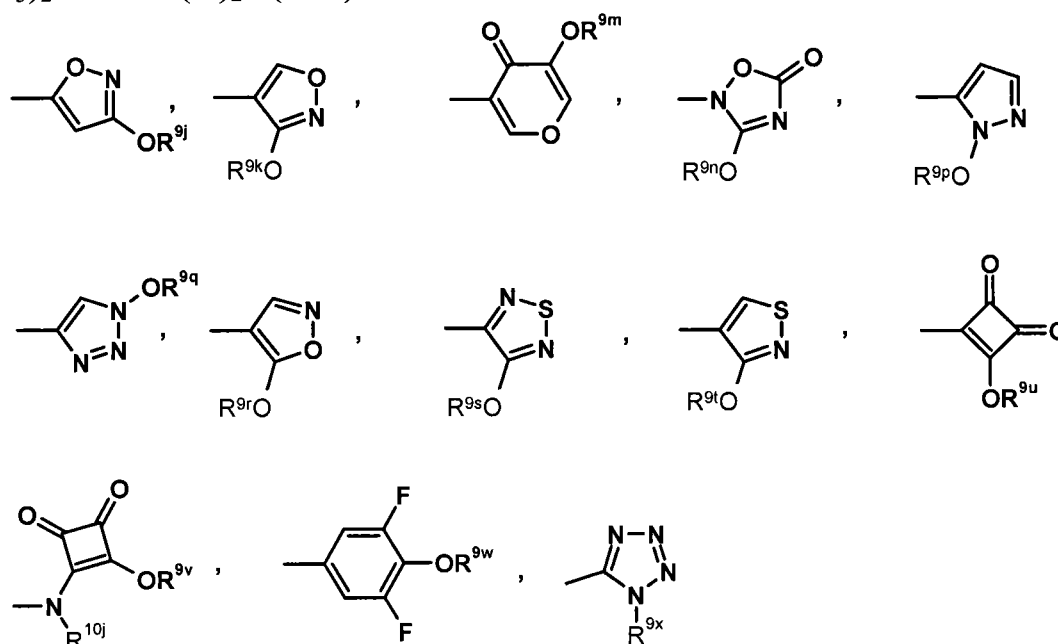
(iii) 可再包括 3-到 8-员环, 该环由任一或多个(例如一或两个) C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 杂亚烷基链之间形成, 其中该环任选包含 1 到 3 个杂原子和/或 1 到 3 个不饱和键(例如双键或三键), 该环自身任选地被一个或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代;

并且另一个表示亚芳基或杂亚芳基, 两者任选地被一个或多个选自 A 的取代基取代;

W^1 表示 $-O-$ 或 $-S(O)_m-$;

m 在上述提及的各种情况下表示 0, 1 或 2;

Y 表示 $C(H)(CF_3)OH$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(OH)_2CF_3$ 、 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9c}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-S(O)_2N(R^{10z})R^{9z}$ 或任一个下述基团:



R^6 、 R^{9a} 至 R^{9z} 、 R^{10b} 、 R^{10d} 、 R^{10h} 、 R^{10i} 、 R^{10j} 及 R^{10z} 在上述各情况下独立地表示:

I) 氢;

II) 芳基或杂芳基, 两者任选被一或多个选自 B 的取代基取代; 或

III) C_{1-8} 烷基或杂环烷基, 两者任选被一或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代; 或

R^{9a} 至 R^{9y} 及 R^{10b} 、 R^{10d} 、 R^{10h} 、 R^{10i} 或 R^{10} 中的任一对, 可与其相连的原子一起连接形成 3-到 8-员环, 该环任选包含 1 到 3 个杂原子和/或 1 到 3 个双键, 该环任选地被一个或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代;

R^{11} 表示:

I) 芳基或杂芳基, 两者任选被一或多个选自 B 的取代基取代; 或

II) C_{1-8} 烷基或杂环烷基, 两者任选被一或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代;

A 在上述各情况下表示:

I) 芳基或杂芳基, 两者任选被一或多个选自 B 的取代基取代;

II) C_{1-8} 烷基或杂环烷基, 两者任选被一或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代; 或

III) G^1 基团;

G^1 在上述各情况下表示卤素、氰基、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 或 $-A^1-R^{12a}$;

其中 A^1 表示单键或, 选自 $-C(O)A^2-$ 、 $-S(O)_2A^3-$ 、 $-N(R^{13a})A^4-$ 或 $-OA^5-$ 的间隔基, 其中:

A^2 表示单键、 $-O-$ 、 $-N(R^{13b})-$ 或 $-C(O)-$;

A^3 表示单键、 $-O-$ 或 $-N(R^{13c})-$;

A^4 及 A^5 独立地表示单键、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{13d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{13e})-$;

Z^1 在上述各情况下表示 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{12b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{13f})R^{12c}$ 、 $=NCN$ 或 $=C(H)NO_2$;

B 在上述各情况下表示:

I) 芳基或杂芳基, 两者任选被一或多个选自 G^2 的取代基取代;

II) C_{1-8} 烷基或杂环烷基, 两者任选被一或多个选自 G^2 和/或 Z^2 的取代基取代; 或

III) G^2 基团;

G^2 在上述各情况下表示卤素、氰基、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 或 $-A^6-R^{14a}$;

其中 A^6 表示单键或选自 $-C(O)A^7-$ 、 $-S(O)_2A^8-$ 、 $-N(R^{15a})A^9-$ 或 $-OA^{10}-$ 的间隔基, 其中:

A^7 表示单键、 $-O-$ 、 $-N(R^{15b})-$ 或 $-C(O)-$;

A^8 表示单键、 $-O-$ 或 $-N(R^{15c})-$;

A^9 及 A^{10} 独立地表示单键、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{15d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R^{15e})-$;

Z^2 在上述各情况下表示 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{14b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{15f})R^{14c}$ 、 $=NCN$ 或 $=C(H)NO_2$;

R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{12c} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{13c} 、 R^{13d} 、 R^{13e} 、 R^{13f} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{14c} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15e} 及 R^{15f} 独立地选自:

i) 氢;

II) 芳基或杂芳基, 两者任选被一或多个选自 G^3 的取代基取代;

iii) C_{1-8} 烷基或杂环烷基, 两者任选被 G^3 和/或 Z^3 取代; 或

例如当存在相同或邻近原子时, R^{12a} 至 R^{12c} 及 R^{13a} 至 R^{13f} , 和/或 R^{14a} 至 R^{14c} 及 R^{15a} 至 R^{15f} 中的任一对可与那些或其他相关原子一起连接再形成 3-到 8-员环, 该环任选包含 1 至 3 个杂原子和/或 1 至 3 个双键, 该环任选地被一个或多个选自 G^3 和/或 Z^3 的取代基取代;

G^3 在上述各情况下表示卤素、氰基、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 或 $-A^{11}-R^{16a}$;

其中 A^{11} 表示单键或, 选自 $-C(O)A^{12}-$ 、 $-S(O)_2A^{13}-$ 、 $-N(R^{17a})A^{14}-$ 或 $-OA^{15}-$ 的间隔基, 其中:

A^{12} 表示单键、 $-O-$ 、 $-N(R^{17b})-$ 或 $-C(O)-$;

A^{13} 表示单键、 $-O-$ 或 $-N(R^{17c})-$;

A^{14} 及 A^{15} 独立地表示单键、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{17d})-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R^{17e})-$;

Z^3 在上述各情况下表示 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NOR^{16b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{17f})R^{16c}$ 、 $=NCN$ 或 $=C(H)NO_2$;

R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 及 R^{17f} 独立地选自:

I) 氢;

II) C_{1-6} 烷基或杂环烷基, 两者任选被一或多个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-N(R^{18a})R^{19a}$ 、 $-OR^{18b}$ 及 $=O$ 的取代基取代; 以及

III) 芳基或杂芳基, 两者任选被一或多个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 $-N(R^{18c})R^{19b}$

及-OR^{18d}的取代基取代；或例如当存在相同或邻近原子时，R^{16a}至R^{16c}及R^{17a}至R^{17f}中的任一对可与那些或其他相关原子一起连接再形成3-至8-员环，该环任选包含1至3个杂原子和/或1至3个双键，该环任选地被一个或多个选自卤素、C₁₋₄烷基、-N(R^{18e})R^{19c}、-OR^{18f}及=O的取代基取代；

R^{18a}、R^{18b}、R^{18c}、R^{18d}、R^{18e}、R^{18f}、R^{19a}、R^{19b}及R^{19c}独立地选自氢及C₁₋₄烷基，后者任选被一或多个卤素取代；

或其可药用盐，

其中化合物和盐在下面被称为“本发明的化合物”。

可药用盐包括酸加成盐和碱加成盐。上述的盐可以通过常规的方式形成，例如通过将分离酸或分离碱形式的式I化合物与1当量或更多当量的合适的酸或碱反应，该反应任选地在溶剂中或在该盐是不溶的介质中进行，接着用标准技术(例如真空，通过冷冻-干燥或通过过滤)除去所述的溶剂或所述的介质。可以通过将盐形式的本发明化合物的反离子与另一种反离子进行交换来制备盐，例如用合适的离子交换树脂。

本发明的化合物可以含有双键并且因此对于每个双键可以存在E(entgegen)和Z(zusammen)几何异构体。所有上述的异构体和其混合物被包括在本发明的范围内。

本发明的化合物也显示出互变异构现象。所有的互变异构形式和其混合物也被包括在本发明的范围内。

本发明的化合物也可以含有一个或多个不对称碳原子，并且因此可以显示出光学异构和/或非对映异构现象。可以使用常规技术，例如色谱或分步结晶，分离非对映异构体。可以通过用常规技术，例如分步结晶或HPLC，分离化合物的外消旋混合物或其他混合物来得到不同的立体异构体。所需要的光学异构体也可以通过合适的光学活性的起始原料在不会造成外消旋或差向(立体)异构化的条件下的反应(即‘手性池’方法)，通过合适的起始原料与‘手性助剂’的反应，该‘手性助剂’可以随后在合适的阶段被除去，通过衍生化(即拆分，包括动态拆分)，例如用同手性的酸(homochiral acid)，接着通过常规的方式例如色谱分离非对映衍生物，或通过对本领域人员已知的条件下与合适的手性试剂或手性催化剂反应。所有的立体异构体和其混合物都被包括在本发明的范围内。

除非另有说明，C_{1-q}烷基及C_{1-q}亚烷基，此处定义的基团(此处q为范

围的上限)可为直链或,当具有足够(即合适时最少两个或三个)的碳原子时可为支链,和/或环(若为烷基形成 C_{3-q} -环烷基或,若为亚烷基形成 C_{3-q} 亚环烷基)。此外,当具有足够的(即最少四个)碳原子时可部分为环(part cyclic)。当 R^2 至 R^5 之一表示-D-E 及其他任一基团为 C_{1-8} 烷基时,则优选该烷基为非环状的。这些烷基及亚烷基也可以是饱和的,或当具有足够的(即最少两个)碳原子时也可以是不饱和的(例如,若为烷基时,形成 C_{2-q} 烯基或 C_{2-q} 炔基;或若为亚烷基时,形成 C_{2-q} 亚烯基或 C_{2-q} 亚炔基)。

可提及的 C_{3-q} 环烷基(此处 q 为范围的上限)可以是单环或双环烷基,这些环烷基还可以进一步被桥连(例如形成稠环系,如三个稠合的环烷基)。这些环烷基还可以是饱和的或是不饱和的,包括一或多个双键或三键(形成例如 C_{3-q} 环烯基、 C_{8-q} 环炔基)。取代基可连接于环烷基的任何位置。而且,当取代基是另一种环状化合物时,则该环状取代基可以通过单个原子连接在环烷基上,形成所谓的“螺”-化合物。

C_{2-8} 杂亚烷基链包括被一或多个选自-O-、-S-或-N(R^{20})-的杂原子基团间断的 C_{2-8} 亚烷基链,其中 R^{20} 表示 C_{1-4} 烷基,任选被一或多个卤素(例如氟)基团取代。

术语“卤素”,当在这里使用时,包括氟、氯、溴和碘。

可以被提及的杂环烷基包括那些非芳香单环或双环杂环烷基(基团还可以进一步被桥连),其中,环系中至少一个(至少一至四个)原子不是碳(即杂原子),环系中的原子总数在3至12之间(例如在5至10之间)。而且,上述杂环烷基可以是饱和的或不饱和的,含有一个或多个双键和/或三键,形成例如 C_{2-q} 杂环烯基(其中 q 是范围的上限)或 C_{3-q} 杂环炔基。可以被提及的 C_{2-q} 杂环烷基包括 7-氮杂双环[2.2.1]庚基、6-氮杂双环[3.1.1]庚基、6-氮杂双环-[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]-辛基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、二氢吡喃基、二氢吡啶基、二氢吡咯基(包括 2,5-二氢吡咯基)、二氧戊环基(包括 1,3-二氧戊环基)、二氧六环基(包括 1,3-二氧六环基和 1,4-二氧六环基)、二硫杂环己基(包括 1,4-硫杂环己基)、二硫戊环基(包括 1,3-二硫戊烷基)、咪唑烷基、咪唑啉基、吗啉基、7-氧杂双环[2.2.1]庚基、6-氧杂双环[3.2.1]辛基、氧杂环丁基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑烷基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、环丁砜基、3-环丁烯砜基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡啶基(例如 1,2,3,4-四氢吡啶基及 1,2,3,6-四

氢吡啶基)、硫杂环己基、硫杂丙环基、硫杂环戊基、硫吗啉基、三硫杂环己基(包括 1,3,5-三硫杂环己基)、托烷基等。杂环烷基的取代基合适时可以位于环系中包括杂原子的任何原子上。而且,当其他取代基是另一个环状化合物时,则该环状取代基可以通过单个原子连接在杂环烷基上,形成所谓的“螺”-化合物。杂环烷基的连接点可以通过环系上的任何原子,包括(合适时)杂原子(例如氮原子),或可以作为环系的一部分存在于任何稠合碳环上的原子。杂环烷基可以为 N-或 S-氧化的形式。

为了避免不确定,在上下文的环烷基和杂环烷基中使用的术语“双环”是指这样的基团,其中第二个环在第一个环的两个相邻的原子之间形成。在上下文的环烷基或杂环烷基中使用的术语“桥连”是指单环或双环基团,其中 2 个不相邻的原子通过亚烷基或杂亚烷基链(如果合适)连接。

可以被提及的芳基包括 C_{6-14} (例如 C_{6-13} (例如 C_{6-10}))芳基。上述基团可以是具有 6 至 14 个环碳原子的单环、双环或者三环,其中至少一个环是芳香性的。 C_{6-14} 芳基包括苯基、萘基等,例如 1,2,3,4-四氢-萘基、茛满基、茛基和芴基。芳基的连接点可以通过环系的任何原子。然而,当芳基是双环或三环时,它们优选地通过芳香环连接至分子的其他部分上。

可以被提及的杂芳基包括具有 5 至 14 员(例如 10)的那些。上述基团可以是单环、双环或三环的,条件是至少一个环是芳香性的并且其中环系中的至少一个(例如 1 至 4 个)原子不是碳(即杂原子)。可以被提及的杂环基团包括苯并噻二唑基(包括 2,1,3-苯并噻二唑基)、异硫杂苯并二氢吡喃基及更优选的吡啶基、苯并咪唑基、苯并二氧六环基、苯并二氧杂环庚三烯基、苯并二氧杂环戊二烯基(包括 1,3-苯并二氧杂环戊二烯基)、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑(包括 2,1,3-苯并噻二唑)、苯并噻嗪基(包括 3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪基)、苯并噻唑基、苯并吗啉基、苯并硒杂二唑基(包括 2,1,3-苯并硒杂二唑基)、苯并噻吩基、呋唑基、苯并二氢吡喃基、肉碱基、呋喃基、咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑基、二氢吡啶基、吡啶基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基,异噻唑基、二氮杂萘基(包括 1,6-二氮杂萘基,或优选 1,5-二氮杂萘基和 1,8-二氮杂萘基)、噻二唑(包括 1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑和 1,3,4-噻二唑)、噻唑基、吩嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基,嘧啶基、吡咯基、喹唑啉基,喹啉基、

喹嗟基、喹喔啉基、四氢异喹啉基(包括 1,2,3,4-四氢异喹啉基和 5,6,7,8-四氢异喹啉基)、四氢喹啉基(包括 1,2,3,4-四氢喹啉基和 5,6,7,8-四氢喹啉基)、四唑基、噻二唑基(包括 1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基和 1,3,4-噻二唑基)、噻唑基、硫代苯并二氢吡喃基、噻吩基、三唑基(包括 1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基和 1,3,4-三唑基)等。在杂芳基上的取代基,合适时,可以位于环系的任何原子包括杂原子上。芳基的连接点可以通过环系的任何原子,包括(合适时)杂原子(例如氮原子),或存在于可以作为环系一部分的任何稠合碳环上的原子。然而,当杂芳基是双环或三环时,它们优选地通过芳香环连接至其他的分子上。杂芳基可以以 N-或 S-氧化的形式。

可以被提及的杂原子包括磷、硅、硼、碲、硒,并且优选地是氧、氮和/或硫。

为了避免不确定,此处定义的“杂亚环烷基”,“亚芳基”,“杂亚芳基”及“亚环烷基”包括“连接”基团,其中杂环烷基、芳基、杂芳基或环烷基(各基团如前定义)起着将本发明化合物的两个不同部分连接在一起的目的,确切的说是如亚烷基相同的方式构成了一个“连接”(即二价)烷基。因而,例如,起着将本发明化合物的两个取代基或本发明化合物的部分连接目的的苯基在本发明的上下文中将分类为“亚苯基”。

为了避免不确定,当其中本发明的化合物中的两个或多个取代基的定义相同时,各自的取代基的实际定义不以任何方式相互依赖。例如,在其中 R^1 及 E 中任一个都代表被一个或多个 C_{1-8} 烷基取代的芳基的情形下,所述的烷基可以是相同的或不同的。相似地,当基团被一个或多个在此定义的取代基取代时,那些单独的取代基的定义不能被认为是相互依赖的。例如,当 E 和/或 R^1 代表例如被 G^1 取代的芳基,另外地例如 C_{1-8} 烷基,该后一基团被 G^1 取代,两个 G^1 基团的定义不能被认为是相互依赖的。

为了避免不确定,当术语如“ R^{9a} 至 R^{9z} ”在此处使用时,其应当被本领域技术人员理解为包括 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 、 R^{9h} 、 R^{9i} 、 R^{9j} 、 R^{9k} 、 R^{9m} 、 R^{9n} 、 R^{9p} 、 R^{9q} 、 R^{9r} 、 R^{9s} 、 R^{9t} 、 R^{9u} 、 R^{9v} 、 R^{9w} 、 R^{9x} 、 R^{9y} 及 R^{9z} 。

R^{9a} 至 R^{9z} 及 R^{10b} 、 R^{10d} 、 R^{10h} 、 R^{10i} 、 R^{10j} 及 R^{10z} 中的任一对可相连形成如前定义的环。因而, R^{9a} 至 R^{9z} 及 R^{10b} 、 R^{10d} 、 R^{10h} 、 R^{10i} 、 R^{10j} 及 R^{10z} 基团(例如 R^{9d} 及 R^{10d})也可与形成环的氮原子连接,或者两个 R^{9a} 至 R^{9z} (例如两个 R^{9f})可与形成环的不同氧原子连接(例如 1,3 位关系)。

可以被提及的本发明的化合物包括在这里所定义的那些, 其中:

X^1 表示:

(a) $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$;
 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、
 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 或 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$;

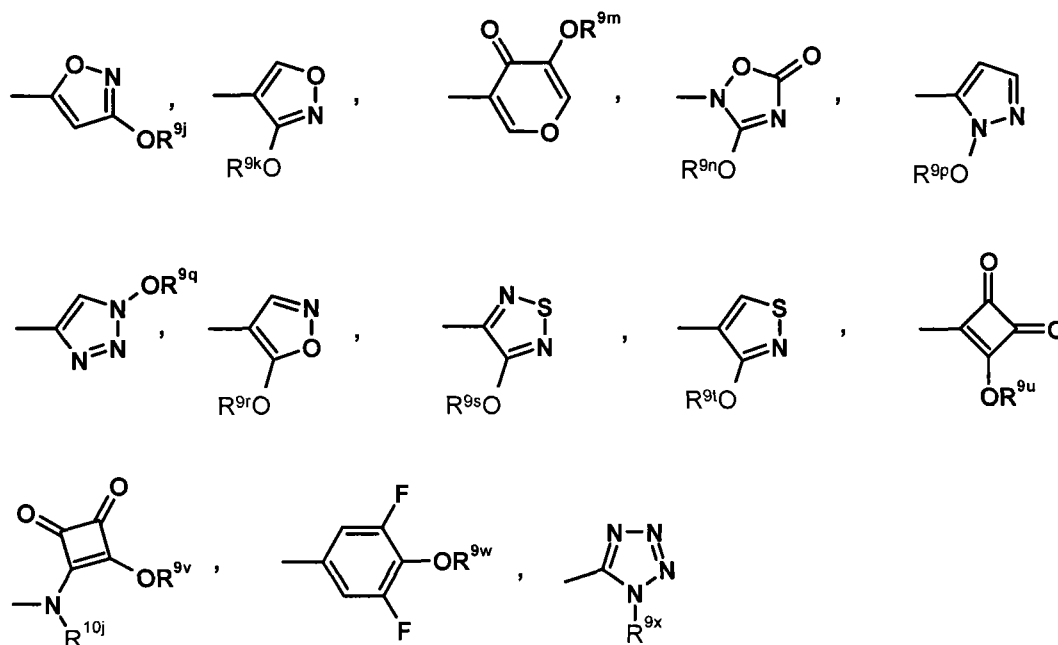
(b) 芳基或杂芳基, 两者被至少一个选自 X^2 的取代基及一或多个选自 A 的其他的任选的取代基取代; 或

(c) 被至少一个选自 X^2 的取代基及一或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的其他的任选的取代基取代的杂环烷基; 和/或

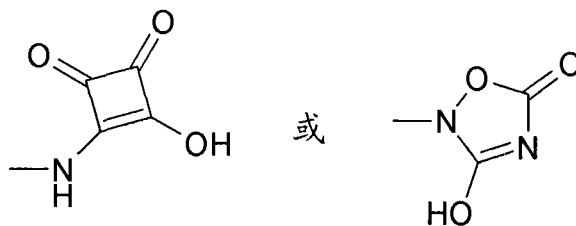
X^2 表示 $C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$;
 $-C(O)N(H)CN$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、
 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 或 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$ 。

更多可以被提及的本发明的化合物包括那些, 其中:

Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、
 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、 $-S(O)_2N(R^{10z})R^{9z}$ 或下列任一基团:



可以被提及的本发明的其他化合物包括那些, 其中当 Y 表示:



并且 T 表示 C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 杂亚烷基的时候, 两者在邻近 Y 的碳原子处被 Z^1 取代, 则 Z^1 表示 $=S$ 、 $=NOR^{12b}$ 、 $=NS(O)_2N(R^{13f})R^{12c}$ 、 $=NCN$ 或 $=C(H)NO_2$ 。

可以被提及的本发明的其他化合物包括那些, 其中当 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 时, T 表示:

(a) C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 杂亚烷基链, 两者:

(i) 任选包含一或多个不饱和键(例如双键或三键);

(ii) 任选被一或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代; 和/或

(iii) 可再包括 3-至 8-员环, 该环由任一或多个(例如一或两个) C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 杂亚烷基链之间形成, 其中该环任选包含 1 至 3 个杂原子和/或 1 至 3 个不饱和键(例如双键或三键), 该环自身任选地被一个或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代; 或

(b) 亚芳基或杂亚芳基, 两者任选地被一个或多个选自 A 的取代基取代。

更多可以被提及的本发明的化合物包括那些, 其中:

R^1 优选例如在 4 位被 A 取代的苯基;

A 表示 G^1 ;

G^1 表示 $-A^1-R^{12a}$;

A^1 表示 $-N(R^{13a})A^4$;

A^4 表示单键;

R^{12a} 及 R^{13a} 独立地表示 C_{1-6} 烷基(如 C_{1-3} 烷基(例如甲基)), 其中烷基任选被取代(例如被卤原子)或优选未被取代。

优选的本发明化合物包括那些, 其中:

T 表示单键或直链或支链的 C_{1-3} 亚烷基, 后者任选被一或多个 Z^1 取代基取代;

Y 表示如前定义的 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-B(OR^{9y})_2$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 或四唑基;

Q 表示单键、 C_{1-8} 亚烷基或含氮的 C_{2-6} 杂亚烷基, 后两者任选被一或多

个 G^1 基团取代;

X^1 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 或芳基、杂芳基或杂环烷基, 后三者如如上定义方式被取代;

X^2 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 或 $-P(O)(OR^{9f})_2$;

A 表示 G^1 或任选被一或多个 G^1 基团取代的 C_{1-7} 烷基;

G^1 表示氰基、 $-NO_2$ 或更优选卤素或 $-A^1-R^{12a}$;

A^1 表示单键、 $-C(O)A^2$ 、 $-N(R^{13a})A^4$ 或 $-OA^5$;

A^4 及 A^5 独立地表示 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{13d})-$ 、 $-C(O)O-$ 或单键;

R^{12a} 、 R^{12b} 及 R^{12c} 独立地表示氢、芳基、杂芳基(如四唑基(例如 5-四唑基)、咪唑基(例如 4-咪唑基或 2-咪唑基)或吡啶基(例如 3-吡啶基、4-吡啶基或特别是吡啶-2-基), 杂环烷基(如 C_{4-8} 杂环烷基, 该基团包含一个氧原子或优选氮原子, 任选再包含一个氮或氧原子)或更优选 C_{1-6} 烷基, 后四者任选被一或多个 G^3 基团和/或(当为烷基及杂环烷基时) Z^3 基团取代;

Z^1 表示 $=NOR^{12b}$ 、 $=NCN$ 或优选 $=O$;

G^2 表示氰基、 $-N_3$ 或更优选卤素、 $-NO_2$ 或 $-A^6-R^{14a}$;

A^6 表示 $-N(R^{15a})A^9$ 或 $-OA^{10}$;

A^9 表示 $-C(O)N(R^{15d})-$ 、 $-C(O)O-$ 或更优选单键或 $-C(O)-$;

A^{10} 表示单键;

Z^2 表示 $=NOR^{14b}$ 或 $=NCN$, 或更优选 $=O$;

G^3 表示卤素、 $-NO_2$ 或 $-A^{11}-R^{16a}$;

A^{11} 表示 $-N(R^{17a})-$ 或 $-O-$;

Z^3 表示 $=O$;

当 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} 、 R^{17e} 及 R^{17f} 其中任一个表示任选被取代的 C_{1-6} 烷基时, 任选的取代基为一或多个卤素;

当 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} 、 R^{18e} 、 R^{18f} 、 R^{19a} 、 R^{19b} 及 R^{19c} 其中任一个表示任选被取代的 C_{1-4} 烷基时, 任选的取代基为一或多个氟基团。

R^1 、 X^1 (当 X^1 表示芳基或杂芳基时)及 E 可表示的优选芳基及杂芳基包括任选被取代的呋唑基或优选苯基、萘基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基(例如 1-咪唑基、2-咪唑基或 4-咪唑基)、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基(例如 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基)、吲唑基、吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-

四氢异喹啉基、喹啉基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并二氢吡喃基、苯并噻吩基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、苯并咪唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,3-苯并二氧杂环戊二烯基、四唑基、苯并噻唑基和/或苯并二氧六环基。

优选的 R^1 包括任选被取代的呋唑基(例如 3-呋唑基)、苯并二氧杂环戊二烯, 优选苯基、吡啶基(例如吡啶-2-基)或咪唑基。

优选的 E 包括任选被取代的萘基(例如 2-萘基)、喹啉基(例如 4-喹啉基)以及优选苯基、吡啶基(例如吡啶-2-基)或咪唑基。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 及 E 基团的任选的取代基优选选自:

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$;

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$;

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$; 或更优选

卤素(例如氟、氯或溴);

氰基;

$-\text{NO}_2$;

C_{1-6} 烷基, 该烷基可以是直链的或支链的(例如 C_{1-4} 烷基(包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或者优选地甲基或叔丁基)、正戊基、异戊基、正己基或异己基)、环状的(例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基)、部分-环状的(例如环丙基甲基), 不饱和的(例如 1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、4-戊烯基或 5-己烯基)和/或任选地被一个或多个 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$ 的基团取代, 优选卤素(例如氟, 或者优选氟)基团(于是形成, 氟甲基, 优选氟甲基、二氟甲基或优选三氟甲基);

杂环烷基, 如 C_{4-5} 杂环烷基, 优选包含氮原子以及, 任选再包含一个氮或氧原子)或于是形成, 例如吗啉基(例如 4-吗啉基), 哌嗪基(例如 4-哌嗪基)或哌啶基(例如 1-哌啶基及 4-哌啶基)或吡咯烷基(例如 1-吡咯烷基), 其中杂环烷基任选被一或多个(例如一或两个)选自 C_{1-3} 烷基(例如甲基)及 $=\text{O}$ 取代基取代;

$-\text{OR}^{21}$; 以及

$-\text{N}(\text{R}^{21})\text{R}^{22}$;

其中 R^{21} 及 R^{22} 独立地在上述各情况下表示 H 或 C_{1-6} 烷基, 如甲基、乙基、正丙基、正丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环己基, 优选异丙基或

环戊基(其中烷基任选被一或多个卤素(例如氟)基团取代(形成, 例如三氟甲基))。

优选的 R^{9a} 至 R^{9z} 包括 C_{1-4} 烷基(例如乙基), 特别是 H。优选的 R^{10b} 、 R^{10d} 、 R^{10h} 、 R^{10i} 、 R^{10j} 及 R^{10z} 包括 C_{1-6} (例如 C_{1-3})烷基及 H。

更优选的化合物包括那些, 其中:

一个或 R^4 , 更优选 R^3 表示 -D-E 及另一个(更优选地)表示 H;

D 表示单键或 -O-;

R^2 和/或 R^5 表示 H;

T 表示单键、 C_{1-3} 亚烷基(例如亚环丙基(例如 1-亚环丙基)、亚异丙基(例如 1-亚异丙基)、亚乙基(例如 1-亚乙基)或优选亚甲基)或亚苯基(例如 4-亚苯基);

Y 表示 -C(O)OR^{9a};

Q 表示单键、直链 C_{1-4} 亚烷基(例如亚甲基、亚乙基或亚丙基), 支链的 C_{2-4} 亚烷基(例如 1,1-二甲基亚甲基)或环 C_{3-7} 亚烷基(例如亚环丙基或亚环己基), 所有亚烷基任选被一或多个 G^1 基团或 C_{2-3} (例如 C_2)亚杂环烷基取代, 其中间断 C_{2-3} 亚烷基链的杂原子基团为 -N(R^{20})-, 其中 R^{20} 表示 C_{1-3} 烷基(例如甲基);

X^1 表示未被取代的四唑基(例如四唑-5-基)或优选 -C(O)OR^{9a}、-P(O)(OR^{9f})₂ 或被 X^2 取代的四唑基(例如 1H-四唑-5-基)、苯基或吡啶基;

X^2 表示 -C(O)OR^{9a};

A 表示如前定义的 C_{4-5} 杂环烷基或优选 G^1 或 C_{1-6} 烷基(例如乙基, 异丙基或优选甲基或叔丁基), 其任选被一或多个 G^1 基团取代;

G^1 表示氰基或优选氟、氯或 -A¹-R^{12a};

A¹ 表示 -S(O)₂A³ 或优选 -C(O)A²、-N(R^{13a})A⁴ 或 -OA⁵;

A² 表示 -N(R^{13b})-或优选 -O-;

A³ 表示单键;

A⁴ 表示单键或优选 -C(O)-;

A⁵ 表示单键;

R^{12a} 、 R^{12b} 及 R^{12c} 独立地表示 H 或 C_{1-5} 烷基(例如乙基或优选甲基, 异丙基或环戊基);

R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{13c} 、 R^{13d} 、 R^{13e} 及 R^{13f} 独立地表示 H 或 C_{1-2} 烷基(例如甲基

或乙基);

R^{12a} 至 R^{12c} 及 R^{13a} 至 R^{13f} 中的任一对相连形成 5-或 6-员环, 任选包含另一个杂原子(例如氧), 于是形成, 例如, 哌啶基或吗啉基,

G^3 表示卤素(例如氟)。

优选的 $Q-X^1$ 包括 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_2H_5$ 、四唑-5-基、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2CH(N(H)C(O)CH_3)C(O)OH$ 、 $-CH_2N(CH_3)CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2((2-C(O)OH)$ 哌啶-1-基)及 $-C_2H_4C(O)OH$ 。

优选的 $T-Y$ 包括 $-C(O)OC_2H_5$ 、 $-CH_2C(O)OC_2H_5$ 、(4- $C(O)OH$) 苯基、 $-C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、-环丙基- $C(O)OH$ (例如 $-C(CH_2-CH_2)C(O)OH$, 即环丙基被 $-C(O)OH$ 取代, 位于 T 基团与基本吡啶环连接的 α 位)、 $-C(CH_3)_2C(O)OH$ 、 $-CH(CH_3)C(O)OH$ 。

R^1 优选表示未被取代的苯基、4-环丙氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-叔丁基苯基、4-二乙基氨基苯基、氯苯基(例如 3-或 4-氯苯基)、甲氧基苯基(例如 2-, 3-或 4-甲氧基苯基)、苯并二氧杂环戊二烯基(例如未被取代的 1,3-苯并二氧杂环戊二烯-5-基)、4-羧甲基苯基、4-异丙基苯基、(9-乙基)吡啶-3-基、4-二甲基氨基苯基、4-(哌啶-1-基)苯基、4-(吗啉-4-基)苯基、5-甲氧基吡啶-2-基以及, 优选地, 4-环戊氧基苯基及 4-异丙氧基苯基。

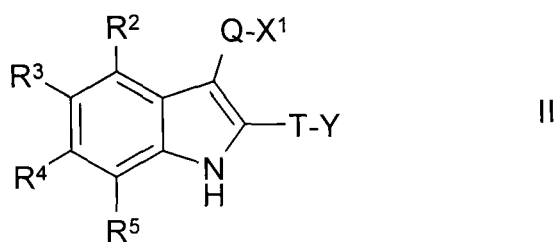
优选的 E 包括三氟甲基苯基(例如 3-或 4-三氟甲基苯基)、4-异丙氧基苯基、三氟甲氧基苯基(例如 3-或 4-三氟甲氧基苯基)、3-氟基-6-甲基吡啶-2-基、3-羧基-6-甲基吡啶-2-基、3-酰胺基-6-甲基吡啶-2-基、3-酰胺基吡啶-2-基、5-羧基吡啶-2-基、5-氯甲基吡啶-2-基、5-氨基吡啶-2-基、3-羧基吡啶-2-基、3-羧基苯基、3-甲基磺酰基苯基、3,5-二(三氟甲基)苯基、二氯苯基(例如 3,4-二氯苯基)、3-氯-5-甲基苯基、3-氯-4-氟苯基、2-萘基、7-氯喹啉-4-基, 以及, 优选地, 4-叔丁基苯基、氯苯基(例如 3-或 4-氯苯基)、5-三氟甲基吡啶-2-基。

具体优选的本发明化合物包括在下面的实施例中所述的那些。

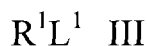
可以根据本领域技术人员已知的技术, 例如在下面所描述的, 制备本发明的化合物。

根据本发明的另一个方面, 提供了一种制备式 I 化合物的方法, 该方法包括:

(i) 将式 II 的化合物,

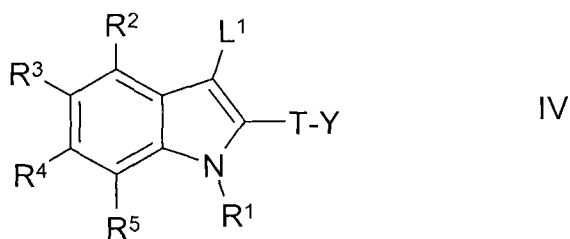


其中 Q、X¹、R²、R³、R⁴、R⁵、T 及 Y 如前面所定义，与式 III 的化合物反应，

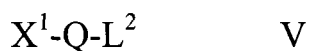


其中 L¹ 代表合适的离去基团例如氯、溴、碘、磺酸酯基团(例如 -OS(O)₂CF₃、-OS(O)₂CH₃、-OS(O)₂PhMe 或 nonaflate)或 -B(OH)₂ 并且 R¹ 如前面所定义，例如任选地在合适的金属催化剂(或其盐或其络合物)例如 Cu、Cu(OAc)₂、CuI(或 CuI/二胺络合物)、Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃ 或 NiCl₂ 的存在下，以及任选的添加剂例如 Ph₃P、2,2'-二(二苯基-膦基)-1,1'-联萘、xantphos、NaI 或合适的冠醚例如 18-冠-6-苯的存在下，在合适的碱例如 NaH、Et₃N、吡啶、N,N'-二甲基乙二胺、Na₂CO₃、K₂CO₃、K₃PO₄、Cs₂CO₃、叔丁醇钠或叔丁醇钾(或其混合物)存在下，在合适的溶剂中(例如二氯甲烷、二氧六环、甲苯、乙醇、异丙醇、二甲基甲酰胺、乙二醇、乙二醇二甲基醚、水、二甲基亚砷、乙腈、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃或其混合物)或当该试剂本身可以作为溶剂时(例如当 R¹ 代表苯基并且 L¹ 代表溴，即溴苯时)不存在其他的溶剂。该反应可以在室温或高于室温下进行(例如高温，例如所使用的溶剂系统的回流温度)或使用微波辐射；

(ii) 对于其中 X¹ 如前定义的式 I 化合物，优选不是 C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}；-C(O)N(H)CN 或 -C(O)N(H)S(O)₂R¹¹，将式 IV 化合物，



其中 L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 T 及 Y 如前定义，与式 V 的化合物反应，



其中 L^2 代表合适的离去基团例如氯、溴、碘、 $-B(OH)_2$ 或其被保护的衍生物，例如 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基、9-硼杂双环[3.3.1]壬烷(9-BBN)、 $-\text{Sn}(\text{烷基})_3$ (例如 $-\text{SnMe}_3$ 或 $-\text{SnBu}_3$)，或本领域的普通技术人员已知的相似的基团， Q 及 X^1 如前定义(例如， X^1 优选不是 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{NR}^{9c})\text{N}(\text{R}^{10d})\text{R}^{9d}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CN}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$)。技术熟练的人员将意识到 L^1 和 L^2 相互兼容。在这方面，其中 Q 为 C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 杂环烯的式 V 化合物的优选离去基团，包括氯或溴基团及其中 Q 为单键的优选的式 V 化合物的优选离去基团，包括卤素(例如，氯或溴)基团、 $-B(OH)_2$ 、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基、9-硼杂双环[3.3.1]壬烷(9-BBN)、 $-\text{Sn}(\text{烷基})_3$ 。该反应可以例如在合适的催化剂系统，例如金属(或其盐或其络合物)例如 CuI 、 Pd/C 、 PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 或 NiCl_2 的存在下，以及配体例如叔- Bu_3P 、 $(\text{C}_6\text{H}_{11})_3\text{P}$ 、 Ph_3P 、 AsPh_3 、 $\text{P}(\text{间甲苯基})_3$ 、1,2-二(二苯基膦基)-乙烷、2,2'-二(二叔丁基-膦基)-1,1'-联苯、2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘、1,1'-二(二苯基-膦基二茂铁)、1,3-二(二苯基-膦基)丙烷或 xantphos 或其混合物的存在下，与合适的碱例如 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Cs_2CO_3 、 KOH 、 NaOH 、 K_2CO_3 、 CsF 、 Et_3N 、(异- Pr) $_2\text{NEt}$ 、叔丁醇钠或叔丁醇钾(或其混合物)一起，在合适的溶剂例如二氧六环、甲苯、乙醇、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲基醚、水、二甲基亚砷、乙腈、二甲基乙酰胺、 N -甲基吡咯烷酮、四氢呋喃或其混合物中进行。该反应可以在例如室温或高于室温下(例如高温例如溶剂系统的回流温度)或用微波辐射进行。本领域技术人员将意识到式 IV 的某些化合物(特别是其中 L^1 表示 $-B(OH)_2$ 的那些化合物)也是式 I 化合物，因而也是本发明的化合物。在下列情况：

(I) Q 表示 C_{2-8} 亚烷基或 C_{2-8} 杂亚环烷基及 X^1 如前定义；或

(II) Q 表示单键及 X^1 表示杂亚环烷基，

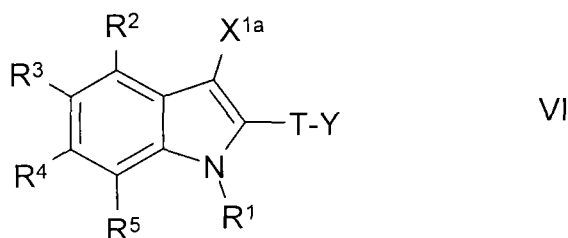
以及，在各情况下，双键位于 L^2 的 α 及 β 位原子之间，本领域的普通技术人员将意识到在形成式 I 化合物时双键可移位，形成位于吡啶环 β 及 γ 位原子之间的双键；

(iia)对于其中 X^1 表示 $C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$; $-C(O)N(H)CN$ 或 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$ 的式 I 化合物, 将其中 X^1 表示 H 的相应的式 I 化合物, 或其中 L^1 已活化的式 IV 化合物(例如如如上定义方法(vi)所述, 于是形成, 例如, $-Mg$ -氯化物或 $-Li$), 与式 VA 的化合物反应,



其中 R^{za} 表示 $-C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-CN$ 或 $-S(O)_2R^{11}$, 然后以合适的质子来源(例如水或饱和的 NH_4Cl 水溶液)结束反应。该反应可以在合适的溶剂存在下进行, 如极性非质子溶剂(例如四氢呋喃或乙醚), 在低于室温(例如 $0^\circ C$ 至 $-78^\circ C$)惰性氛围下反应;

(iii)对于其中式 I 化合物, 其中 Q 表示 C_{2-8} 杂亚烷基(任选被一或多个选自 G^1 的取代基取代), 其中间断亚烷基链的包含杂原子的基团为 $-N(R^{20})-$ 及 X^1 如前定义, 或 Q 表示 C_{1-8} 亚烷基(任选被一或多个选自 G^1 的取代基取代)及 X^1 为被 X^2 取代的含氮杂环烷基, 其中该基团通过氮原子与 Q 连接, 将式 VI 化合物



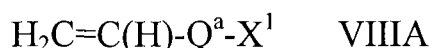
其中 X^{1a} 表示(a)在形成如下定义的式 I 化合物的情况下: 其中 Q 表示 C_{2-8} 杂亚烷基, 其中, 间断亚烷基链的包含杂原子的基团为 $-N(R^{20})-$ 、 C_{1-7} 烷基, 后者为 $-CHO$ 基取代及任选被一或多个选自 G^1 的取代基取代; 或(b)在形成如下的式 I 化合物的情况下: 其中 Q 表示 C_{1-8} 亚烷基及 X^1 为如上所述的包含杂原子的杂环烷基、被 Z^1 取代的 C_{1-8} 烷基, 其中 Z^1 为 $=O$ 及任选被一或多个选自 G^1 的取代基取代及 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、T 及 Y 如前定义, 于还原氨化条件下, 在式 VII 化合物存在下,



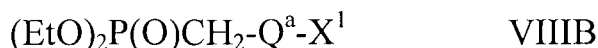
其中(a) R^{24} 表示 C_{1-7} 烷基, 任选被一或多个选自 G^1 的取代基取代, 条件是 X^{1a} 及 R^{24} 的碳原子总数在 2 至 8 之间及 R^{23} 表示如前定义的 R^{20} ; 或(b) R^{23} 、 R^{24} 及其连接的氮原子表示如前定义的含氮的杂环烷基, 其被至少一个选自

X^2 的取代基及一或多个选自如上定义 G^1 的其他的任选的取代基取代, 在本领域技术人员熟知的技术条件下进行;

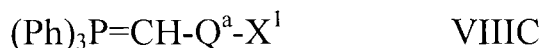
(iv) 对于式 I 化合物, 其中 Q 表示 C_{2-8} 亚烯基或 C_{2-8} 杂亚烯基(不饱和键位于吡啶环的 α 及 β 位原子之间), 将其中 L^1 表示卤素(例如碘)的式 IV 中相应的化合物, 与式 VIIIA 化合物反应,



或者, 视双键的几何学, 将其中 X^{1a} 表示 CHO 的式 VI 的化合物, 与式 VIIIB 化合物,



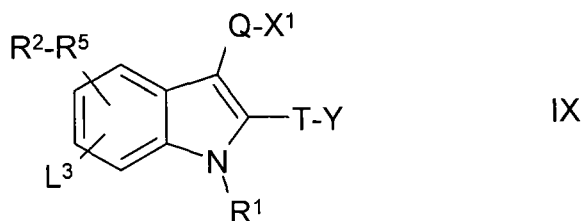
或与式 VIIIC 化合物,



等反应, 其中, 在各情况下, Q^a 表示单键、 C_{1-6} 亚烷基或 C_{1-6} 杂亚烷基, 其中亚烷基及杂亚烷基任选被一或多个选自 G^1 和/或 Z^1 的取代基取代及 X^1 , G^1 及 Z^1 如前定义, 例如, 在存在合适催化剂(如 $PdCl_2(PPh_3)_2$)、合适的碱(例如 NaOAc 和/或三乙胺)及有机溶剂(例如 DMF)的情况下, 式 IV 化合物与式 VIIIA 化合物反应, 分别在标准的 Horner-Wadsworth-Emmons 或 Wittig 反应条件下, 式 VI 化合物与 VIIIB 化合物或 VIIIC 化合物反应;

(v) 对于式 I 化合物, 其中 Q 表示任选被取代的饱和的 C_{2-8} 亚烷基、饱和的亚环烷基、饱和的 C_{2-8} 杂亚烷基、饱和的杂亚环烷基、 C_{2-8} 亚烯基、亚环烯基、 C_{2-8} 杂亚烯基或杂亚环烯基, 采用本领域技术人员已知的条件还原(例如氢化)式 I 的相应化合物, 其中 Q 表示任选被取代的 C_{2-8} 亚烯基、亚环烯基、 C_{2-8} 杂亚烯基、杂亚环烯基、 C_{2-8} 亚炔基、亚环炔基、 C_{2-8} 杂亚炔基或杂亚环炔基(合适时)。例如, 在中毒的催化剂(例如 Lindlar 催化剂)存在下将炔基转变为烯基;

(vi)对于式 I 化合物, 其中 D 表示单键、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$ 、 C_{2-4} 亚烷基或 $-\text{S}(\text{O})_2-$, 将式 IX 的化合物,



其中 L^3 表示如前定义的 L^1 或 L^2 , 其连接于吲哚苯环的一或多个碳原子上, $\text{R}^2\text{-R}^5$ 表示苯环上的其他三个取代基中的任一个, 即 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 已经存在于环上并且 Q、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、T 及 Y 也如前定义, 与式 X 的化合物反应,



其中 D^a 表示单键、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$ 、 C_{2-4} 亚烷基或 $-\text{S}(\text{O})_2-$, L^4 表示 L^1 (当 L^3 为 L^2 时)或 L^2 (当 L^3 为 L^1 时)并且 L^1 、 L^2 、E、 R^7 及 R^8 如前定义。例如, 当 D^a 表示单键、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 C_{2-4} 亚烷基时, 反应可以在例如类似的如前定义的反应步骤(ii)的条件下进行。此外, 当 D^a 表示 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)(\text{R}^8)-$ 、 C_{2-4} 亚烷基或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 时, 反应可以通过首先活化式 IX 的化合物进行。技术人员将意识到当 L^3 表示卤素时式 IX 化合物的活化方式可以通过:

(I)在本领域技术人员已知的标准条件下形成相应的格氏试剂(例如使用镁或合适的试剂例如 C_{1-6} 烷基-Mg-卤素与 ZnCl_2 或 LiCl 的混合物), 接着与式 X 的化合物任选地在催化剂(例如 FeCl_3)的存在下在本领域技术人员已知的条件下进行反应; 或

(II)在本领域技术人员已知的卤素-锂交换反应条件下(例如使用正丁基锂或叔-丁基锂在合适的溶剂的存在下(例如极性非质子溶剂, 例如 THF))形成相应的锂化的化合物, 接着与式 X 的化合物反应。

技术人员将意识到格氏试剂的镁或锂化的物质的锂可以交换为不同的金属(即可以进行交换金属反应), 例如变成锌(例如用 ZnCl_2)并且这样形成的中间体可以在本领域技术人员已知的条件下, 例如上述的方法(ii)的条件下, 与式 X 的化合物(如果合适)进行反应;

(vii)对于式 I 化合物, 其中 D 表示 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 C_{2-4} 亚炔基, 其中三键邻近 E, 将如前定义的式 IX 化合物, 其中 L^3 表示如前定义的 L^2 (例如 $-\text{B}(\text{OH})_2$),

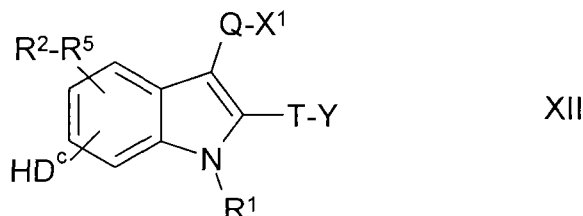
与式 XI 的化合物反应,



其中 D^b 表示-S-, -O-或 C_{2-4} 亚炔基, 其中三键邻近 E, E 如前定义。这些反应可以在如前定义的方法步骤(ii)类似的条件下进行, 例如存在合适的催化剂系统, 如 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 合适的碱, 如三乙胺或吡啶及合适的有机溶剂, 如 DMF 或二氯甲烷;

(viii)对于其中 D 表示-S(O)-或-S(O)₂-的式 I 化合物, 在本领域技术人员已知的合适的氧化条件下氧化相应的式 I 化合物, 其中 D 表示-S-;

(ix)对于其中 D 表示-O-或-S-的式 I 化合物, 将式 XII 的化合物,

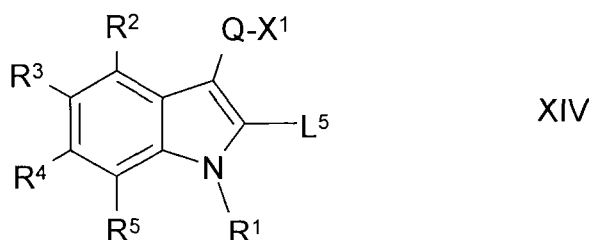


其中- $\text{D}^c\text{-H}$ 基团与吡咯苯环的一或多个碳原子连接, D^c 表示-O-或-S-及 Q、 X^1 、 R^1 、 $\text{R}^2\text{-R}^5$, T 及 Y 如前定义, 与式 XIII 的化合物反应,



其中 L^2 如前定义(例如- $\text{B}(\text{OH})_2$ 、氯、溴或碘), E 如前定义, 采用如前定义的方法步骤(ii)的条件;

(x)对于式 I 化合物, 其中 T 及 Y 如前定义, 条件是当 Y 表示- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9a}$ 、- $\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{9e}$ 、- $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9f})_2$ 、- $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9g})\text{N}(\text{R}^{10h})\text{R}^{9h}$ 、- $\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{10i})\text{R}^{9i})_2$ 、- $\text{B}(\text{OR}^{9y})_2$, 或- $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10z})\text{R}^{9z}$ 、 R^{9a} 、 R^{9e} 至 R^{9i} 、 R^{9y} 、 R^{9z} 、 R^{10h} 、 R^{10i} 及 R^{10z} 不为 H 时, 将式 XIV 的化合物,



其中 L^5 表示合适的碱金属基团(例如钠、钾或特别是锂)、-Mg-卤化物、

锌基团或合适的离去基团如卤素或 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 或其保护的衍生物, Q 、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如前定义, 与式 XV 的化合物反应,



其中 Y^a 表示 Y , 条件是当 Y 表示 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{9e}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9f})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{9g})\text{N}(\text{R}^{10h})\text{R}^{9h}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{10i})\text{R}^{9i})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{9y})_2$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10z})\text{R}^{9z}$ 、 R^{9a} 、 R^{9e} 至 R^{9i} 、 R^{9y} 、 R^{9z} 、 R^{10h} 、 R^{10i} 及 R^{10z} 不为 H 时, L^6 表示为本领域技术人员已知的合适的离去基团, 如卤素(特别是氯或溴), 例如当 Y^a 表示 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9a}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{9e}$ 或 C_{1-3} 烷氧基, 例如当 Y^a 表示 $-\text{B}(\text{OR}^{9y})_2$ 及 T 如前定义时。反应可以在如上定义方法(vi)类似的反应条件下进行, 然后(必要时)在标准条件下脱保护。技术人员将意识到其中 L^5 表示 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 的式 XIV 的化合物, 也为式 I 化合物。技术人员也将意识到 L^5 及 L^6 (当两者表示离去基团时)将以如前定义的方法步骤(ii)中的 L^1 及 L^2 基团类似的方式互相兼容。

(xi)对于式 I 的化合物, 其中 T 表示单键, Y 表示 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9a}$ 及 R^{9a} 表示 H , 将如前定义的式 XIV 化合物, 其中 L^5 表示:

(I)碱金属(例如, 如如上定义方法步骤(x)所述的碱金属); 或

(II)- Mg -卤化物,

与二氧化碳反应, 然后在本领域技术人员已知的标准条件下, 例如, 以盐酸酸化;

(xii)对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9a}$, 将相应的式 XIV 的化合物, 其中 L^5 为本领域技术人员已知的合适的离去基团(如甲磺酸酯(例如三氟甲磺酸酯)或优选地卤素(例如溴或碘)基团), 在式 XVA 的化合物存在条件下, 与 CO (或提供 CO 合适来源的试剂(例如 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 或 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$))反应,



其中 R^{9a} 如前定义, 以及合适的催化剂系统(例如钨催化剂, 例如如上定义方法步骤(ii)中的钨催化剂), 采用本领域技术人员已知的条件;

(xiii)对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键, Y 表示 $-B(OR^{9y})_2$ 及 R^{9y} 表示 H, 将如上定义的式 XIV 的化合物与硼酸或其保护的衍生物(例如二(频哪醇合)二硼或硼酸三乙基酯)反应, 接着(如果必要)在标准条件下脱保护;

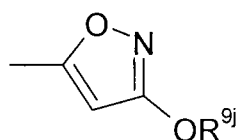
(xiv)对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示 $-S(O)_3R^{9e}$, 将如上定义的式 XIV 的化合物:

(A)对于其中 R^{9e} 表示 H 的这些化合物, 与 SO_3 (或提供 SO_3 合适来源, 如 SO_3 *吡啶或 SO_3 * Et_3N 复合物)或与 SO_2 反应, 然后以 N-氯代琥珀酰亚胺处理, 再水解。或者, 式 XIV 的化合物可与保护的硫化物反应, 然后脱保护及氧化, 或式 XIV 的化合物可与氯磺酸($ClS(O)_2OH$)反应, 然后水解;

(B)对于其中 R^{9e} 不表示 H 的这些化合物, 与氯磺酸反应后再与后述式 XX 的化合物反应, 其中 R^{9za} 表示 R^{9e} ,

均采用标准条件;

(xv)对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示



其中 R^{9j} 表示氢, 将相应的式 I 化合物, 其中 T 表示 C_2 亚烷基, 其在与吡啶环系连接的碳原子处被 Z^1 取代, 其中 Z^1 表示 $=O$ 及 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$, 其中 R^{9a} 表示 C_{1-6} 烷基, 例如在存在碱(例如 $NaOH$), 或尤其是如 *J. Med. Chem.*, 43, 4930 (2000)描述的类似条件下与羟胺或其酸加成盐反应;

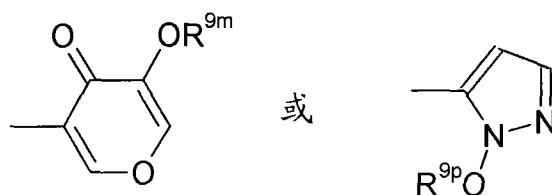
(xvi)对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示



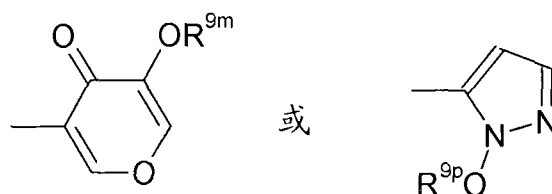
其中 R^{9k} 及 R^{9r} 表示氢, 将相应的式 I 化合物, 其中 T 表示被 G^1 取代的 C_1 亚烷基, 其中 G^1 表示 $-A^1-R^{12a}$, A^1 表示 $-C(O)A^2$, A^2 表示单键及 R^{12a} 表示 H 及 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$, 其中 R^{9a} 分别表示甲基或乙基, 例如在存在碱(分别

如 NaOH 或苯胺)及合适的溶剂(分别如甲醇或水), 或分别如 *J. Med. Chem.*, 44, 1051 (2001)或尤其是 *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 1152 (1936)描述的类似条件下与羟胺或其酸加成盐反应;

(xvii)对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示

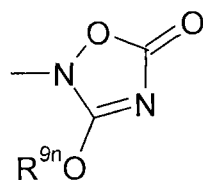


其中 R^{9m} 及 R^{9p} 表示氢, 将相应的式 I 的化合物, 其中 T 表示单键, Y 表示 $-B(OR^{9y})_2$ 及 R^{9y} 表示 H, 与式 XV 化合物反应, 其中 T 分别表示单键, Y^a 表示

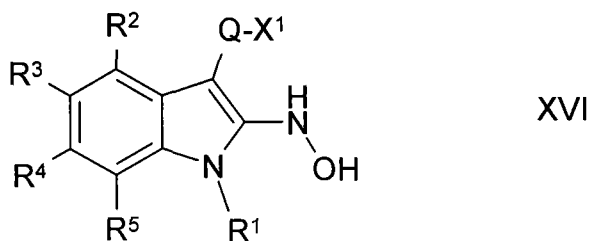


其中 R^{9m} 及 R^{9p} 表示氢, L^6 优选表示例如卤素, 例如分别表示 Br 或 I, 或各化合物的保护衍生物(例如 OH, 例如以苄基保护), 例如分别在类似如上定义方法(ii)的条件下和/或 *Heterocycles*, 36,1803 (1993)或 *Bioorg. Med. Chem.*, 11, 1883 (2003)条件下反应, 然后(必要时)在标准条件下脱保护;

(xviii)对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示

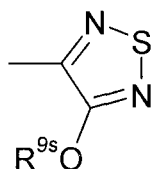


其中 R^{9n} 表示氢, 将式 XVI 的化合物,



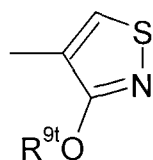
其中 Q、X¹、R¹、R²、R³、R⁴及 R⁵如前定义，与乙氧羰基异氰酸酯在合适的溶剂(例如二氯甲烷)下反应，然后在 Triton B 及醇溶剂(例如甲醇)存在下，例如在类似 *J. Het. Chem.*, 19, 971(1982)所述的反应条件下回流；

(xix)对于式 I 化合物，其中 T 表示单键及 Y 表示

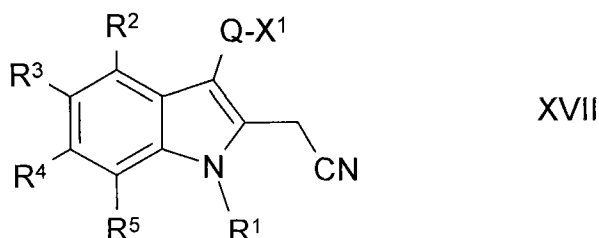


其中 R^{9s} 表示氢，将相应的式 I 化合物，其中 T 表示单键及 Y 表示 -C(O)OR^{9a}，其中 R^{9a} 表示 H，与例如三甲基氯硅烷(等)反应，然后将所得的中间体与 N₄S₄ 反应，例如采用 *Heterocycles*, 20, 2047 (1983)所述的类似条件；

(xx)对于式 I 化合物，其中 T 表示单键及 Y 表示

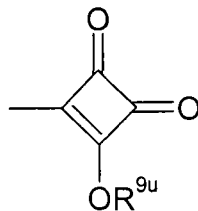


其中 R^{9t} 表示氢，将式 XVII 的化合物，



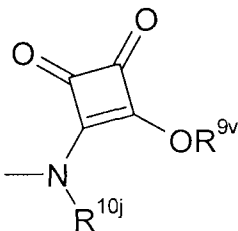
其中 Q、X¹、R¹、R²、R³、R⁴及 R⁵如前定义，与碱(例如 NaH)及 CS₂ 在存在合适的溶剂(例如四氢呋喃)条件下反应，例如，在过氧化氢存在的条件下氧化所得中间体，最后在强酸，如在 HCl 存在下加热所得中间体，例如采用特别是 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2, 809 (1992)所述的类似的方法；

(xxi)对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示



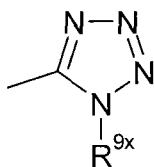
其中 R^{9u} 表示氢, 将相应的式 I 化合物, 其中 T 表示 C_1 亚烷基, Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 及 R^{9a} 表示 H 或优选其活化的(例如酰氯化物)衍生物与 1,1,2,2-四乙氧基乙烯反应, 例如存在碱(例如三乙胺), 然后以酸(例如 HCl 水溶液)处理, 例如采用 *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 8026 (1978)所述的类似条件;

(xxii)对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示

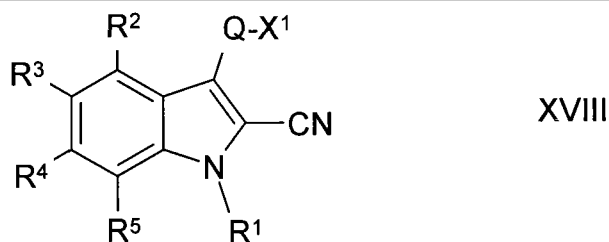


其中 R^{9v} 及 R^{10j} 独立地表示氢, 将如上定义的式 XVI 化合物与 3,4-二甲氧基环丁烯-1,2-二酮反应, 例如在碱(例如氢氧化钾)及合适溶剂(例如甲醇)存在下, 然后与酸(例如盐酸)反应, 例如采用 *J. Org. Chem.*, 68, 9233 (2003)描述类似反应条件;

(xxiii)对于式 I 化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示

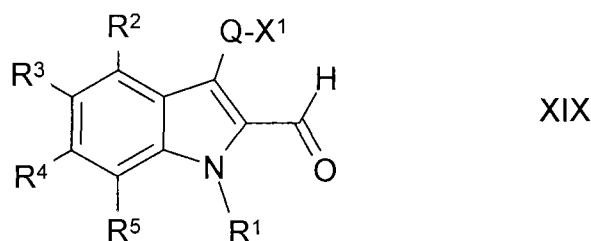


其中 R^{9x} 表示氢, 将式 XVIII 的化合物,

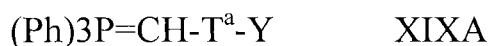


其中 Q、X¹、R¹、R²、R³、R⁴及 R⁵ 如前定义，与 NaN₃ 在标准条件下反应；

(xxiv)对于式 I 化合物，其中 T 表示任选被取代的 C₂₋₈ 亚烯基或 C₂₋₈ 杂亚烷基(其中不饱和键位于吲哚环 α 及 β 碳原子之间)，将式 XIX 的化合物，



其中 Q、X¹、R¹、R²、R³、R⁴及 R⁵ 如前定义，与式 XIXA 的化合物或与类似试剂(例如相应的 Horner-Wadsworth-Emmons 试剂)反应，



其中 T^a表示单键或任选被取代的 C₁₋₆ 亚烷基或 C₂₋₆ 杂亚烷基及 Y 如前定义，例如在标准的 Wittig 反应条件下，例如存在合适的有机溶剂(例如 DMF)；

(xxv)对于式 I 化合物，其中 T 表示任选被取代的饱和的 C₂₋₈ 亚烷基、饱和的亚环烷基、饱和的 C₂₋₈ 杂亚烷基、饱和的杂亚环烷基、C₂₋₈ 亚烯基、亚环烯基、C₂₋₈ 杂亚烯基或杂亚环烯基，在本领域技术人员已知的条件下还原(例如氢化)相应的式 I 化合物，其中 T 表示任选被取代的 C₂₋₈ 亚烯基、亚环烯基、C₂₋₈ 杂亚烯基、杂亚环烯基、C₂₋₈ 亚炔基、亚环炔基、C₂₋₈ 杂亚炔基或杂亚环炔基(合适时)；

(xxvi)对于式 I 化合物，其中 Y 表示 -C(O)OR^{9a}、-S(O)₃R^{9c}、-P(O)(OR^{9f})₂ 或 -B(OR^{9y})₂，其中 R^{9a}、R^{9c}、R^{9f}及 R^{9y}表示 H，水解相应的式 I 化合物，其中 R^{9a}、R^{9c}、R^{9f}或 R^{9y}(合适时)不表示 H 或者，对于式 I 化合物，其中 Y 表

示 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 或 $-S(O)_3R^{9e}$, 其中 R^{9f} 及 R^{9e} 表示 H, 相应的式 I 化合物, 其中 Y 表示 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$, $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{10z})R^{9z}$ (合适时), 均在标准条件下反应;

(xxvii) 对于式 I 化合物, 其中 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 或 $-B(OR^{9y})_2$ 及 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 、以及 R^{9y} (即那些与氧原子连接的 R^9 基团) 不表示 H:

(A) 酯化相应的式 I 化合物, 其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} 表示 H; 或

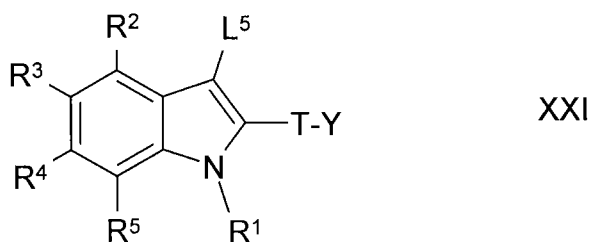
(B) 酯交换相应的式 I 化合物, 其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} 不表示 H (且并不表示将要制备的式 I 化合物中相应的 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} 基团), 在合适的式 XX 醇存在在标准条件下,



其中 R^{9za} 表示 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 或 R^{9y} , 条件是其不表示 H;

(xxviii) 对于式 I 化合物, 其中 T 表示被 G^1 取代的 C_1 亚烷基, 其中 G^1 表示 $-A^1-R^{12a}$, A^1 表示 $-C(O)A^2-$, A^2 表示单键及 R^{12a} 表示 H 及 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$, 其中 R^{9a} 不为 H, 将相应的式 I 化合物, 其中 T 表示的 C_1 亚烷基未被取代, 在合适的碱 (例如乙醇钠) 存在下与 C_{1-6} 烷基 (例如乙基) 甲酸酯反应, 例如采用 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 2709 (2003) 所述的类似条件;

(xxix) 对于式 I 化合物, 其中 Q 及 X^1 如前定义, 条件是当 X^1 或 X^2 (合适时) 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 或 $-B(OR^{9y})_2$ 、 R^{9a} 至 R^{9i} 、 R^{9y} 、 R^{10b} 、 R^{10d} 、 R^{10h} 及 R^{10i} 不为 H, 将式 XXI 的化合物,



其中 L^5 、T、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如前定义，与式 XXII 的化合物反应，



其中 X^{1b} 表示 X^1 ，条件是当 X^1 或 X^2 (合适时) 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 或 $-B(OR^{9y})_2$ 、 R^{9a} 至 R^{9i} 、 R^{9y} 、 R^{10b} 、 R^{10d} 、 R^{10h} 及 R^{10i} 不为 H 或其保护的衍生物，Q 及 L^6 如前定义，例如在如上定义方法(ii)所述的类似条件下，然后(必要时)在标准条件下脱保护；

(xxx)对于式 I 化合物，其中 Q 表示单键， X^1 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 及 R^{9a} 表示 H，将式 XXI 的化合物，其中 L^5 表示：

(I)碱金属(例如如上定义方法步骤(x)所述)；或

(II)-Mg-卤化物，

与二氧化碳反应，然后在为本领域技术人员已知的标准条件下，例如，存在盐酸的条件下酸化；

(xxxi)对于式 I 化合物，其中 Q 表示单键及 X^1 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 或 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ ，将相应的式 XXI 的化合物，与其中 L^5 为本领域技术人员已知的合适离去基团(如磺酸酯基团(例如三氟磺酸酯)或优选卤素(例如溴或碘)基团)与 CO(或提供 CO 合适来源的试剂(例如 $Mo(CO)_6$ 或 $Co_2(CO)_8$))反应，采用如上定义的式 XVA 的化合物或后述的式 XXIII 的化合物(合适时)及为本领域技术人员已知的合适的催化剂系统(例如钯催化剂，如如前定义的方法步骤(ii)所述的钯催化剂)；

(xxxii)对于式 I 化合物，其中 Q 表示单键， X^1 表示 $-B(OR^{9y})_2$ 及 R^{9y} 表示 H，将如前定义的式 XXI 化合物与硼酸或其保护的衍生物(例如二(频哪醇合)二硼或硼酸三乙基酯)及合适的催化剂系统(例如钯催化剂，如如前定义的方法步骤(ii)所述的钯催化剂)采用为本领域技术人员已知的条件反应，接着(如果必要)在标准条件下脱保护；

(xxxiii)对于式 I 化合物, 其中 Q 表示单键及 X^1 表示 $-S(O)_3R^{9e}$, 将如前定义的式 XXI 化合物:

(A)对于其中 R^{9e} 表示 H 的这些化合物, 与 SO_3 (或提供合适 SO_3 来源, 如 $SO_3^*\text{吡啶}$ 或 $SO_3^*\text{Et}_3\text{N}$ 复合物)或与 SO_2 反应, 然后以 *N*-氯代琥珀酰亚胺处理, 再水解。或者, 式 XIV 的化合物可与保护的硫化物反应, 然后脱保护及氧化, 或式 XIV 的化合物可与氯磺酸($\text{ClS(O)}_2\text{OH}$)反应, 然后水解;

(B)对于其中 R^{9e} 不表示 H 的这些化合物, 与氯磺酸反应后再与后述式 XX 的化合物反应, 其中 R^{9za} 表示 R^{9e} ,

均采用标准条件;

(xxxiv)对于式 I 化合物, 其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 或 $-B(OR^{9y})_2$, 其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 及 R^{9y} 表示 H, 水解相应的式 I 化合物, 其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 或 R^{9y} (合适时)不表示 H, 或者对于式 I 化合物, 其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)OR^{9a}$ 或 $-P(O)(OR^{9f})_2$, 其中 R^{9a} 及 R^{9f} 表示 H, 相应的式 I 化合物, 其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$, $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 或 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ (合适时), 均在标准条件下反应;

(xxxv)对于式 I 化合物, 其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 或 $-B(OR^{9y})_2$ 及 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} (即那些与氧原子连接的 R9 基团)不表示 H:

(A)酯化相应的式 I 化合物, 其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} 表示 H; 或

(B)酯交换相应的式 I 化合物, 其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} 不表示 H(且不表示将要制备的式 I 化合物中相应的 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} 基团), 在式 XX 合适的醇存在在标准条件下;

(xxxvi)对于式 I 化合物, 其中 Q 表示被 G^1 取代的 C_1 亚烷基, 其中 G^1 表示 $-A^1-R^{12a}$, A^1 表示 $-C(O)A^2-$, A^2 表示单键及 R^{12a} 表示 H 及 X^1 表示 $-C(O)OR^{9a}$, 其中 R^{9a} 不为 H, 将相应的式 I 化合物, 其中 T 表示的 C_1 亚烷基未被取代, 在合适的碱(例如乙醇钠)存在下与 C_{1-6} 烷基(例如乙基)甲酸酯反应, 例如采用 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 2709 (2003)所述的类似条件;

(xxxvii)对于式 I 化合物, 其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-C(O)N(H)CN$ 或 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$, 将其中 X^1 或 X^2 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 的相应的式 I 化合物, 与式 XXIII 的化合物反应,



其中 R^{25} 及 R^{26} 分别表示, 在其中 X^1 或 X^2 (合适时)分别如下基团的式 I 化合物情况下:

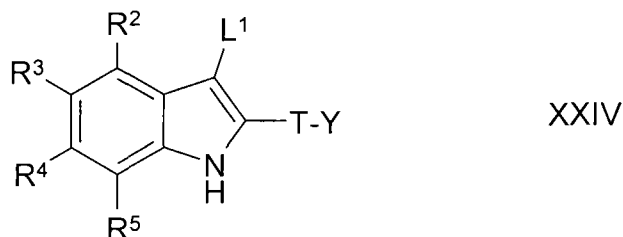
- (1) $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$, R^{9b} 及 R^{10b} ;
- (2) $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$, $-C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 及 H;
- (3) $-C(O)N(H)CN$, $-CN$ 及 H; 或
- (4) $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$ 及 H,

及 R^{9b} 至 R^{9d} 、 R^{10b} , R^{10d} 及 R^{11} 如如上定义标准条件所述。例如, 反应可在存在合适的偶联试剂((例如 1,1'-羰基二咪唑、*N,N'*-二环己基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(或其盐酸盐)、*N,N'*-二琥珀酰亚胺基碳酸酯、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐、2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐、苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸盐、溴-三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐、2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟碳酸盐、1-环己基碳二亚胺-3-丙基氧基甲基聚苯乙烯基、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓六氟磷酸盐或 *O*-苯并三唑-1-基-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓四氟硼酸盐), 和/或合适的碱(例如氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、吡咯烷并吡啶、吡啶、三乙胺、三丁胺、三甲胺、二甲基氨基吡啶、二异丙基胺、二异丙基乙基胺、1,8-二氮杂环[5.4.0]十一-7-烯、氢氧化钠、*N*-乙基二异丙基胺、*N*-(甲基聚苯乙烯)-4-(甲基氨基)吡啶、双(三甲基甲硅烷基)-胺基钾、双(三甲基甲硅烷基)胺基钠、叔丁醇钾、二异丙基胺锂、2,2,6,6-四甲基哌啶锂、丁基锂(例如正, 异或叔丁基锂)或其混合物)及合适的溶剂(例如四氢呋喃、吡啶、甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、水、三乙胺或其混合物)存在下进行。或者, 在本领域技术人员已知的 Mitsunobo 反应条件下使用偶氮二羧酸酯。技术人员也将意识到在与式 XXIII 的化合物反应前, 首先将式 I 的酸或酯化合物转变为相应的酰氯化物将是方便或必要的。这些转变可在存在合适的试剂(例如草酰氯,

氯化亚砷, 等), 任选存在合适的溶剂(例如二氯甲烷、THF, 甲苯或苯)及合适的催化剂(例如 DMF)的条件下, 生成各自的酰氯。技术人员将意识到当式 XXIII 的化合物性质为液体时, 其在该反应中可作为溶剂及反应物。完成该步的另一个方法为, 对于式 I 化合物, 其中 X^1 或 X^2 表示 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$, 包括将式 I 化合物, 其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)OR^{9a}$ 及 R^{9a} 不为 H(例如乙基), 在例如三甲基铝, 例如在惰性氛围下及存在合适的溶剂(例如二氯甲烷)的条件下与式 XXIII 的化合物反应。

式 II 的化合物的制备可通过:

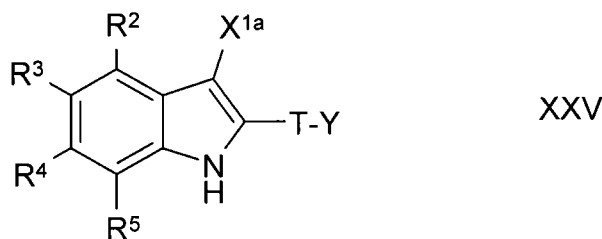
(a) 将式 XXIV 的化合物,



其中 L^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 , T 及 Y 如前定义, 在如如上定义方法(ii)所述的类似反应条件下与如前定义的式 V 的化合物反应;

(bi) 对于式 II 的化合物, 其中 X^1 表示 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$, $-C(O)N(H)CN$ 或 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$, 将其中 X^1 表示 H 的式 II 的化合物(或其保护的衍生物), 或其中 L^1 基团已活化(例如如前定义)的式 XXIV 的化合物(或其保护的衍生物), 与如上定义的式 VA 的化合物反应, 例如采用如上定义制备式 I 化合物(如上定义方法(ia))的条件;

(bii) 对于式 II 的化合物, 其中 Q 表示 C_{2-8} 杂亚烷基(任选被一或多个选自 G^1 的取代基取代), 其中间断亚烷基链的包含杂原子的基团为 $-N(R^{20})-$ 及 X^1 如前定义或 Q 表示 C_{1-8} 亚烷基(任选被一或多个选自 G^1 的取代基取代)及 X^1 为被 X^2 取代的含氮的杂环烷基, 该基团与 Q 通过基团内的氮原子相连接, 将式 XXV 的化合物,

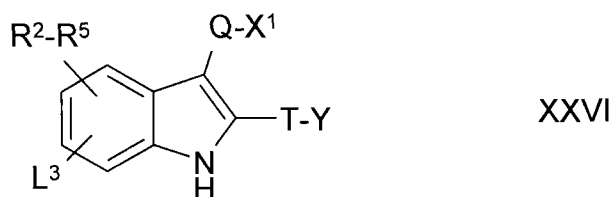


其中 X^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , T 及 Y 如前定义, 在如上定义的式 VII 的化合物存在下还原胺化;

(c) 对于式 II 的化合物, 其中 Q 表示任选被取代的 C_{2-8} 亚烯基或 C_{2-8} 杂亚烯基(其中不饱和键位于咪唑环的 α 及 β 碳原子之间), 将相应的式 XXIV 的化合物, 其中 L^1 表示卤素(例如碘)与式 VIIIA 的化合物反应或其中 X^{1a} 表示 CHO 的式 XXV 的化合物, 与式 VIIIB 的化合物或如上定义的式 VIIC 的化合物反应, 例如采用如上定义制备式 I 化合物(方法(iv))类似的条件;

(d) 对于式 II 的化合物, 其中 Q 表示任选被取代的饱和的 C_{2-8} 亚烷基、饱和的亚环烷基、饱和的 C_{2-8} 杂亚烷基、饱和的杂亚环烷基、 C_{2-8} 亚烯基、亚环烯基、 C_{2-8} 杂亚烯基或杂亚环烯基, 在本领域技术人员已知的条件下还原(例如氢化)相应的式 II 的化合物, 其中 Q 表示任选被取代的 C_{2-8} 亚烯基、亚环烯基、 C_{2-8} 杂亚烯基、杂亚环烯基、 C_{2-8} 亚炔基、亚环炔基、 C_{2-8} 杂亚炔基或杂亚环炔基(合适时);

(e) 对于式 II 的化合物, 其中 D 表示单键、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 C_{2-8} 亚烷基或 $-S(O)_2-$, 将式 XXVI 的化合物,



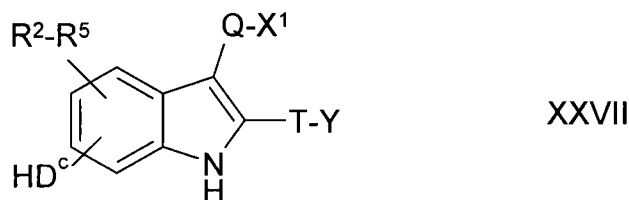
其中 Q、 X^1 、 L^3 、 R^2-R^5 , T 及 Y 如前定义, 与如前定义的式 X 的化合物反应, 例如采用如上定义制备式 I 化合物(方法(vi))类似的反应条件;

(f) 对于式 II 的化合物, 其中 D 表示 $-S-$ 、 $-O-$ 或其中三键邻近 E 的 C_{2-4} 亚炔基, 将如上定义的式 XXVI 的化合物, 其中 L^3 表示如前定义的 L^2 (例如 $-B(OH)_2$), 与如前定义的式 XI 的化合物反应, 例如采用如上定义制备式 I 化合物(方法(vii))类似的反应条件;

(g) 对于其中 D 表示 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 的式 II 的化合物, 氧化相应的式

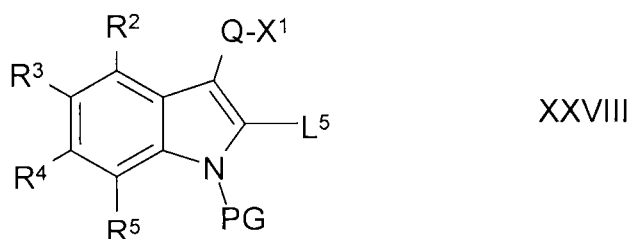
II 的化合物, 其中 D 表示-S-;

(h) 对于其中 D 表示-O-或-S-的式 II 的化合物, 将式 XXVII 的化合物,



其中 D^c、Q、X¹、R²-R⁵、T 及 Y 如如上定义, 与如前定义的式 XIII 的化合物反应, 例如采用如上定义制备式 I 化合物(方法(ii))类似的反应条件;

(i) 对于式 II 的化合物, 其中 T 及 Y 如如上定义, 条件是当 Y 表示 -C(O)OR^{9a}、-S(O)₃R^{9e}、-P(O)(OR^{9f})₂、-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}、-P(O)(N(R¹⁰ⁱ)R⁹ⁱ)₂、-B(OR^{9y})₂ 或 -S(O)₂N(R^{10z})R^{9z}、R^{9a}、R^{9e} 至 R⁹ⁱ、R^{9y}、R^{9z}、R^{10h}、R¹⁰ⁱ 及 R^{10z} 不为 H, 将式 XXVIII 的化合物,



其中 PG 表示合适的保护基团, 如-S(O)₂Ph、-C(O)O⁻、-C(O)OtBu 或 -C(O)N(Et)₂及 L⁵、Q、X¹、R²、R³、R⁴ 及 R⁵ 如如上定义, 与如前定义的式 XV 的化合物反应, 例如采用如上定义制备方法(x)类似的偶联条件, 然后在标准条件下将所得的化合物脱保护;

(j) 对于式 II 的化合物, 其中 T 表示单键, Y 表示-C(O)OR^{9a} 及 R^{9a} 表示 H, 将式 XXVIII 的化合物, 其中 L⁵ 表示碱金属或-Mg-卤化物, 与二氧化碳反应, 然后酸化, 例如采用如上定义制备式 I 化合物(方法(xi))的反应条件;

(k) 对于式 II 的化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示-C(O)OR^{9a}, 将相应的式 XXVIII 的化合物, 其中 L⁵ 为本领域技术人员已知的合适离去基团(如磺酸酯基团(例如三氟磺酸酯)或优选卤素(例如溴或碘)基团), 在如前定义的式 XVA 的化合物或水及那些如前定义的合适的催化剂系统存在条件下与 CO(或提供合适的 CO 来源的试剂)反应;

(l) 对于式 II 的化合物, 其中 T 表示单键, Y 表示-B(OR^{9y})₂ 及 R^{9y} 表示 H,

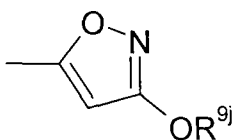
将如前定义的式 XXVIII 的化合物与硼酸或其保护的衍生物(例如双(频哪醇合)二硼或硼酸三乙基酯)反应,然后在标准条件下将所得的化合物脱保护;

(m) 对于式 II 的化合物,其中 T 表示单键及 Y 表示 $-S(O)_3R^{9e}$,将如前定义的式 XXVIII 的化合物:

(A)对于其中 R^{9e} 表示 H 的这些化合物,与 SO_3 (或提供合适 SO_3 来源,如 SO_3 *吡啶或 SO_3 * Et_3N 复合物)或与 SO_2 反应,然后以 *N*-氯代琥珀酰亚胺处理,再水解;

(B)对于其中 R^{9e} 不表示 H 的这些化合物,与氯磺酸反应后再与后述式 XX 的化合物反应,其中 R^{9za} 表示 R^{9e} ,均采用如上定义制备式 I 化合物(方法(xiv))的标准条件;

(n) 对于式 II 的化合物,其中 T 表示单键及 Y 表示



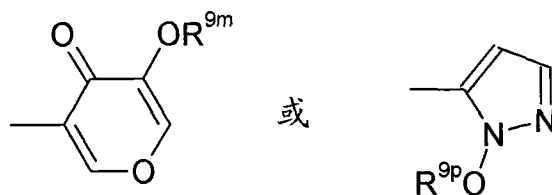
其中 R^{9j} 表示氢,将相应的式 II 的化合物,其中 T 表示 C_2 亚烷基,其与呋喃环连接的碳原子被 Z^1 取代,其中 Z^1 表示 $=O$ 及 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$,其中 R^{9a} 表示 C_{1-6} 烷基,与羟胺或其酸加成盐反应,例如采用如上定义制备式 I 化合物(方法(xv))的类似反应条件;

(o) 对于式 II 的化合物,其中 T 表示单键及 Y 表示

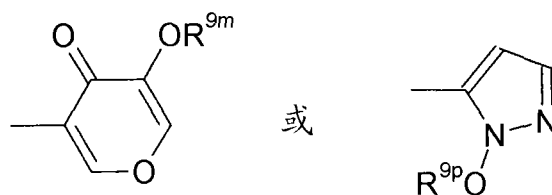


其中 R^{9k} 及 R^{9r} 在各种情况下表示氢,将相应的式 II 的化合物,其中 T 表示为 G^1 取代的 C_1 亚烷基,其中 G^1 表示 $-A^1-R^{12a}$, A^1 表示 $-C(O)A^2-$, A^2 表示单键及 R^{12a} 表示 H 及 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$,其中 R^{9a} 分别表示甲基或乙基,与羟胺或其酸加成盐反应,例如采用如上定义制备式 I 化合物(方法(xvi))的类似反应条件;

(p) 对于式 II 的化合物,其中 T 表示单键及 Y 表示

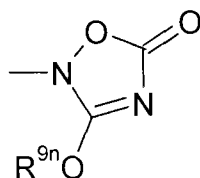


其中 R^{9m} 及 R^{9p} 在各种情况下表示氢, 将相应的式 II 的化合物, 其中 T 表示单键, Y 表示 $-B(OR^{9y})_2$ 及 R^{9y} 表示 H, 与式 XV 的化合物反应, 其中 T 表示单键, Y^a 表示

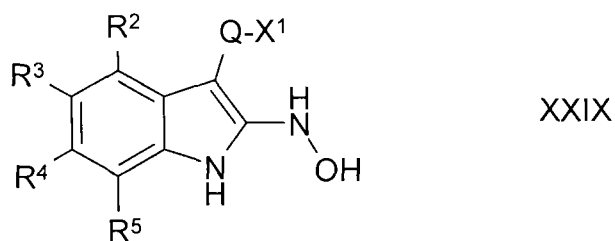


其中 R^{9m} 及 R^{9p} 在各种情况下表示氢及 L^6 优选表示例如卤素, 分别如 Br 或 I 或各化合物的保护衍生物(例如 OH 被诸如苄基保护), 例如采用如上定义制备式 I 化合物(方法(xvii))的类似反应条件;

(q) 对于式 II 的化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示

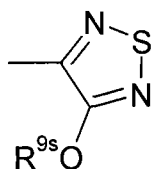


其中 R^{9n} 表示氢, 将式 XXIX 的化合物,



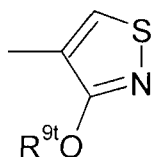
其中 Q、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如如上定义, 与乙氧羰基异氰酸酯反应, 例如采用如上定义制备式 I 化合物(方法(xviii))的类似反应条件;

(r) 对于式 II 的化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示

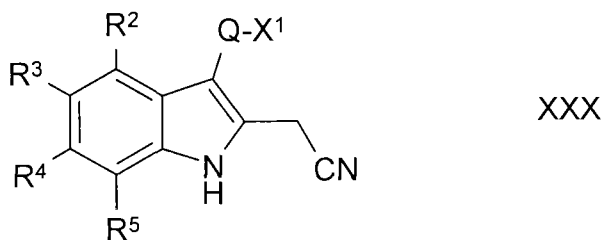


其中 R^{9s} 表示氢，将相应的式 II 的化合物，其中 T 表示单键及 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 表示 H，与例如三甲基氯硅烷(等)反应，然后将所得中间体与 N_4S_4 反应，例如采用如上定义制备式 I 化合物(方法(xix))的类似反应条件；

(s)对于式 II 的化合物，其中 T 表示单键及 Y 表示

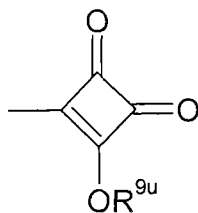


其中 R^{9t} 表示氢，将式 XXX 的化合物，



其中 Q、 X^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如如上定义，在合适的溶剂(例如四氢呋喃)存在下与 NaH 及 CS_2 反应，在存在例如过氧化氢的条件下氧化所得中间体，最后在存在强酸如 HCl 的情况下加热所得中间体，例如采用如上定义制备式 I 化合物(方法(xx))的类似反应条件；

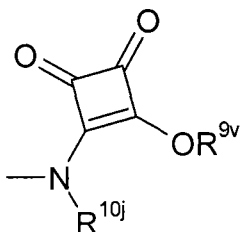
(t)对于式 II 的化合物，其中 T 表示单键及 Y 表示



其中 R^{9u} 表示氢，将相应的式 II 的化合物，其中 T 表示 C_1 亚烷基，Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 及 R^{9a} 表示 H，或优选其活化的衍生物(例如酰氯化物)，与 1,1,2,2-四乙氧基亚烷基反应，例如采用如上定义制备式 I 化合物(方法(xxi))

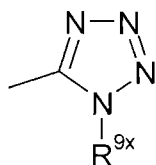
的类似反应条件;

(u) 对于式 II 的化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示

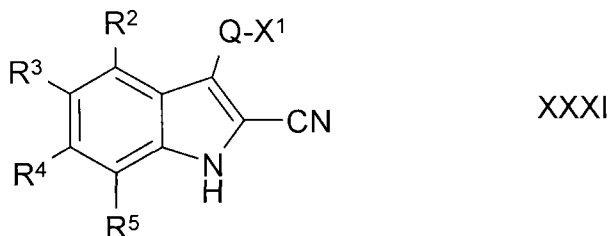


其中 R^{9v} 及 R^{10j} 独立地表示氢, 将如前定义的式 XXIX 的化合物与 3,4-二甲氧基环丁烯基-1,2-二酮反应, 例如采用如上定义制备式 I 化合物(方法 (xxii))的类似反应条件;

(v) 对于式 II 的化合物, 其中 T 表示单键及 Y 表示



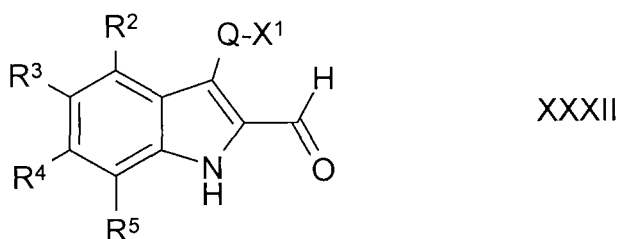
其中 R^{9x} 表示氢, 将式 XXXI 的化合物,



XXXI

其中 Q、 X^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如如上定义, 在标准条件下与 NaN_3 反应;

(w) 对于式 II 的化合物, 其中 T 表示任选被取代的 C_{2-8} 亚烷基或 C_{2-8} 杂亚烷基(其中不饱和键位于咪唑环的 α 及 β 碳原子之间), 将相应的式 XXXII 的化合物,



XXXII

其中 Q 、 X^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如如上定义，在标准的 Wittig 反应条件与如前定义的式 XIXA 的化合物反应；

(x) 对于式 II 的化合物，其中 T 表示任选被取代的饱和的 C_{2-8} 亚烷基、饱和的亚环烷基、饱和的 C_{2-8} 杂亚烷基、饱和的杂亚环烷基、 C_{2-8} 亚烯基、亚环烯基、 C_{2-8} 杂亚烯基或杂亚环烯基，还原(例如氢化)相应的式 II 的化合物，其中 T 表示任选被取代的 C_{2-8} 亚烯基、亚环烯基、 C_{2-8} 杂亚烯基、杂亚环烯基、 C_{2-8} 亚炔基、环亚炔基、 C_{2-8} 杂亚炔基或杂环亚炔基(合适时)；

(y) 对于式 II 的化合物，其中 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 或 $-B(OR^{9y})_2$ ，其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 及 R^{9y} 表示 H，水解相应的式 II 的化合物，其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 或 R^{9y} (合适时)不表示 H 或对于式 II 的化合物，其中 Y 表示 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 或 $-S(O)_3R^{9e}$ ，其中 R^{9f} 及 R^{9e} 表示 H，相应的式 II 的化合物，其中 Y 表示 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 或 $-S(O)_2N(R^{10z})R^{9z}$ (合适时)；

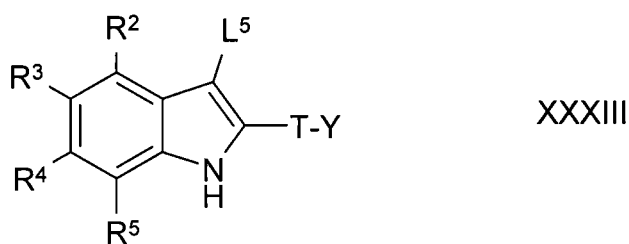
(z) 对于式 II 的化合物，其中 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 或 $-B(OR^{9y})_2$ 及 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} (即那些 R^9 基团与氧原子连接的)不表示 H；

(A)酯化相应的式 II 的化合物，其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} 表示 H；
或

(B)酯交换相应的式 II 的化合物，其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} 不表示 H(且不表示将要制备的式 I 化合物中相应的 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及 R^{9y} 基团)，在式 XX 合适的醇存在在标准条件下，

(aa) 对于式 II 的化合物，其中 T 表示 G^1 取代的 C_1 亚烷基，其中 G^1 表示 $-A^1-R^{12a}$ ， A^1 表示 $-C(O)A^2-$ ， A^2 表示单键及 R^{12a} 表示 H 及 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$ ，其中 R^{9a} 不为 H，将相应的式 II 的化合物，其中 T 表示 C_1 亚烷基未被取代，在存在合适的碱的条件下与 C_{1-6} 烷基甲酸酯反应；或

(ab) 对于式 II 的化合物，其中 Q 及 X^1 如如上定义，条件是当 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ 、 $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 、 $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 、 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ 或 $-B(OR^{9y})_2$ 、 R^{9a} 至 R^{9i} 、 R^{9y} 、 R^{10b} 、 R^{10d} 、 R^{10h} 及 R^{10i} 不为 H，将式 XXXIII 的化合物，



其中 L^5 、T、Y、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如前定义，与如前定义的式 XXII 的化合物或其保护的衍生物反应，例如采用如上定义制备式 I 化合物(方法(ii))的类似反应条件，然后(必要时)在标准条件下脱保护；

(ac) 对于式 II 的化合物，其中 Q 表示单键， X^1 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 及 R^{9a} 表示 H，将式 XXXIII 的化合物，其中 L^5 表示碱金属或 $-Mg$ -卤化物与二氧化碳反应，然后酸化；

(ad) 对于式 II 的化合物，其中 Q 表示单键及 X^1 表示 $-C(O)OR^{9a}$ 或 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$ ，将相应的式 XXXIII 的化合物，其中 L^5 为合适的离去基团，与如前定义的式 XVA 或 XXIII 的化合物中存在的 CO 反应，例如采用如上定义方法(xxxi)中所述的条件；

(ae) 对于式 II 的化合物，其中 Q 表示单键， X^1 表示 $-B(OR^{9y})_2$ 及 R^{9y} 表示 H，将如前定义的式 XXXIII 的化合物与硼酸或其保护的衍生物(例如双(频哪醇合)二硼或硼酸三乙基酯)反应，例如采用如上定义方法(xxxii)中所述的条件，然后(必要时)在标准条件下脱保护；

(af) 对于式 II 的化合物，其中 Q 表示单键及 X^1 表示 $-S(O)_3R^{9e}$ ，将如前定义的式 XXXIII 的化合物：

(A)对于其中 R^{9e} 表示 H 的这些化合物，与 SO_3 (或提供合适的 SO_3 来源，如 SO_3 *吡啶或 SO_3 * Et_3N 复合物)或与 SO_2 反应，然后以 *N*-氯代琥珀酰亚胺处理，再水解；

(B)对于其中 R^{9e} 不表示 H 的这些化合物，与氯磺酸反应后再与后述式 XX 的化合物反应，其中 R^{9za} 表示 R^{9e} ，

均采用如上定义制备式 I 化合物所述的标准条件(如上定义方法 xxxiii)；

(ag) 对于式 II 的化合物，其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)OR^{9a}$ 、 $-S(O)_3R^{9e}$ 、 $-P(O)(OR^{9f})_2$ 或 $-B(OR^{9y})_2$ ，其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 及 R^{9y} 表示 H，水解相应的式 II 的化合物，其中 R^{9a} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 或 R^{9y} (合适时)不表示 H 或对于式 II 的化合物，其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)OR^{9a}$ 或 $-P(O)(OR^{9f})_2$ ，其中 R^{9a}

及 R^{9f} 表示 H, 相应的式 II 的化合物, 其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$, $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 或 $-P(O)(N(R^{10i})R^{9i})_2$ (合适时);

(ah) 对于式 II 的化合物, 其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)OR^{9a}$, $-S(O)_3R^{9e}$, $-P(O)(OR^{9f})_2$, $-P(O)(OR^{9g})N(R^{10h})R^{9h}$ 或 $-B(OR^{9y})_2$ 及 R^{9a} , R^{9e} , R^{9f} , R^{9g} 及 R^{9y} (即那些 R9 基团与氧原子连接的)不表示 H;

(A)酯化相应的式 II 的化合物, 其中 R^{9a} , R^{9e} , R^{9f} , R^{9g} 及 R^{9y} 表示 H;
或

(B)酯交换相应的式 II 的化合物, 其中 R^{9a} , R^{9e} , R^{9f} , R^{9g} 及 R^{9y} 不表示 H(且不表示将要制备的式 II 的化合物中相应的 R^{9a} , R^{9e} , R^{9f} , R^{9g} 及 R^{9y} 基团),

在合适的如前定义的式 XX 醇存在在标准条件下;

(ai) 对于式 II 的化合物, 其中 Q 表示以 G^1 取代的 C_1 亚烷基, 其中 G^1 表示 $-A^1-R^{12a}$, A^1 表示 $-C(O)A^2-$, A^2 表示单键及 R^{12a} 表示 H 及 X^1 表示 $-C(O)OR^{9a}$, 其中 R^{9a} 不为 H, 将相应的式 II 的化合物, 其中 Q 表示的 C_1 亚烷基未被取代, 在合适的碱存在下与 C_{1-6} 烷基甲酸酯反应;

(aj) 对于式 II 的化合物, 其中 X^1 或 X^2 (合适时)表示 $-C(O)N(R^{10b})R^{9b}$, $-C(O)N(H)C(=NR^{9c})N(R^{10d})R^{9d}$, $-C(O)N(H)CN$ 或 $-C(O)N(H)S(O)_2R^{11}$ 将相应的式 II 的化合物, 其中 X^1 表示 $-C(O)OR^{9a}$, 与如前定义的式 XXIII 的化合物反应。

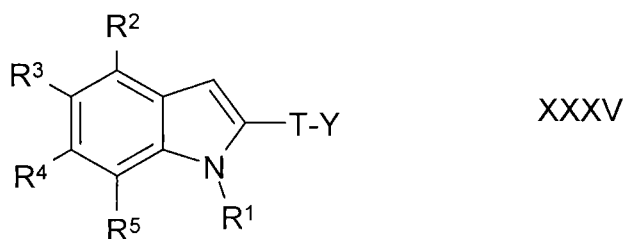
式 IV 的化合物可以如下制备:

(a) 将如前定义的式 XXIV 的化合物与式 XXXIV 的化合物反应,



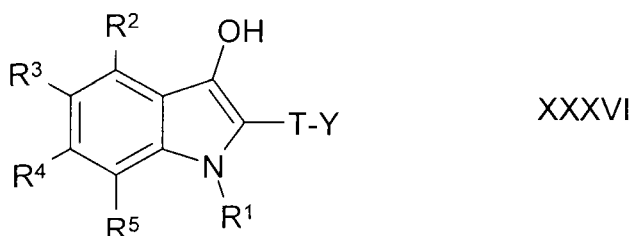
其中 R^1 及 L^2 如如上定义, 或与如前定义的式 III 的化合物反应, 例如采用如上定义制备式 I 化合物类似的反应条件(分别为方法(ii)及(i));

(b) 对于式 IV 的化合物, 其中 L^1 表示卤素, 将式 XXXV 的化合物,



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、T 及 Y 如如上定义，与已知提供卤原子的试剂或试剂的混和物反应。例如，对于溴原子，可采用 *N*-溴代琥珀酰亚胺，溴或 1,2-二溴四氯乙烷，对于碘原子，可采用碘、二碘乙烷、二碘四氯乙烷或 NaI 或 KI 与 *N*-氯代琥珀酰亚胺，对于氯原子，可采用 *N*-氯代琥珀酰亚胺及对于氟原子，可采用 1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷双(四-氟硼酸盐)、1-氟吡啶三氟乙酸酯、二氟化氙、 CF_3OF 或高氯酸氟。该反应可在合适的溶剂(例如丙酮，苯或二噁烷)技术人员已知的条件下进行；或

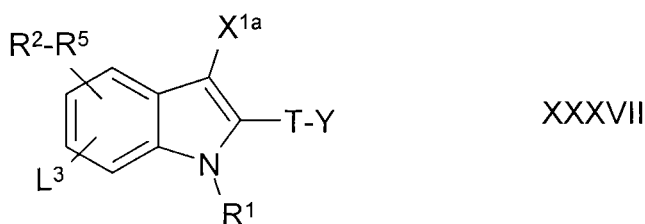
(c) 对于式 IV 的化合物，其中 L^1 表示磺酸酯基团，将式 XXXVI 的化合物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、T 及 Y 如如上定义，在本领域技术人员已知的条件下与合适的试剂反应将羟基转变为磺酸酯基(例如苯磺酰氯、甲磺酰氯，三氟乙酐等)。

式 VI 的化合物可如下制备：

(a) 对于式 VI 的化合物，其中 D 表示单键、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 C_{2-4} 亚烷基或 $-S(O)_2-$ ，将式 XXXVII 的化合物，



其中 X^{1a} 、 L^3 、 R^1 、 R^2-R^5 、T 及 Y 如如上定义(L^3 特别是可表示卤素，如溴)，与如前定义的式 X 的化合物(其中 L^4 特别是可表示 $-B(OH_2)$)反应，例如采用如上定义制备式 I 化合物类似的反应条件(分别为方法(vi))；

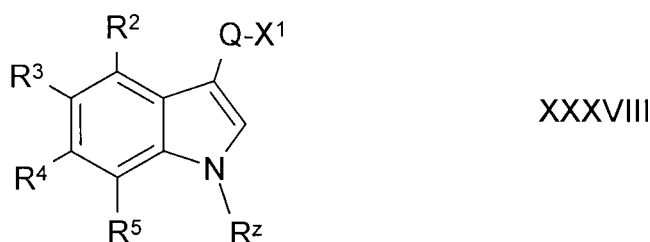
(b) 将如前定义的式 XXV 的化合物与如前定义的式 III 的化合物反应，例如采用如上定义制备式 I 化合物类似的反应条件(如上定义方法(i))；或

(c) 对于式 VI 的化合物, 其中 X^{1a} 表示 -CHO, 将如前定义的相应的式 XXXV 的化合物与 DMF 以及, 例如, 草酰氯, 光气或 $P(O)Cl_3$ 等合适的溶剂系统(例如 DMF 或二氯甲烷)的混合物反应。

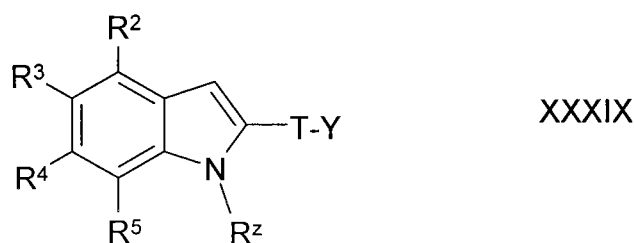
式 IX 的化合物的制备可通过将如前定义的式 XXVI 的化合物与如前定义的式 III 的化合物反应, 例如采用如上定义制备式 I 化合物类似的反应条件(如上定义方法(i))。

式 IX 的化合物, 其中 L^3 表示 L^2 , 的制备可通过将其中 L^3 表示 L^1 的式 IX 的化合物, 与合适的试剂反应将 L^1 基团转变为 L^2 基团。该转变可按照本领域技术人员已知的方法进行, 例如, 式 IX 的化合物, 其中 L^3 为 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基, 其制备可通过将试剂双(频哪醇合)二硼与其中 L^3 表示 L^1 的式 IX 的化合物反应, 例如采用如上定义制备式 I 化合物类似的反应条件(如上定义方法(ii))。

式 XIV、XXI、XXVIII 及 XXXIII 的化合物, 其中 L^5 表示合适的碱金属如锂, 其制备可通过在式 XIV 或 XXVIII 的化合物情况下, 将式 XXXVIII 的化合物,



或者, 在式 XXI 或 XXXIII 的化合物的情况下, 将式 XXXIX 的化合物,



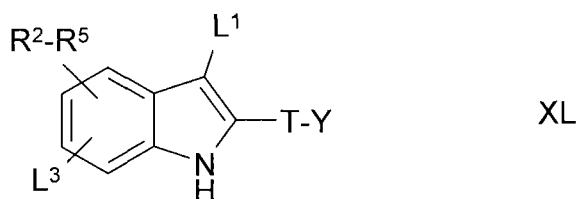
其中, 在这两种情况下, R^Z 表示 R^1 (在式 XIV 及 XXI 的化合物的情况下) 或 PG (在式 XXVIII 及 XXXIII 的化合物的情况下) 及 PG、Q、 X^1 、T、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如前定义, 在标准条件下与合适的碱, 如二异丙基胺基锂或 BuLi 反应。式 XIV、XXI、XXVIII 及 XXXIII 的化合物, 其中 L^5 表示另一个基团(如基于锌的离去基团或卤素), 根据本领域技术人员已知的合

适的交换反应。例如，其中 L^5 表示-Mg-卤化物的式 XIV、XXI，XXVIII 及 XXXIII 的化合物，可通过其中 L^5 表示卤素的相应的式 XIV、XXI，XXVIII 或 XXXIII(合适时)的化合物制备，例如采用那些如上定义方法步骤(vi)的条件。式 XIV、XXI，XXVIII 及 XXXIII 的化合物，其中 L^5 表示的基团如基于锌的离去基团，卤素或硼酸，其制备可通过将相应的式 XIV、XXI，XXVIII 或 XXXIII 的化合物，其中 L^5 表示碱金属，与合适的试剂反应引入相关基团，例如通过金属交换反应(例如 Zn 金属交换)，与合适的试剂反应引入卤素(例如，如上定义制备式 IV 的化合物(方法步骤(b))的试剂，为引入硼酸基团，与例如硼酸或其保护的衍生物(例如双(频哪醇合)二硼或硼酸三乙基酯)反应。所有的反应可随后在标准条件下(必要时)脱保护；

式 XVII 及 XXX，XIX 及 XXXII 的化合物，其制备可通过分别还原相应的式 I 或式 II 的化合物，其中 T 表示单键及 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$ ，为相应的伯醇(例如使用 $LiAlH_4$)，然后将所得相关中间体在制备式 XVII 或 XXX 的化合物时，与 $SOCl_2$ ， $MeSOCl_2$ 或溴反应，然后以合适的氰离子源(例如 NaCN 或 KCN)处理，或在制备式 XIX 或 XXXII 的化合物时，以合适的氧化剂氧化，如以 MnO_2 氧化为醛，反应条件均为本领域技术人员已知。对于后者，技术人员将意识到可以采用合适的试剂直接将酯基还原为醛基(例如 DIBAL)。

式 XVIII 及 XXXI 的化合物，其制备可通过分别转变相应的式 I 或式 II 的化合物，其中 T 表示单键及 Y 表示 $-C(O)OR^{9a}$ ，为相应的伯酰胺(例如当 R^{9a} 为 H，与 $SOCl_2$ ，然后再与氨反应，或当 R^{9a} 不为 H，与氨反应)，然后以合适的脱水剂，如 $POCl_3$ 将所得中间体脱水，所有反应条件均为本领域技术人员已知。

式 XXIV 的化合物可以标准技术制备。例如式 XXIV 的化合物，其中 D 表示单键、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^7)(R^8)-$ 、 C_{2-4} 亚烷基或 $-S(O)_2-$ ，其制备可通过与式 XL 的化合物反应，

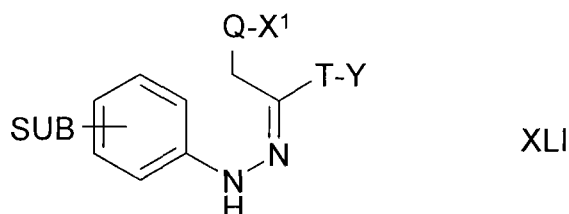


其中 L^1 、 L^3 、 R^2 - R^5T 及 Y 如如上定义, 与如前定义的式 X 的化合物反应, 例如采用如上定义制备式 I 化合物类似的反应条件(如上定义方法(vi));

式 III、V、VA、VII、VIII A、VIII B、VIII C、X、XI、XII、XIII、XV、XVA、XVI、XIX A、XX、XXII、XXIII、XXV、XXVI、XXVII、XXIX、XXXIV、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX 及 XL 的化合物是可以商业获得的, 在文献中已知, 或者可以通过类似于这里所述的方法得到, 或者通过常规的合成过程得到, 依照标准技术, 从可获得的起始原料用合适的试剂和反应条件得到。在这方面, 技术人员可以具体地参考 B. M. Trost 和 I. Fleming 的“Comprehensive Organic Synthesis”, Pergamon Press, 1991.

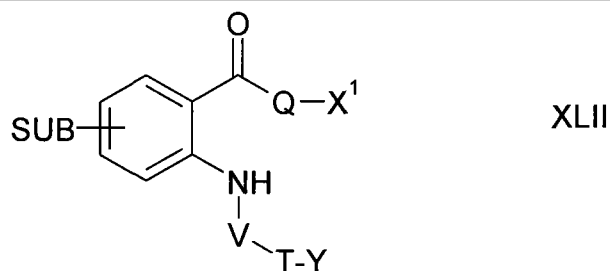
式 II、IV、VI、IX、XII、XIV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XXI、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX、XXXI、XXXII、XXXIII、XXXV、XXXVI、XXXVII、XXXVIII、XXXIX 及 XL 的吲哚也可以参考标准的杂环化学教科书(例如 J. A. Joule, K. Mills 和 G. F. Smith 的“Heterocyclic Chemistry”第 3 版, Chapman & Hall 出版或 A. R. Katritzky, C. W. Rees 和 E. F. V. Scriven 的“Comprehensive Heterocyclic Chemistry II”, Pergamon Press, 1996)和/或根据下面的一般方法制备。

例如, 式 II, XXVI 及 XXVII 化合物的可通过反应式 XLI 的化合物制备,



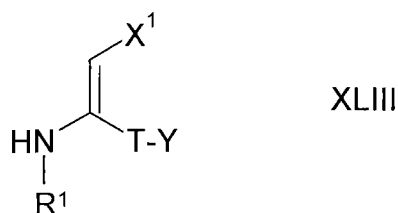
其中 SUB 表示形成的相关化合物(在该情况下, 分别为式 II, XXVI 或 XXVII 的化合物)上的取代模式及 Q, X^1 , T 及 Y 如如上定义, 可采用本领域技术人员已知的标准的费希尔吲哚合成条件。

或者, 式 II 及 XXVI 的化合物可通过反应式 XLII 的化合物制备,



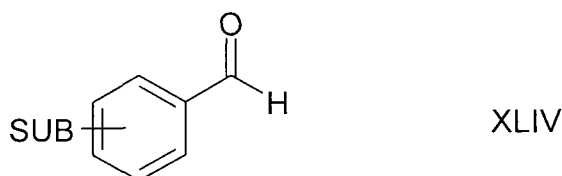
其中 V 表示 -C(O)- 或 -CH₂- 及 Q、SUB、X¹、T 及 Y 如如上定义。当 V 表示 -C(O)-, 分子内环合可以技术人员已知的条件, 例如, 在室温极性非质子溶剂(如 THF)下以还原剂, 如 TiCl₃/C₈K, TiCl₄/Zn 或 SmI₂ 诱导。当 V 表示 -CH₂-, 反应可以在碱存在下以技术人员已知的分子内环合条件进行。

式 XXVII 的化合物, 其中 D^c 表示 O 及 -OH 基团在 5-位(即 R³), R², R⁴ 及 R⁵ 均表示 H 及 Q 表示单键, 可以 Nenitzescu 吲哚合成的方法制备, 将式 XLIII 的化合物,

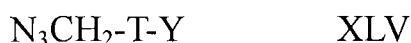


或其互变异构体, 其中 X¹ 如如上定义及优选 -C(O)OR^{9a} 及 T、Y、R¹ 及 R^{9a} 如如上定义, 与苯醌在本领域技术人员已知的条件下反应。

式 XXXIX 的化合物的制备可通过将式 XLIV 的化合物,



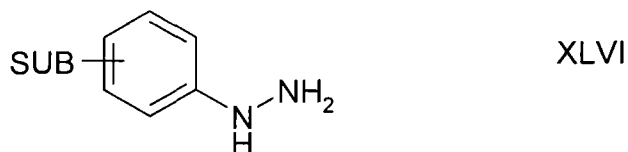
其中 SUB 如如上定义, 与式 XLV 的化合物反应,



其中 T 如如上定义, 优选单键或任选被取代的亚芳基或杂亚芳基及 Y 如如上定义以及, 当 T 表示单键, 优选表示 -C(O)OR^{9a}, 其中 R^{9a} 优选不表示氢, 在本领域技术人员已知的条件下反应(即诱导缩合反应的条件, 然后通过热力学诱导的环合), 然后保护 1(N)-位。

式 XLI 的化合物的制备可通过:

(a) 将式 XLVI 的化合物,

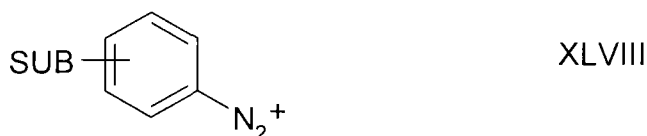


其中 SUB 如如上定义, 与式 XLVII 的化合物反应,

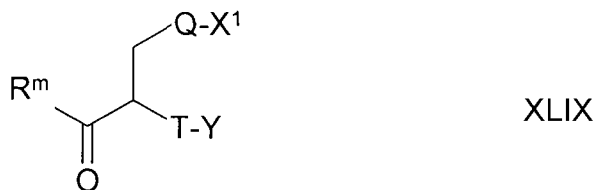


其中 Q, X¹, T 及 Y 如如上定义, 在本领域技术人员已知的条件下缩合;

(b) 将式 XLVIII 的化合物,

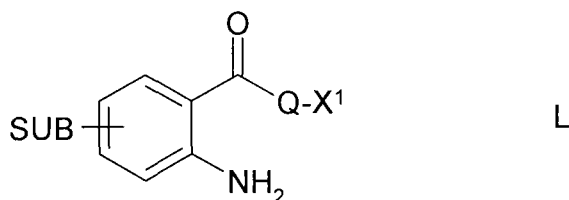


其中 SUB 如如上定义, 与式 XLIX 的化合物反应,



其中 R^m表示 OH, O-C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷基及 Q、X¹、T 及 Y 如如上定义, 例如本领域技术人员已知的 Japp-Klingemann 条件。

式 XLII 的化合物的制备可通过将化合物 L,



其中 SUB, Q 及 X¹ 如如上定义, 与式 LI 的化合物反应,

Y-T-V-CI LI

其中 T, Y 及 V 如如上定义, 采用标准的偶联条件。

式 XLIII、XLIV、XLV、XLVI、XLVII、XLVIII、XLIX、L 及 LI 的化合物可以商业获得, 在文献中已知, 或者可以通过类似于这里所述的方法得到, 或者通过常规的合成过程得到, 依照标准技术, 从可获得的起始原料用合适的试剂和反应条件得到。在这方面, 技术人员可以具体地参考 B. M. Trost 和 I. Fleming 的“Comprehensive Organic Synthesis”, Pergamon Press, 1991.

在上述的步骤之后或在步骤中, 通过本领域技术人员已知的方法, 可以在本发明的最终化合物和相关的中间体中的取代基 X^1 、T、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 Q 修饰一次或多次。上述方法的例子包括取代、还原、氧化、烷基化、水解、酯化和醚化。这些前体基团可以在反应顺序的任何时间被转化为不同的基团, 或转化为在式 I 中定义的基团。例如, 当 $-C(O)OR^{9a}$ 及 R^{9a} 开始不代表氢时(因此提供了酯官能团), 本领域的普通技术人员将意识到在合成的任何阶段(例如最后步骤), 相关的取代基可以被水解来形成羧酸官能团(其中 R^{9a} 可以是氢)。在这方面, 本领域的普通技术人员也可以参考 A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn 和 C. W. Rees 的“Comprehensive Organic Functional Group Transformations”, Pergamon Press, 1995.

可以用常规的技术将本发明的化合物从它们的反应混合物中分离出来。

本领域技术人员将意识到, 在上述的和下面所描述的方法中, 中间体化合物的官能团可能需要利用保护基团保护。

可以在上述方案中的反应之前或之后进行官能团的保护和脱保护。

可以根据本领域技术人员已知的技术和如下所述除去保护基团。例如, 可以用标准的脱保护技术将这里所述的被保护的化合物/中间体化学地转化为未被保护的化合物。

所涉及的化学的类型可以决定保护基团的需要和类型以及完成该合成的顺序。

保护基团的使用在 J W F McOmie 著的“Protective groups in Organic Chemistry”, Plenum Press(1973)和 T. W. Greene & P. G. M. Wutz 的“Protective Groups in Organic Synthesis”, 第 3 版, Wiley-Interscience(1999)中被充分地描述。

医学和药学用途

本发明的化合物表现为药物。根据本发明的另一个方面，提供了的用作药物的如这里所定义的本发明的化合物。

尽管本发明的化合物可以具有这样的药理学的活性，一些药学上可接受的(例如“保护的”)本发明的化合物的衍生物可以存在或可以制备成为不具有上述活性的形式，但可以被肠胃外地或口服地给药并且之后在体内被代谢形成本发明的化合物。上述化合物(可以具有一些药理学的活性，倘若其活性比代谢形成的“活性”化合物的活性低一些)，因此可以被描述为本发明的化合物的“前药”。

利用术语“本发明化合物的前药”，我们包括那些化合物，在口服或肠胃外给药之后在预定的时间内(例如约1小时)以实验可检测的量形成本发明化合物的化合物。本发明化合物的所有前药包括在本发明内。

另外，本发明的一些化合物(包括但不限于式 I 化合物，其中 R^{9a} 不是氢)可以不具有或具有很小的所述的药理学活性，但被肠胃外地或口服地给药后在体内被代谢来形成具有所述药理学活性的本发明化合物(包括但不限于相应的式 I 化合物，其中 R^{9a} 代表氢)。上述化合物(也包括可能具有一些药理学活性的化合物，但其活性比代谢形成的“活性”化合物的活性低一些)也可以被描述为“前药”。

于是，本发明的化合物由于具有药理学活性，和/或在口服或肠胃外给药之后在体内代谢形成具有药理学活性的化合物，因此是有用的。

本发明的化合物是特别有用的，这是因为它们可以抑制一些 MAPEG 家族成员的活性。

本发明的化合物是特别有用的，这是因为它们可以抑制(例如选择性地)前列腺素 E 合酶的活性(并且具体地是微粒体前列腺素 E 合酶-1(mPGES-1))，即它们抑制 mPGES-1 或 mPGES-1 酶形成一部分的复合物的作用，和/或可以引起 mPGES-1 的调节作用，例如可以如在下面所述的测试中所显示的。因此本发明的化合物可以用于治疗其中抑制 PGES 并且具体地抑制 mPGES-1 是必须的那些病症。

本发明的化合物可以抑制白三亚烷基 C_4 (LTC₄)的活性，例如可以如为例如 Eur. J. Biochem., 208, 725-734(1992)中所描述的测试中所显示的，并且

因此可以用于治疗其中抑制 LTC₄ 是必须的那些病症。本发明的化合物还可以抑制 5-脂氧合酶-激活蛋白(FLAP)的活性,例如可以在测试例如 Mol. Pharmacol., 41, 873-879(1992)中所描述的测试中所显示的。

因此预料本发明的化合物可以用于治疗炎症。

术语“炎症”可以被本领域技术人员理解为包括任何病症,其特征限于局部的或全身的保护性反应,其可以由身体外伤、感染、慢性疾病,例如前面提及的那些,和/或对外部刺激的化学和/或生理反应(例如作为变态反应的一部分)引起。可以通过例如发热、肿胀、疼痛、发红、血管扩张和/或血流加快、白血球细胞入侵受感染的区域、功能丧失和/或与炎症病症有关的任何其他已知的症状来控制用来破坏、稀释或隔离有害的药物和受伤组织的任何上述反应。

因此术语“炎症”可以被理解为包括本质上的任何炎症性疾病、紊乱或病症、任何与炎症成分有关的状况,和/或任何特征在于以炎症为症状的病症,其尤其地包括急性的、慢性的、溃疡性的、特定的、过敏的和坏死的炎症,以及本领域技术人员已知的其他形式的炎症。因此为了本发明的目的,术语也包括炎症疼痛、一般性疼痛和/或发热。

相应地,本发明的化合物可以用于治疗哮喘、慢性梗阻性肺病、肺纤维化、炎症肠病、过敏性肠综合征、炎症痛、发烧、偏头痛、头痛、下腰痛、纤维肌痛、肌筋膜疾病、病毒性感染(例如流行性感冒、普通感冒、带状疱疹、丙型肝炎和 AIDS)、细菌感染、真菌感染、痛经、烧伤、外科或牙科治疗、恶性肿瘤(例如乳腺癌、结肠癌和前列腺癌)、高前列腺素 E 综合征、经典的巴特综合征、动脉硬化症、痛风、关节炎、骨关节炎、少年关节炎、类风湿性关节炎、风湿热、强直性脊柱炎、何杰金氏病、系统性红斑狼疮、脉管炎、胰腺炎、肾炎、粘液囊炎、结膜炎、虹膜炎、巩膜炎、眼色素层炎、伤口愈合、皮炎、湿疹、牛皮癣、中风、糖尿病、神经变性疾病例如阿耳茨海默氏病和多发性硬化,自身免疫疾病、变应性紊乱、鼻炎、溃疡、心血管疾病、肉瘤病和任何其他具有炎症成分的疾病。

本发明的化合物还可以具有与炎症机理无关的作用,例如减少患者的骨损失。在这方面可以提及的病症包括骨质疏松症、骨关节炎、佩吉特病和/或牙周疾病。因此本发明的化合物也可以用于增加患者的骨矿物密度,并且减少骨折发病率和/或治疗。

本发明的化合物可以用于上述病症的治疗和预防性治疗。

根据本发明的另一个方面，提供了一种治疗疾病的方法，所述的疾病涉及和/或可以通过抑制 LTC₄、FLAP 和/或，优选地抑制 PGES(例如 mPGES-1)来控制；和/或提供了一种治疗疾病的方法，其中抑制 MAPEG 家族成员活性，如 PGES(并且具体地是 mPGES-1)、LTC₄ 和/或 FLAP 是需要的和/或必须的(例如炎症)，该方法包括向患有上述疾病或易患有上述疾病的患者给予治疗有效量的如上定义的本发明的化合物。

“患者”包括哺乳动物(包括人类)患者。

术语“有效量”是指给予了被治疗的患者治疗效果的化合物的量。该量可以是客观的(即利用一些测试或标志物可测量的)或主观的(即患者给出效果的表示或感觉至效果)。

通常地，本发明的化合物可以以药学上可接受的剂型口服地、静脉内地、皮下地、口腔地、直肠地、经皮地、经鼻地、气管地、支气管地、舌下地、通过任何其他的肠胃外途径或吸入给药。

本发明的化合物可以单独地给药，但优选地通过已知的药物制剂给药，该药物制剂包括片剂、胶囊或口服给药的酏剂、直肠给药的栓剂、无菌溶液或肠胃外或肌肉给药的悬浮液等。

可以根据标准的和/或可接受的制药操作制备上述制剂。

根据本发明的另一个方面，这里提供了一种药物制剂，其包括如上面所定义的本发明的化合物，与药学上可接受的辅料、稀释剂或载体混合。

本发明的化合物也可以与其他用于治疗炎症的治疗剂(例如 NSAID 和昔布)混合。

根据本发明的另一个方面，提供了一种组合产品(combination product)，其包括：

(A)如上定义的本发明化合物；和

(B)另一种用于治疗炎症的治疗剂，

其中每种组分(A)和(B)与药学上可接受的辅料、稀释剂或载体混合成剂。

上述组合产品提供了本发明的化合物与其他药物联合给药，并且因此可以以分别的制剂呈现，其中至少一种上述制剂含有本发明的化合物，并且至少一种包括其他的药物，或者可以以组合制剂出现(即配制)(即以包括本

发明的化合物和其他药物的单一制剂出现)。

于是,还提供了:

(1)一种药物制剂,其包括如前面所定义的本发明的化合物,另一种用于治疗炎症的治疗剂以及药学上可接受的辅料、稀释剂或载体混合;和

(2)包括含有以下组分的部分的试剂盒:

(a)药物制剂,其包括如前面所定义的本发明的化合物,与药学上可接受的辅料、稀释剂或载体混合;和

(b)药物制剂,其包括另一种用于治疗炎症的治疗剂,它们与药学上可接受的辅料、稀释剂或载体混合,

其中以适合相互组合给药的形式提供每种组分(a)和(b)。

本发明的化合物可以以不同的剂量给药。口服、经肺和局部给药的剂量可以为约 0.01mg/kg 体重每日(mg/kg/天)至约 100mg/kg/天,优选地为约 0.01 至约 10mg/kg/天,并且更优选地为约 0.1 至约 5.0mg/kg/天。对于例如口服给药,该组合物一般地含有约 0.01mg 至约 500mg 的活性组分,并且优选地含有约 1mg 至约 100mg 的活性组分。对于静脉内给药,最优选的剂量为约 0.001 至约 10mg/kg/小时以恒定的速度输液。有利地,化合物可以以每日单独一次的剂量给药,或者总的每日剂量可以分成每日 2、3 或 4 次的剂量给药。

在任何一种情况中,医生或本领域的普通技术人员能够确定最适合患者个体的实际剂量,其可能根据给药的途径、要治疗的病症的类型和严重程度以及要被治疗的患者的人种、年龄、体重、性别、肾功能、肝功能和反应而改变。上述的剂量是平均情况的示范;当然也可能在个别情况中为更高或更低的剂量范围,并且这些剂量范围在本发明内。

本发明的化合物可以具有以下优点:它们是 MAPEG 家族,例如前列腺素 E 合酶(PGES)的有效的抑制剂并且优选地是选择性的,并且具体地是微粒体前列腺素 E 合酶-1(mPGES-1)的抑制剂。本发明的化合物可以减少特定的花生四烯酸代谢物 PGE₂ 的形成而不会减少由 COX 产生的其他花生四烯酸代谢物的形成,并且因此可以不会产生上述的相关的副作用。

本发明的化合物还可以具有以下优点:它们比现有技术中已知的化合物更有效、毒性更小、作用时间更长、更有效、产生更少的副作用、更容易吸收、和/或具有更好的药物动力学性质(例如更高的口服生物利用率和/或更

低的清出率)和/或具有其他有用的药理学的、物理或化学特性,不管是否用于上面的适应症或其他的。

生物学测试

在该测试中, mPGES-1 催化底物 PGH₂ 转化为 PGE₂ 的反应。mPGES-1 在 E. coli 中表达, 并且将膜部分溶解在 20mM 的 pH 8.0 NaPi-缓冲液中, 并且在 -80℃ 保存。在该测试中, 将 mPGES-1 溶解在具有 2.5mM 谷胱甘肽的 0.1M 的 pH 7.35 的 KPi-缓冲液中。该终止溶液含有 H₂O/MeCN(7/3), 含有 FeCl₂(25mM)和 HCl(0.15M)。在室温下在 96-孔板中进行该测试。用反相 HPLC(安装了 3.9X¹50mm C18 柱的 Waters 2795)分析 PGE₂ 的量。流动相由含有 TFA (0.056%)的 H₂O/MeCN(7/3)组成, 并且用 Waters 2487 UV-检测器在 195nm 测量吸收。

将下面的物质按顺序地加入至每个孔中:

1. 在含有谷胱甘肽的 100μL 的 mPGES-1 在 KPi-缓冲液中的溶液。总蛋白浓度: 0.02mg/mL。
2. 1μL 抑制剂的 DMSO 溶液。将该板在室温下培养 25 分钟。
3. 4μL 的 0.25mM PGH₂ 溶液。将该板在室温下培养 60 秒。
4. 100μL 终止溶液。

用 HPLC 分析每个 180μL 的试样。

实施例

通过下面的实施例说明本发明, 其中使用下面的缩写:

cy	环己基
dba	二亚苄基丙酮
DIBAL	二异丁基氢化铝
DMAP	4,4-二甲基氨基吡啶
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
DPEphos	双-(2-二苯基膦基苯基)醚
EtOAc	乙酸乙酯
HPLC	高压液相色谱

MeCN	乙腈
MS	质谱
NMR	核磁共振
Rt	室温
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -四甲基乙二胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
Xantphos	9,9-二甲基-4,5-二(二苯基膦基)-口占吨

在下面所述的合成中所列举的起始原料和化学试剂是可以从例如 Sigma-Aldrich Fine Chemicals 商业获得的。

实施例 1

2-羧甲基-1-(4-二乙基氨基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸

(a) 3-(4-二乙基氨基苯基氨基)-戊-2-烯二酸二乙基酯

将 *N,N*-二乙基-1,4-苯二胺(7.1g, 42.8mmol)、1,3-丙酮二羧酸二乙基酯(7.8mL, 42.8mmol)、催化量的 *p*-甲苯磺酸及 CHCl_3 (50mL)的混合物回流加热 6 小时, 以 Dean-Starktrap 除去水。将混合物浓缩, 所得小标题化合物无需进一步纯化直接用于下一步。

(b) 1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吡啶-3-羧酸乙基酯

将 3-(4-二乙基氨基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯(11.9g, 34.2mmol, 见上述步骤(a)), 1,4-苯醌(4.62g, 42.8mmol)及无水 MeCN(70mL)的混合物在 70°C 搅拌 2 天, 4°C 搅拌 1 天。收集固体并以 MeCN 重结晶。产率 4.5g(30%)。

(c) 1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯

将 1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吡啶-3-羧酸乙基酯(200mg, 0.46mmol, 见上述步骤(b)), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (83mg, 0.46mmol)、4-三氟甲基苯硼酸(129mg, 0.68mmol)、吡啶(55 μL , 0.68mmol)、 Et_3N (94 μL , 0.68mmol)、4Å 分子筛及无水 CH_2Cl_2 (10mL)的混合物在室温搅拌 2 天, 过

滤，浓缩及色谱纯化得小标题化合物。产率 150mg，56%。

(d) 2-羧甲基-1-(4-二乙基氨基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

将 1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.26mmol, 见上述步骤(c)), NaOH(水溶液, 2M, 2mL) 及二氧六环(2mL)的混合物在 120℃ 搅拌 6 小时, 冷却并以 HCl(水溶液, 1M) 酸化至 pH 4, 以 EtOAc 萃取。合并的萃取物以水及盐水洗涤、干燥 (Na₂SO₄)、浓缩及色谱纯化得灰色粉状目标化合物。产率 90mg(66%), mp 234-236℃。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.09-1.29(m, 6H); 3.23-3.61(m, 4H); 3.85(s, 1H); 6.81(d, *J*=8.3Hz, 2H); 6.95(dd, *J*=8.8 及 2.1Hz, 1H); 7.02-7.27(m, 5H); 7.69(d, *J*=8.3Hz, 2H); 7.80(d, 1H)。

实施例 2

2-羧甲基-1-(4-氯苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 3-(4-氯苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(a)的方法自 4-氯苯胺制备。

(b) 1-(4-氯苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 3-(4-氯氨基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯(42.8mmol, 见上述实施例 2 步骤(a))制备, 产率 2.8g(16%)。

(c) 1-(4-氯苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 1-(4-氯苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯(185mg, 0.46mmol, 见上述步骤(b)实施例 2) 及 4-三氟甲基苯硼酸(129mg, 0.68mmol)制备, 产率 145mg(58%)。

(d) 2-羧甲基-1-(4-氯苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)-1H-吲哚-3-羧酸

将 1-(4-氯苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(140mg, 0.25mmol, 见上述步骤(c)实施例 2), NaOH(水溶液, 2M, 2mL)

及二氧六环(2mL)的混合物在 120℃加热 4.5 小时, 冷却, 以 H₂O 稀释, 以 HCl 酸化至 pH 2(水溶液, 1M)并以 EtOAc 萃取。合并的萃取物以盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)及浓缩。残留物以 CH₂Cl₂(2mL)处理得白色固体状目标化合物, 以 CH₂Cl₂/EtOH(9: 1)重结晶。产率 45mg(37%), mp 274-276℃。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.01(s, 2H); 6.96-7.22(m, 4H); 7.51(d, J=8.2Hz, 2H); 7.63-7.88(m, 5H); 12.3-13.0(br s, 2H)。

实施例 3

2-羧甲基-1-苯基-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 3-苯基氨基戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(a)的方法自苯胺制备。

(b) 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-苯基吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 3-苯基氨基戊-2-烯二酸二乙基酯(30mmol, 见上述实施例 3)步骤(a)制备, 产率 0.92g(8%)。

(c) 2-乙氧羰基甲基-1-苯基-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-苯基吲哚-3-羧酸乙基酯(170mg, 0.46mmol, 见上述步骤(b)实施例 3)及 4-三氟甲基苯基硼酸(129mg, 0.68mmol)制备, 产率 150mg(64%)。

(d) 2-羧甲基-1-苯基-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-苯基-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(130mg, 0.25mmol, 见上述步骤(c)实施例 3)制备。化合物自 CH₂Cl₂/EtOH (9: 1)重结晶纯化, 产率 45mg(39%), mp 255-257℃。

mp 200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.99(s, 2H); 6.97-7.07 (m, 2H); 7.11 (d, J=8.3Hz, 2H); 7.41-7.52(m, 2H); 7.59-7.75(m, 5H); 7.79(d, J=1.7Hz, 1H); 12.45-12.6(br s, 2H)。

实施例 4

2-羧甲基-1-(4-甲氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 3-(4-甲氧基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(a)的方法自对甲氧基苯胺制备。

(b) 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-甲氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 3-(4-甲氧基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯(3.00g, 9.8mmol, 见上述实施例 4)步骤(a)制备, 产率 1.55g(41%)。

(c) 1-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-甲氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(176mg, 0.46mmol, 见上述实施例 4)步骤(b))及 4-三氟甲基苯基硼酸(129mg, 0.68mmol)制备, 产率 140mg(56%)。

(d) 2-羧甲基-1-(4-甲氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 1-(4-甲氧基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(125mg, 0.23mmol, 见上述实施例 4 步骤(c))制备, 产率 72mg(64%), mp 248-250°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.86(s, 3H); 3.97(s, 2H); 6.95-7.06(m, 2H); 7.10(d, $J=8.5\text{Hz}$; 2H); 7.14-7.25(m, 2H); 7.38 (d, $J=8.7\text{Hz}$; 2H); 7.69(d, $J=8.5\text{Hz}$; 2H); 7.77(d, 1H); 12.3-12.7(br s, 2H)。

实施例 5

2-羧甲基-1-(3-甲氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 3-(3-甲氧基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(a)的方法自间甲氧基苯胺制备。

(b) 2-乙氧羰基甲基-1-(3-甲氧基苯基)-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 3-(3-甲氧基-苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯(30mmol, 见上述实施例 5 步骤(a))制备, 产率 875mg(8%)。

(c) 2-乙氧羰基甲基-1-(3-甲氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(3-甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(183mg, 0.46mmol, 见上述实施例 5 步骤(b))及 4-三氟甲基苯基硼酸(129mg, 0.68mmol)制备, 产率 170mg(68%)。

(d) 2-羧甲基-1-(3-甲氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(3-甲氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯(125mg, 0.23mmol, 见上述实施例 5 步骤(c))制备。产率 80mg(53%), mp 237-239°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.81(s, 3H); 3.90-4.03(m, 2H); 5.76(s, 1H); 6.96-7.24(m, 7H); 7.56(t, $J=8.2\text{Hz}$; 1H); 7.70(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H); 7.78(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H); 12.3-13.0(br s, 1H)。

实施例 6

1-(苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-2-羧甲基-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸

(a) 3-(苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(a)的方法自苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基胺制备。

(b) 1-苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 3-(苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯(30mmol, 见上述实施例 6 步骤(a))制备, 产率 2.36g(19%)。

(c) 1-(苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲基苯氧基)-吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 1-(苯并[1,3]二氧杂环戊二

烯-5-基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯(189mg, 0.46mmol, 见上述实施例 6 步骤(b))及 4-三氟甲基苯基硼酸(129mg, 0.68mmol))制备, 产率 175mg, 68%。

(d) 1-(苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-2-羧甲基-5-(4-三氟甲基苯氧基)-吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 1-(苯并[1,3]二氧杂环戊二烯-5-基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(170mg, 0.3mmol, 见上述实施例 6 步骤(c))制备, 产率 132mg(88%)。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 4.00(s, 2H); 6.19(s, 2H); 6.92(dd, $J=8.2$ 及 1.9Hz, 1H); 6.97-7.06(m, 2H); 7.06-7.19(m, 4H); 7.64-7.74(m, 2H); 7.76(d, $J=2.0$ Hz, 1H); 12.40-12.6(br s, 2H)。

实施例 7

2-羧甲基-1-(4-羧甲基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 3-(4-乙氧羰基甲基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(a)的方法自 4-氨基苯基乙酸乙酯(3.00g, 16.7mmol)制备。

(b) 2-羧甲基-1-(4-羧甲基苯基)-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 3-(4-乙氧羰基甲基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯(16.7mmol, 见上述实施例 7 步骤(a))制备, 产率 540mg(5.4%)。

(c) 2-羧甲基-1-(4-羧甲基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-羧甲基-1-(4-羧甲基-苯基)-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯(235mg, 0.5mmol, 见上述步骤(b)实施例 7)及 4-三氟甲基苯基硼酸(143mg, 0.75mmol))制备, 产率 122mg, 41%。

(d) 2-羧甲基-1-(4-羧甲基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 1 步骤(d)的方法自 2-羧甲基-1-(4-羧甲基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯(120mg, 0.2mmol, 见上述步骤(c)实施例 7))制备, 产率 105mg(98%)。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6), δ : 3.75(s, 2H); 4.00(s, 2H); 6.88-7.27(m, 4H); 7.29-7.88(m, 7H); 12.2-12.9(br s, 3H)。

实施例 8

2-羧甲基-1-(3-氯苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸

(a) 3-(3-氯苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(a)的方法自 3-氯苯胺制备。

(b) 1-(3-氯苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 3-(3-氯苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯(30mmol, 见上述实施例 8 步骤(a))制备, 产率 425mg(3.5%)。

(c) 1-(3-氯苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 1-(3-氯苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吡啶-3-羧酸乙基酯(141mg, 0.35mmol, 见上述实施例 8 步骤(b))及 4-三氟甲基苯基硼酸(100mg, 0.53mmol)制备, 产率 120mg(63%)。

(d) 2-羧甲基-1-(3-氯苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 1 步骤(d)的方法自 1-(3-氯苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯(115mg, 0.21mmol, 见上述实施例 8 步骤(c))。产率 78mg(68%)制备, mp 236-238°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 4.02(s, 2H); 7.03(dd, $J=8.8, 2.1\text{Hz}$, 1H); 7.07-7.18(m, 3H); 7.43-7.54(m, 1H); 7.59-7.74(m, 5H); 7.78(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H); 12.2-13.0(br s, 2H)。

实施例 9

2-羧甲基-1-(4-三氟甲氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸

(a) 3-(4-三氟甲氧基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(a)的方法自 4-三氟甲氧基苯胺制备。

(b) 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 3-(4-三氟甲氧基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯(8.90g, 24.6mmol)制备, 产率 3.1g(31%)。

(c) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-三氟甲氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(158mg, 0.35mmol, 见上述实施例 9 步骤(b))及 4-三氟甲基苯基硼酸制备, 产率 135mg(65%)。

(d) 2-羧甲基-1-(4-三氟甲氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(4-三氟甲氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯(130mg, 0.22mmol, 见上述实施例 9 步骤(c))制备。产率 85mg(60%), mp 257-259°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 4.04(s, 2H); 7.03(dd, $J=8.9$ 及 2.1Hz, 1H); 7.07-7.17(m, 3H); 7.53-7.75(m, 6H); 7.79(d, $J=2.1$ Hz; 1H); 12.4-12.75(br s, 2H)。

实施例 10

2-羧甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸

(a) 3-(4-异丙基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(a)的方法自对异丙基苯胺制备。

(b) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-羟基吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 3-(4-异丙基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯(30mmol, 见上述实施例 10 步骤(a))制备, 产率 3.6g(29%)。

(c) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)-吡啶-3-羧

酸乙基酯

小标题化合物根据实施例1步骤(c)的方法自2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯(143mg, 0.35mmol, 见上述实施例10步骤(b))及4-三氟甲基苯基硼酸(100mg, 0.53mmol)制备, 产率 110mg(57%)。

(d) 2-羧甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例2步骤(d)的方法自2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(110mg, 0.19mmol, 见上述实施例10步骤(c))制备。产率 78mg(82%), mp 250-252°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.29(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H); 3.04(七重峰, $J=7.0\text{Hz}$, 1H); 3.97(s, 2H); 7.00(dd, $J=8.9$ 及 2.0Hz , 1H); 7.04-7.17(m, 3H); 7.32-7.43(m, 2H); 7.47-7.59(m, 2H); 7.64-7.75 (m, 2H); 7.78(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H); 12.3-12.7(br s, 2H)。

实施例 11

2-羧甲基-1-(2-甲氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 3-(2-甲氧基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例1步骤(a)的方法自邻甲氧基苯胺制备。

(b) 2-乙氧羰基甲基-1-(2-甲氧基苯基)-5-羟基-吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例1步骤(b)的方法自3-(2-甲氧基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯(30mmol, 见上述实施例11步骤(a))制备, 产率 1.4g(12%)。

(c) 2-乙氧羰基甲基-1-(2-甲氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例1步骤(c)的方法自2-乙氧羰基甲基-1-(2-甲氧基苯基)-5-羟基-吲哚-3-羧酸乙基酯(139mg, 0.35mmol, 见上述实施例11步骤(b))及4-三氟-甲基苯基硼酸(100mg, 0.53mmol)制备, 产率 120mg(63%)。

(d) 2-羧甲基-1-(2-甲氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例2步骤(d)的方法自2-乙氧羰基甲基-1-(2-甲氧基

苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(82mg, 0.23mmol, 见上述实施例 11 步骤(c))制备。产率 82mg(77%), mp 237-239°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.55(d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H); 3.73(s, 3H); 4.21(d, $J=17.2\text{Hz}$; 1H); 6.92(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H); 6.99(dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.1Hz, 1H); 7.07-7.16(m, 2H); 7.20(dd, $J=7.4\text{Hz}$, 1H); 7.30-7.40(m, 2H); 7.56-7.74(m, 3H); 7.76(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H) 12.3-12.7(br s, 2H)。

实施例 12

2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

(a) 3-(4-异丙氧基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(a)的方法自 4-异丙氧基苯胺制备。

(b) 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 3-(4-异丙氧基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯(30mmol, 见上述实施例 12 步骤(a))制备, 产率 3.8g(33%)。

(c) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(250mg, 0.59mmol 及 4-三氟甲基苯基硼酸(167mg, 0.88mmol))制备, 不经纯化用于下一步。

(d) 2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(265mg, 0.47mmol; 见上述步骤(c)), NaOH(水溶液, 2M, 2.5mL)及 EtOH(15mL))制备, 产率 176mg(70%), mp 158°C。

200 MHz ^1H NMR 谱: (DMSO- d_6) δ : 1.40(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H); 1.41(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 3.98(s, 2H); 4.46(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H); 4.64(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$,

1H); 6.90-7.11(m, 6H); 7.24-7.32(m, 2H); 7.51-7.61 (m, 2H); 7.77(dd, $J=2.1\text{Hz}$, 1H); 10.5-11.4(br s, 1H)。

实施例 13

2-羧甲基-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 3-(5-甲氧基吡啶-2-基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(a)的方法自 5-甲氧基吡啶-2-基胺制备。

(b) 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 2 步骤(b)的方法自 3-(5-甲氧基吡啶-2-基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯(30mmol, 见上述实施例 13 步骤(a))制备, 产率 560mg(5%)。

(c) 2-乙氧羰基甲基-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)吲哚-3-羧酸乙基酯(139mg, 0.35mmol, 见上述实施例 13 步骤(b))及 4-三氟甲基苯基硼酸(100mg, 0.53mmol)制备, 产率 110mg(58%)。

(d) 2-羧甲基-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(100mg, 0.18mmol, 见上述实施例 13 步骤(c))制备。产率 72mg(82%), mp 237-239°C。

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.96(s, 3H); 4.04(s, 2H); 7.02(dd, $J=8.9, 2.1\text{Hz}$, 1H); 7.06-7.17(m, 4H); 7.65-7.75(m, 2H); 7.78(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H); 7.82(dd, $J=8.9, 2.6\text{Hz}$, 1H); 8.29(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); 12.3-12.8(br s, 2H)。

实施例 14

2-羧甲基-1-(9-乙基吡啶-3-基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 3-(9-乙基吡唑-3-基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(a)的方法自 3-氨基-9-乙基吡唑制备。

(b) 2-乙氧羰基甲基-1-(9-乙基吡唑-3-基)-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 3-(9-乙基吡唑-3-基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯制备, 产率 1.52g(16%)。

(c) 2-乙氧羰基甲基-1-(9-乙基吡唑-3-基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(9-乙基吡唑-3-基)-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯(170mg, 0.35mmol, 见上述实施例 14 步骤(b))及 4-三氟甲基苯基硼酸(100mg, 0.53mmol)制备, 产率 130mg(60%)。

(d) 2-羧甲基-1-(9-乙基吡唑-3-基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(9-乙基吡唑-3-基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)-吲哚-3-羧酸乙基酯(130mg, 0.21mmol, 见上述实施例 14 步骤(c))制备, 产率 82mg(68%, mp 243-245°C)。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.40(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); 3.89- 4.15(m, 2H); 4.46-4.64(m, 2H); 6.98(dd, $J=8.9$, 2.1Hz, 1H); 7.04- 7.18(m, 3H); 7.19-7.34(m, 1H); 7.39-7.61(m, 2H); 7.63-7.77 (m, 3H); 7.78-7.99(m, 2H); 8.20(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H); 8.30(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H); 12.3-13.0(br s, 2H)。

实施例 15

2-羧甲基-1-(4-吗啉-4-基-苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 3-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(a)的方法自 4-吗啉代苯胺制备。

(b) 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-吗啉-4-基-苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 3-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯(7.24g, 20mmol, 见上述实施例 15 步骤(a))制备, 产率 4.50g(50%)。

(c) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-吗啉-4-基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-吗啉-4-基-苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(158mg, 0.35mmol, 见上述实施例 15 步骤(b))及 4-三氟甲基苯基硼酸(100mg, 0.53mmol)制备, 产率 120mg(57%)。

(d) 2-羧甲基-1-(4-吗啉-4-基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(4-吗啉-4-基-苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(120mg, 0.2mmol, 见上述实施例 15 步骤(c))制备, 产率 72mg(67%), mp 257-259°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.18-3.30(m, 4H); 3.71-3.84(m, 4H); 3.97(s, 2H); 6.99(dd, $J=8.9$, 2.1Hz, 1H); 7.03-7.21(m, 5H); 7.22-7.34(m, 2H); 7.65-7.74(m, 2H); 7.76(d, $J=1.9$ Hz, 1H); 12.3-12.6(br s, 2H)。

实施例 16

2-羧甲基-1-(4-二甲基氨基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 3-(4-二甲基氨基苯基)戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(a)的方法自 *N,N*-二甲基-1,4-苯二胺制备。

(b) 1-(4-二甲基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 3-(4-二甲基氨基苯基)戊-2-烯二酸二乙基酯(30mmol, 见上述实施例 16 步骤(a))制备, 产率 1.21g(9.4%)。

(c) 1-(4-二甲基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 1-(4-二甲基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯(144mg, 0.35mmol, 见上述实施例 16 步骤(b))及 4-三氟-甲基苯基硼酸(100mg, 0.53mmol)制备, 产率

70mg(35%)。

(d) 2-羧甲基-1-(4-二甲基氨基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)-吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例2步骤(d)的方法自1-(4-二甲基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(70mg, 0.13mmol, 见上述实施例16步骤(c))制备, 产率 42mg(65%), mp 235-237°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.01(s, 6H); 3.95(s, 2H); 6.82-6.94(m, 2H); 6.98(dd, $J=8.8\text{Hz}$, 1H); 7.02-7.15(m, 3H); 7.16-7.26(m, 2H); 7.65-7.73(m, 2H); 7.76(d, 1H); 12.3-12.6(br s, 2H)。

实施例 17

2-羧甲基-1-(4-哌啶-4-基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)-吲哚-3-羧酸

(a) 3-(4-哌啶-4-基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例1步骤(a)的方法自4-哌啶子基苯胺制备。

(b) 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-哌啶-4-基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例1步骤(b)的方法自3-(4-哌啶-4-基-苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯(28.4mmol, 见上述实施例17步骤(a))制备, 产率 2.43g(15%)。

(c) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-哌啶-4-基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例1步骤(c)的方法自2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-哌啶-4-基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(203mg, 0.45mmol, 见上述实施例17步骤(b))及4-三氟甲基苯基硼酸制备, 产率 160mg(60%)。

(d) 2-羧甲基-1-(4-哌啶-4-基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例2步骤(d)的方法自2-乙氧羰基甲基-1-(4-哌啶-4-基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(160mg, 0.27mmol, 见上述实施例17步骤(c))制备, 产率 82mg(56%), mp 256-258°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.50-1.74(m, 6H); 3.18-3.38(m, 4H,

与 DMSO 信号重叠); 3.96(s, 2H); 6.99(dd, $J=8.9$ 及 2.1Hz , 1H); 7.03-7.17(m, 5H); 7.18-7.28(m, 2H); 7.65-7.74(m, 2H); 7.76(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H); 12.3-12.7(br s, 2H)。

实施例 18

2-羧甲基-5-(7-氯喹啉-4-基氧基)-1-(4-三氟甲氧基苯基)吲哚-3-羧酸

(a) 5-(7-氯喹啉-4-基氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯

将 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯 (100mg, 0.22mmol; 见上述步骤(b)实施例 9)、4,7-二氯喹啉(66mg, 0.33mmol)、 K_2CO_3 (60mg, 0.43mmol)及 DMF(2mL)的混合物在 $100\text{-}110^\circ\text{C}$ 搅拌 3 小时, 冷却, 以稀释 H_2O (20mL)并以 Et_2O (30mL)萃取。萃取物以 H_2O 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4 , 浓缩及色谱纯化得目标化合物。产率 48mg(36%)。

(b) 2-羧甲基-5-(7-氯喹啉-4-基氧基)-1-(4-三氟甲氧基苯基)吲哚-3-羧酸

将 5-(7-氯喹啉-4-基氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(40mg, 0.065mmol, 见上述步骤(a))、NaOH(50mg), 水(1mL)及 EtOH(1mL)的混合物回流加热 1 小时。真空除去 EtOH, 将混合物以 HCl(水溶液, 1M)酸化至 pH 4。将固体过滤得目标化合物。产率 33mg(91%)。

200 MHz ^1H -NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 4.08(s, 2H); 6.77(d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H); 7.21(s, 2H); 7.59-7.75(m, 4H); 7.83(dd, $J=1.7\text{Hz}$, 9.0Hz , 1H); 7.98(s, 1H); 8.22(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H); 8.53(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H); 8.82(d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H); 11.5-14.0(br s, 2H)。

实施例 19

1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基吡啶-2-基氧基)吲哚-2,3-二羧酸

(a) 5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)-吲哚-2,3-二羧酸二甲基酯

小标题化合物以 N-(4-异丙氧基苯基)氨基富马酸二甲基酯(1.57g, 5.40mmol), 对苯醌(0.60g, 5.6mmol)及 BF_3 醚复合物(0.83mL, 5.8mmol)制备, 见 GDR No.61800(1967)所述的方法, 产率 1.40g(71%)。

(b) 1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基吡啶-2-基氧基)吲哚-2,3-二羧酸二甲基酯

小标题化合物根据实施例 18 步骤(a)的方法自 5-羟基吲哚-1-(4-异丙氧基苯基)-2,3-二羧酸二甲基酯(104mg, 0.27mmol, 见上述(a))及 2-氯-5-三氟甲基吡啶(74mg, 0.41mmol)制备, 产率 100mg(70%)。

(c) 1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基吡啶-2-基氧基)吲哚-2,3-二羧酸

小标题化合物根据实施例 18 步骤(b)的方法自 1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基吡啶-2-基氧基)吲哚-2,3-二羧酸二甲基酯(90mg, 0.17mmol), 见上述实施例 19 步骤(a))制备, 产率 50mg(59%)。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.32(d, $J=5.9\text{Hz}$, 6H); 3.0-5.0(br s, 2H); 4.70(七重峰, $J=5.9\text{Hz}$, 1H); 7.02-7.17(m, 4H); 7.24(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H); 7.30-7.40(m, 2H); 7.92(s, 1H); 8.22(dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$, 1H); 8.54(s, 1H)。

实施例 20

1-(4-异丙氧基苯基)-5-(3-氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)吲哚-2,3-二羧酸

(a) 5-(3-氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-2,3-二羧酸二甲基酯

小标题化合物根据实施例 18 步骤(a)的方法自 5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)-吲哚-2,3-二羧酸二甲基酯(100mg, 0.26mmol, 见实施例 19 步骤(a))及 2-氯-3-氨基甲酰基吡啶(100mg, 0.63mmol)制备, 产率 70mg(54%)。

(b) 5-(3-氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-2,3-二羧酸

目标化合物根据实施例 18 步骤(b)的方法自 5-(3-氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-2,3-二羧酸二甲基酯(70mg, 0.14mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 49mg(74%), mp 236-238°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.32(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 3.0-4.5 (br s, 2H); 4.71(m, 1H); 7.05-7.15(m, 4H); 7.19(dd, $J=7.2, 5.1\text{Hz}$, 1H); 7.32-7.44(m, 2H); 7.78(d, 1H); 7.89(br s, 2H); 8.11-8.14 (m, 1H); 8.16(dd, $J=5.2, 1.8\text{Hz}$, 1H)。

实施例 21

2-羧甲基-5-(5-氯甲基吡啶-2-基氧基)-1-(4-三氟甲氧基-苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

a) 5-(5-氯甲基吡啶-2-基氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-三氟-甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

将 K_2CO_3 (138mg, 1.0mmol), 2-氯-5-氯甲基吡啶 (32mg, 0.2mmol) 及 18-冠-6 (5mg) 加入至 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯 (90mg, 0.2mmol, 见上述实施例 9 步骤(b)) 及 DMF (5mL) 的混合物中。将混合物在 70℃ 搅拌 48 小时, 冷却, 以 EtOAc 稀释, 以硅藻土过滤, 浓缩并以色谱纯化。产率 60mg (52%)。

b) 2-羧甲基-5-(5-氯甲基吡啶-2-基氧基)-1-(4-三氟甲氧基-苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

将 NaOH (17mg, 0.43mmol) 的水溶液 (5mL) 缓慢加入至 5-(5-氯甲基吡啶-2-基氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-羧酸乙基酯 (50mg, 0.086mmol, 见上述步骤(a)) EtOH (15mL) 溶液。将混合物在室温搅拌 48 小时, 加入 HCl(aq) 中和, 浓缩并以制备性 TLC 纯化。产率 35mg (74%), mp 168-170℃。

1H NMR 谱: (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.46(t, $J=7.1$ Hz, 3H); 3.96(s, 2H); 4.48(q, $J=7.1$ Hz, 2H); 5.15(s, 2H); 6.86-7.00(m, 2H); 7.36(d, $J=8.3$ Hz, 1H); 7.37-7.52(m, 5H); 7.65(d, 1H); 7.79(dd, $J=8.3$ Hz, 1H); 8.50(s, 1H)。

实施例 22

2-羧甲基-5-(5-氯甲基吡啶-2-基氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

a) 5-(5-氯甲基吡啶-2-基氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基-苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 21 步骤(a)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯 (106mg, 0.25mmol, 见上述实施例 12 步骤(b)) 及 2-氯-5-氯甲基吡啶 (41mg, 0.25mmol) 制备, 产率 90mg (66%)。

b) 2-羧甲基-5-(5-氯甲基吡啶-2-基氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯

目标化合物根据实施例 21 步骤(b)的方法自 5-(5-氯甲基吡啶-2-基氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(90mg, 0.16mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 61mg(71%), mp 153-155°C。

^1H NMR 谱: (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.40(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 1.45(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); 3.96(s, 2H); 4.46(q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H); 4.62(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 5.14(s, 2H); 6.88(dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$, 1H); 6.96(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H); 6.92-7.07(m, 2H); 7.20-7.30(m, 2H, 与 CHCl_3 信号重叠); 7.36(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H); 7.65(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H); 7.80(dd, $J=8.1, 1.9\text{Hz}$, 1H); 8.50(s, 1H); 9.8-11.4(br s, 1H)。

实施例 23

2-羧甲基-5-(5-氯甲基吡啶-2-基氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸

将 NaOH(400mg, 10mmol)的 H_2O 溶液(10mL)缓慢加入至 2-羧甲基-5-(5-氯甲基吡啶-2-基氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)-吲哚-3-羧酸乙基酯(40mg, 0.076mmol, 见上述实施例 22 步骤(b))的 EtOH 溶液(10mL)中。将混合物在 50°C 搅拌 48 小时, 以 $\text{HCl}(\text{aq})$ 中和, 浓缩并以色谱纯化。产率 26mg(69%), mp 167-169°C。

200 MHz ^1H NMR 谱($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.33(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 3.82(s, 2H); 4.71(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 5.19(s, 2H); 6.88(d, 2H); 7.06-7.17(m, 2H); 7.23-7.34(m, 2H); 7.55(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H); 7.70(s, 1H); 7.98(dd, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$, 1H); 8.55(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H); 12.2-13.8(br s, 2H)。

实施例 24

2-羧甲基-1-(4-三氟甲氧基苯基)-5-(5-三氟甲基-2-吡啶-基氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-三氟甲氧基苯基)-5-(5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 21 步骤(a)的方法自 1-(4-三氟甲氧基苯基)-2-

乙氧羰基甲基-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯(140mg, 0.31mmol, 见上述实施例 9 步骤(b))及 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(112mg, 0.62mmol)制备, 产率 87mg(47%)。

(b) 2-羧甲基-1-(4-三氟甲氧基苯基)-5-(5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)吲哚-3-羧酸

将 1-(4-三氟甲氧基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(80mg, 0.13mmol, 见上述步骤(a)), NaOH(水溶液, 1M, 1.1mL), EtOH(0.5mL)及 THF(0.5mL)的混合物在 100℃搅拌 9 小时, 冷却, 以 H₂O 稀释并以枸橼酸(水溶液, 1M)酸化至 pH 5。收集沉淀, 以 H₂O 及 Et₂O 洗涤得目标化合物, 30mg(42%), mp 203℃。

200 MHz ¹H-NMR 谱(DMSO-*d*₆) δ: 3.81(s, 2H); 6.95-7.11(m, 2H); 7.22(d, *J*=9.2Hz, 1H); 7.56-7.73(m, 4H); 7.82(d, *J*=2.1Hz, 1H); 8.21(dd, *J*=2.1Hz 及 8.7Hz, 1H); 8.50-8.58(m, 1H)。

实施例 25

2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)-吲哚-3-羧酸乙基酯

(a) 1-(4-异丙氧基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 21 步骤(a)的方法自 1-(4-异丙氧基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯(250mg, 0.59mmol)及 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(160mg, 0.88mmol)制备, 产率 269mg(80%)。

(b) 2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基-2-吡啶基-氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

将 1-(4-异丙氧基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(260mg, 0.46mmol, 见上述步骤(a)), NaOH(水溶液, 1M, 1.4mL)及 EtOH(2mL)的混合物在 50℃搅拌 2.5 小时, 冷却, 以 H₂O(4mL)稀释, 以 EtOAc 洗涤并以枸橼酸(水溶液, 1M)酸化至 pH 5 并以 EtOAc 萃取。有机层以盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 浓缩并以色谱纯化。产率 144mg(58%)。

200 MHz ^1H -NMR 谱(CDCl_3) δ : 1.40(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 1.42(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H); 3.99(s, 2H); 4.45(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H); 4.63(七重峰, $J=6.1\text{Hz}$, 1H); 6.94-7.13(m, 5H); 7.20-7.32(m, 2H); 7.83-7.93(m, 2H); 8.44(s, 1H)。

实施例 26

2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)吡啶-3-羧酸

目标化合物的制备通过将 2-羧甲基-1-(4-异丙氧基-苯基)-5-(5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯(140mg, 0.26mmol, 见上述实施例 25 步骤(b)), NaOH(aq.2M, 0.6mL)及 EtOH(1mL)于 90°C 加热 7 小时。产率 124mg(92%), mp 202°C 。

200 MHz ^1H -NMR 谱($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.33(d, $J=5.9\text{Hz}$, 6H); 3.98(s, 2H); 4.73(七重峰, $J=5.9\text{Hz}$, 1H); 7.02(s, 2H); 7.10-7.19(m, 2H); 7.22(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H); 7.29-7.40(m, 2H); 7.79(s, 1H); 8.20(dd, $J=8.8\text{Hz}$ 及 2.0Hz , 1H); 8.53(s, 1H); 12.50(s, 2H)。

实施例 27

2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)吡啶-3-羧酸

将 2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基-2-吡啶基氧基)吡啶-3-羧酸(85mg, 0.16mmol, 见实施例 26), EtOH(0.8mL)及 HCl(1M EtOH, 0.1mL)的混合物回流加热 20 分钟、浓缩、以水稀释, NaHCO_3 (水溶液, 饱和)中和并以 EtOAc 萃取。有机层以盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 浓缩及色谱纯化得目标化合物。产率 45mg(52%), mp 202°C 。

200 MHz ^1H -NMR 谱($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.19(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H); 1.40(d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H); 4.07(s, 2H); 4.11(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H); 4.62(七重峰, $J=6.1\text{Hz}$, 1H); 6.94-7.12(m, 5H); 7.21-7.32(m, 2H); 7.88(dd, $J=8.8\text{Hz}$ 及 2.4Hz , 1H); 8.01(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H); 8.45(d, 1H)。

实施例 28

2-羧甲基-5-(3-氰基-6-甲基-2-吡啶基氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

(a) 2-乙氧羰基甲基-5-(3-氰基-6-甲基-2-吡啶基氧基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 24 步骤(a)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(250mg, 0.59mmol, 见实施例 12 步骤(b))及 2-氯-6-甲基烟碱腈(nicotinonitrile)(135mg, 0.88mmol)制备, 产率 280mg(88%)。

(b) 2-羧甲基-5-(3-氰基-6-甲基-2-吡啶-基氧基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

将 2-乙氧羰基甲基-5-(3-氰基-6-甲基-2-吡啶-基氧基-1-(4-异丙氧基苯基)-吡啶-3-羧酸乙基酯(275mg, 0.51mmol, 见上述步骤(a)), 1M NaOH(水溶液, 1M, 1.52mL)及 EtOH(3mL)于 50℃加热 1 小时。将目标化合物如前分离。产率 203mg(77%), mp 179℃。

200 MHz ^1H -NMR 谱(DMSO- d_6) δ : 1.31(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); 1.33(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 2.31(s, 3H); 3.95(s, 2H); 4.30(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H); 4.73(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 7.04(d, 2H); 7.10-7.20(m, 3H); 7.30-7.40(m, 2H); 7.82(t, 1H); 8.27(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H); 12.2-13.2 (br s, 1H)。

实施例 29

2-羧甲基-5-(3-羧基-6-甲基-2-吡啶基-氧基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(3-甲氧基羰基-6-甲基-2-吡啶基氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 24 步骤(a)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)-吡啶-3-羧酸乙基酯(250mg, 0.59mmol, 见实施例 12 步骤(b))、 K_2CO_3 (244mg, 1.77mmol)、2-氯-6-甲基烟酸甲酯(163mg, 0.88mmol), 18-冠-6(16mg, 0.06mmol)及 DMF(2mL)制备, 将反应混合物在 90℃加热 4d 及后处理如前。产率 80mg(32%)。

(b) 2-羧甲基-5-(3-羧基-6-甲基-2-吡啶基-氧基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 3 自 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(3-

甲氧基羰基-6-甲基-2-吡啶基氧基吲哚-3-羧酸乙基酯(60mg, 0.10mmol, 见上述实施例 29 步骤(a))制备, 产率 20mg(40%), mp 179°C。

200 MHz ^1H -NMR 谱(DMSO- d_6) δ : 1.33(d, $J=5.9\text{Hz}$, 6H); 2.26(s, 3H); 3.87(s, 2H); 4.73(七重峰, $J=5.9\text{Hz}$, 1H); 6.90(dd, $J=8.9$, 2.1Hz, 1H); 6.97(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H); 7.04(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H); 7.10-7.19(m, 2H); 7.30-7.39(m, 2H); 7.71(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H); 8.12(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H); 12.3-13.5(br s, 3H)。

实施例 30

5-(3-氨基羰基-6-甲基-2-吡啶-基氧基-2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 24 步骤(b)的方法自(2-羧甲基-5-(3-氰基-6-甲基-2-吡啶基氧基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(184mg, 0.36mmol, 见上述实施例 28 步骤(b)), NaOH(水溶液, 2M, 0.9mL)及 EtOH(1.5mL))制备, 将混合物在 80°C 加热 4 小时, 目标化合物如前分离。产率 40mg(22%), mp 196°C。

200 MHz ^1H -NMR 谱(DMSO- d_6) δ : 1.34(d, $J=5.9\text{Hz}$, 6H); 2.24(s, 3H); 3.72(s, 2H); 4.73(七重峰, $J=5.9\text{Hz}$, 1H); 6.95(s, 2H); 7.094(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H); 7.09-7.20(m, 2H); 7.29-7.40(m, 2H); 7.66-7.80(m, 2H); 7.82(s, 1H); 8.10(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H)。

实施例 31

2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)-吲哚-3-羧酸乙基酯(212mg, 0.50mmol, 见上述实施例 12 步骤(b))及 4-三氟甲氧基苯基硼酸(154mg, 0.75mmol))制备, 产率 156mg(53%)。

(b) 2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸

将 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟-甲氧基苯氧基)吲哚

-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.26mmol, 见上述步骤(a)), NaOH(水溶液, 2M, 1.0mL)及二氧六环(0.5mL)的混合物回流加热 6 小时。将目标化合物根据实施例 1 步骤(d)分离。产率 87mg(63%), mp 210°C。

200 MHz ^1H -NMR 谱(DMSO- d_6) δ : 1.33(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 3.96(s, 2H); 4.73(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 6.96(dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H); 7.00-7.09(m, 3H); 7.10-7.20(m, 2H); 7.28-7.40(m, 4H); 7.72(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H); 12.2-12.8(br s, 2H)。

实施例 32

2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(3-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(3-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 24 步骤(a)的方法自 1-(4-异丙氧基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯(212mg, 0.50mmol, 见实施例 12 步骤(b))及 3-三氟甲氧基苯基硼酸制备, 产率 142mg(48%)。

(b) 2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(3-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 24 步骤(b)的方法自上述 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(3-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(140mg, 0.24mmol, 见上述步骤(a)))制备, 产率 38mg(30%), mp 197°C。

200 MHz ^1H -NMR 谱(DMSO- d_6) δ : 1.33(d, $J=5.9\text{Hz}$, 6H); 3.85(s, 2H); 4.72(七重峰, $J=5.9\text{Hz}$, 1H); 6.90-7.10(m, 5H); 7.10-7.19(m, 2H); 7.28-7.39(m, 2H); 7.40-7.52(m, 1H); 7.75(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H); 11.7-14.6(br s, 2H)。

实施例 33

羧甲基-5-(3-羧苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(3-乙氧基羰基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 24 步骤(a)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羧基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(212mg, 0.50mmol, 见实施例 12 步

骤(b))及 3-(乙氧基羰基)苯基硼酸(145mg, 0.75mmol))制备, 产率 162mg, 56%。

(b) 2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(3-羧苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 24 步骤(b)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(3-乙氧基羰基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(160mg, 0.28mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 90mg(66%), mp 236℃。

200 MHz ^1H -NMR 谱(DMSO- d_6) δ : 1.33(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 3.97(s, 2H); 4.72(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 6.97(dd, $J=8.9, 2.0\text{Hz}$, 1H); 7.04(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H); 7.08-7.19(m, 2H); 7.27(ddd, $J=8.1, 2.4\text{Hz}$, 1H); 7.31-7.41(m, 3H); 7.48(t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H); 7.60-7.68 (m, 1H); 7.72(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H); 12.4-12.8 (br s, 3H)。

实施例 34

2-羧甲基-1-(4-甲氧基苯基)-5-(3-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-甲氧基苯基)-5-(3-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 24 步骤(a)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(4-甲氧基苯基)-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯(153mg, 0.40mmol, 见实施例 4 步骤(b))及 3-三氟甲基苯基硼酸(114mg, 0.60mmol))制备, 产率 166mg(77%)。

(b) 2-羧甲基-1-(4-甲氧基苯基)-5-(3-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 24 步骤(b)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(4-甲氧基苯基)-5-(3-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(160mg, 0.30mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 96mg(66%), mp 210℃。

200 MHz ^1H -NMR 谱(DMSO- d_6) δ : 3.86(s, 3H); 3.97(s, 2H); 6.96-7.08(m, 2H); 7.14-7.30(m, 4H); 7.34-7.47(m, 3H); 7.53-7.64 (m, 1H); 7.75(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H); 12.1-12.7(br s, 2H)。

实施例 35

2-羧甲基-5-(4-异丙氧基苯氧基)-1-(4-甲氧基苯基)吲哚-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-5-(4-异丙氧基苯氧基)-1-(4-甲氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 24 步骤(a)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-甲氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(153mg, 0.40mmol 及 4-异丙氧基苯基硼酸(108mg, 0.60mmol))制备, 产率 111mg, 52%。

(b) 2-羧甲基-5-(4-异丙氧基苯氧基)-1-(4-甲氧基苯基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 24 步骤(b)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-(4-异丙氧基苯氧基)-1-(4-甲氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(100mg, 0.19mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 70mg(77%), mp 226°C。

200 MHz ^1H -NMR 谱(DMSO- d_6) δ : 1.25(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 3.86(s, 3H); 3.93(s, 2H); 4.52(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 6.84-6.99(m, 6H); 7.11-7.22(m, 2H); 7.29-7.40(m, 2H); 7.61(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H); 11.9-12.7(br s, 2H)。

实施例 36

2-羧甲基-1-(4-甲氧基苯基)-5-(4-甲基磺酰基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-甲氧基苯基)-5-(4-甲基磺酰基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 24 步骤(a)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-甲氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(153mg, 0.40mmol, 见实施例 4 步骤(b)), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (73mg, 0.40mmol)及 4-(甲基磺酰基)苯基硼酸(120mg, 0.60mmol))制备, 产率 171mg(77%)。

(b) 2-羧甲基-1-(4-甲氧基苯基)-5-(4-甲基磺酰基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 24 步骤(b)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(4-甲氧基苯基)-5-(4-甲基磺酰基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(165mg, 0.30mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 100mg(67%), mp 222°C。

200 MHz ^1H -NMR 谱(DMSO- d_6) δ : 3.18(s, 3H); 3.86(s, 3H); 3.98(s, 2H); 6.97-7.06(m, 2H); 7.08-7.24(m, 4H); 7.33-7.42(m, 2H); 7.78(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H); 7.83-7.92(m, 2H); 12.1-12.8(br s, 2H)。

实施例 37

5-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]-2-羧甲基-1-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸

(a) 5-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]-2-乙氧羰基甲基-1-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 24 步骤(a)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(153mg, 0.40mmol, 见实施例 4 步骤(b))及 3,5-双(三氟甲基)苯基硼酸(155mg, 0.60mmol)制备, 产率 106mg, 43%。

(b) 5-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]-2-羧甲基-1-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 24 步骤(b)的方法自 5-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]-2-乙氧羰基甲基-1-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(100mg, 0.16mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 80mg(90%), mp 232℃。

200 MHz ^1H -NMR 谱(DMSO- d_6) δ : 3.86(s, 3H); 3.99(s, 2H); 7.07(s, 2H); 7.13-7.24(m, 2H); 7.34-7.45(m, 2H); 7.59(s, 2H); 7.76-7.86(m, 2H); 12.1-12.9(br s, 2H)。

实施例 38

1-(4-叔丁基苯基)-2-羧甲基-5-(5-羧基吡啶-2-基氧基)-6-氯吡啶-3-羧酸

(a) 3-(4-叔丁基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(a)的方法自 4-叔丁基苯胺制备。

(b) 1-(4-叔丁基苯基)-6-氯-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 3-(4-叔丁基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯(6.2g, 18.6mmol, 见上述步骤(a))及 2-氯-1,4-苯醌(3.1g, 22mmol)制备, 产率 266mg(3%)。

(c) 1-(4-叔丁基苯基)-6-氯-5-(5-二甲基氨基甲酰基-吡啶-2-基氧基)-2-乙氧羰基甲基吡啶-3-羧酸乙基酯

将 1-(4-叔丁基苯基)-6-氯-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吡啶-3-羧酸乙基酯(120mg, 0.26mmol, 见上述步骤(b))、6-氯-*N,N*-二甲基烟酰胺(72mg, 0.39mmol), K_2CO_3 (181mg, 1.31mmol)及 DMF(3mL)于 115℃加热 96 小时,

以硅藻土过滤。固体以 EtOAc 洗涤，将合并的滤物浓缩及色谱纯化得小标题化合物。产率 48mg(78%)。

(d) 1-(4-叔丁基苯基)-2-羧甲基-5-(5-羧基吡啶-2-基氧基)-6-氯吡啶-3-羧酸

将 1-(4-叔丁基苯基)-6-氯-5-(5-二甲基氨基甲酰基-吡啶-2-基氧基)-2-乙氧羰基甲基吡啶-3-羧酸乙基酯(124mg, 4.07mmol; 见上述步骤(c)), NaOH(水溶液, 2M, 1.0mL)及二氧六环(2.0mL)的混合物回流加热 48 小时, 冷却, 以 HCl(水溶液, 1M)酸化至 pH 2 并以 EtOAc 萃取。合并的萃取物以 H₂O 及盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 浓缩及色谱纯化得目标化合物。产率 40mg(36%), mp 223-235°C。

200 MHz ¹HNMR 谱: (DMSO-*d*₆) δ: 1.38(s, 9H); 3.63(br s, 2H); 7.07(s, 1H); 7.15(d, *J*=8.8Hz, 1H); 7.37-7.46(m, 2H); 7.62-7.71 (m, 2H); 7.94(s, 1H); 8.28(dd, *J*=8.6, 2.2Hz, 1H); 8.60(d, *J*= 2.2Hz, 1H)。

实施例 39

2-羧甲基-5-(5-羧基吡啶-2-基)氧基-1-(4-二乙基氨基苯基)吡啶-3-羧酸

(a) 1-(4-二乙基氨基苯基)-5-(5-二甲基氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)-2-乙氧基-羰基甲基吡啶-3-羧酸乙基酯

目标化合物根据实施例 38 步骤(c)的方法自 1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吡啶-3-羧酸乙基酯(120mg, 0.28mmol, 见上述实施例 1 步骤(b))及 6-氯-*N,N*-二甲基-烟酰胺(78mg, 0.42mmol)制备, 产率 79mg(48%)。

(b) 2-羧甲基-5-(5-羧基吡啶-2-基)氧基-1-(4-二乙基氨基苯基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 38 步骤(d)的方法自 1-(4-二乙基氨基苯基)-5-(5-二甲基氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)-2-乙氧羰基甲基吡啶-3-羧酸乙基酯(79mg, 0.135mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 16mg(23%)。

200 MHz ¹HNMR 谱: (DMSO-*d*₆) δ: 1.15(t, *J*=6.9Hz, 6H); 3.42(q, *J*=6.9Hz, 4H); 3.92(s, 2H); 6.82(d, *J*=8.8Hz, 2H); 6.96-7.11(m, 3H);

7.12-7.22(m, 2H); 7.76(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H); 8.25(dd, $J=8.6$, 2.4Hz , 1H); 8.64(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)。

实施例 40

5-(5-氨基吡啶-2-基氧基)-2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯

(a) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-硝基吡啶-2-基氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 38 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.35mmol, 见实施例 12 步骤(b))及 2-氯-5-硝基吡啶(67mg, 0.42mmol)制备, 产率 187mg(98%)。

(b) 5-(5-氨基吡啶-2-基氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯

将 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-硝基吡啶-2-基氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(175mg, 0.32mmol; 见上述步骤(a))的甲醇溶液(10mL)于室温加压下 Pd-C(10%, 60mg)氢化 0.5 小时。将混合物以硅藻土过滤, 固体以 EtOAc 洗涤。将合并的液体浓缩得小标题化合物。产率 157mg 95%)。

(c) 5-(5-氨基吡啶-2-基氧基)-2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯

将 5-(5-氨基吡啶-2-基氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(185mg, 0.36mmol; 见上述步骤(b)), NaOH(水溶液, 2M, 2mL)及 EtOH(15mL)的混合物在室温搅拌 20 小时, 酸化 HCl(水溶液, 1M)至 pH 2 并以 EtOAc 萃取。合并的萃取物以 H₂O 及盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 浓缩及色谱纯化得小标题化合物。产率 130mg(74%)。

200 MHz ¹HNMR 谱: (DMSO-*d*₆) δ : 1.28(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H); 1.33(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 3.92(s, 2H); 4.26(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H); 4.72(九重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 6.76(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H); 6.87(dd, $J=8.8$, 2.1Hz , 1H)6.95(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H); 7.05-7.20(m, 3H); 7.26-7.36(m, 2H); 7.54(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H); 7.60(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H)。

实施例 41

5-(5-氨基吡啶-2-基氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-2,3-二羧酸 3-甲基酯

(a) 1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-硝基吡啶-2-基氧基)吡啶-2,3-二羧酸二甲基酯

目标化合物根据实施例 38 步骤(c)的方法自 5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-2,3-二羧酸二甲基酯(150mg, 0.39mmol, 见实施例 12 步骤(b))及 2-氯-5-硝基吡啶(75mg, 0.47mmol)制备, 产率 169mg(86%)。

(b) 5-(5-氨基吡啶-2-基氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-2,3-二羧酸二甲基酯

目标化合物根据实施例 40 步骤(b)的方法自 1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-硝基吡啶-2-基氧基)吡啶-2,3-二羧酸二甲基酯(169mg, 0.33mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 140mg(87%)。

(c) 5-(5-氨基-吡啶-2-基氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-2,3-二羧酸 3-甲基酯

目标化合物根据实施例 38 步骤(d)的方法自 5-(5-氨基吡啶-2-基氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-2,3-二羧酸二甲基酯(140mg, 0.29mmol, 见上述步骤(c))制备, 产率 40mg(30%), mp 178-218°C(分解)。

200 MHz ^1H NMR 谱(DMSO- d_6) δ : 1.31(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 3.68(s, 3H); 4.6-5.4(br s, 2H); 4.66(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 6.70(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H); 6.74-6.83(m, 1H); 6.96-7.09(m, 4H); 7.0-7.2(br s, 1H), 7.34- 7.44(m, 2H); 7.50(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H); 7.55(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H)。

实施例 42

2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(3-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(3-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(80mg, 0.19mmol, 见实施例 12 步骤

(b))及 3-三氟甲基苯基硼酸(54mg, 0.28mmol))制备, 产率 53mg(50%)。

(b) 2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(3-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(b)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(3-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(53mg, 0.093mmol, 见上述步骤(a))制备, 乙醇重结晶后产率 30mg(63%), mp 203 °C。

200 MHz ^1H NMR 谱(DMSO- d_6) δ : 1.33(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 3.95(s, 2H); 4.72(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 6.93-7.05(m, 2H); 7.06-7.18(m, 2H); 7.19-7.47(m, 5H); 7.57(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H); 7.75(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H); 12.3-12.6(br s, 2H)。

实施例 43

2-(4-羧基苯基)-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 1-(4-异丙氧基苯基氨基)-2-甲氧基羰基乙烯基苯甲酸甲基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(a)的方法自对异丙氧基苯胺及 4-甲氧基羰基苯甲酰乙酸甲基酯制备。

(b) 5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)-2-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-3-羧酸甲基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 1-(4-异丙氧基苯基氨基)-2-甲氧基羰基乙烯基苯甲酸甲基酯(9.1mmol, 见上述步骤(a)实施例 43))制备, 产率 0.92g(22%)。

(c) 1-(4-异丙氧基苯基)-2-(4-甲氧基羰基苯基)-5-(4-三氟甲基-苯氧基)吲哚-3-羧酸甲基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)-2-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-3-羧酸甲基酯(161mg, 0.35mmol, 见上述步骤实施例 43 步骤(b))及 4-三氟甲基苯基硼酸(100mg, 0.53mmol))制备, 产率 130mg(62%)。

(d) 2-(4-羧基苯基)-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 1-(4-异丙氧基苯基)-2-(4-甲氧基羰基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸甲基酯(100mg, 0.16mmol, 见上述步骤(c)实施例 43))制备, 产率 89mg(72%), mp 268-270°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.24(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 4.61(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 6.87-6.99(m, 2H); 7.04-7.29(m, 6H); 7.43-7.56 (m, 2H); 7.68-7.78(m, 2H); 7.79-7.86(m, 2H); 7.88(d, $J=2.1\text{Hz}$; 1H); 12.0-13.2(br s, 2H)。

实施例 44

1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-2,3-二羧酸 3-甲基酯

(a) 1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-2,3-二羧酸二甲基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-2,3-二羧酸二甲基酯(250mg, 0.65mmol, 见上述步骤(a)实施例 19)及 4-三氟甲基苯基硼酸制备, 产率 230mg(67%)。

(b) 1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-2,3-二羧酸 3-甲基酯

目标化合物根据实施例 38 步骤(d)的方法自 1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-2,3-二羧酸二甲基酯(230mg, 0.44mmol; 见上述步骤(a))制备, 乙醇重结晶后产率 170mg(76%), mp 191°C。

200 MHz ^1H NMR 谱: (DMSO- d_6 , HMDSO) δ : 1.32(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 3.56(s, 3H); 4.70(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 7.05-7.23(m, 6H); 7.32-7.41(m, 2H); 7.67-7.76(m, 2H); 7.80(dd, $J=1.8\text{Hz}$, 1H)。

实施例 45

5-(4-叔丁基苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-2,3-二羧酸

(a) 5-(4-叔丁基苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-2,3-二羧酸二甲基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-2,3-二羧酸二甲基酯(250mg, 0.65mmol, 见上述实施例 19 步骤(a))及 4-叔丁基苯基硼酸(175mg, 0.98mmol)制备, 产率 240mg(72%)。

(b) 5-(4-叔丁基苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-2,3-二羧酸

目标化合物根据实施例 38 步骤(d)的方法自 5-(4-叔丁基苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-2,3-二羧酸二甲基酯(95mg, 0.18mmol; 见上述步骤(a))制备, 产率 35mg(39%)。

200 MHz ^1H NMR 谱: ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.26(s, 9H); 1.32(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 4.66(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 6.82-7.03(m, 6H); 7.10-7.19(m, 2H); 7.30-7.39(m, 2H); 8.07(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H)。

实施例 46

5-(4-叔丁基苯氧基)-2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸

(a) 5-(4-叔丁基苯氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(250mg, 0.59mmol 及 4-叔丁基苯基硼酸(157mg, 0.88mmol))制备, 产率 293mg(90%)。

(b) 5-(4-叔丁基苯氧基)-2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 38 步骤(d)的方法自 5-(4-叔丁基苯氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(115mg, 0.22mmol; 见上述步骤(a))制备, 乙醇重结晶后产率 97mg(89%)。

200 MHz ^1H NMR 谱($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.26(s, 9H); 1.32(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 3.91(s, 2H); 4.72(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 6.83-7.02(m, 4H); 7.12(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H); 7.26-7.42(m, 5H); 7.68(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H); 12.0-12.9(br s, 1H)。

实施例 47

2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 1 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯(80mg, 0.14mmol; 见上述实施例 12 步骤(c))制备, 产率 40mg(56%)。

200 MHz ^1H NMR 谱: ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.33(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 3.4-3.5 (br s, 1H); 3.56(s, 2H); 4.71(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 6.80- 7.19(m, 6H); 7.29-7.47(m, 2H); 7.66(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H); 7.78-7.86(m, 1H); 8.31(s, 1H)。

实施例 48

1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-2,3-二羧酸

目标化合物根据实施例 1 步骤(d)的方法自 1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯氧基)吲哚-2,3-二羧酸二甲基酯(80mg, 0.15mmol; 见上述步骤(a) 实施例 44))制备, 产率 50mg(67%)。

200 MHz ^1H NMR 谱: ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.33(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 4.67(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 6.86-7.25(m, 8H); 7.69(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H); 8.18(d, 1H); 19.77(s, 2H)。

实施例 49

2-羧甲基-5-(3-氯苯氧基)-1-(4-二乙基氨基苯基)吲哚-3-羧酸

(a) 5-(3-氯苯氧基)-1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.34mmol, 见上述实施例 1 步骤(b))及 3-氯苯基硼酸(110mg, 0.68mmol)制备, 产率 100mg(53%)。

(b) 2-羧甲基-5-(3-氯苯氧基)-1-(4-二乙基氨基苯基)吲哚-3-羧酸

将 5-(3-氯苯氧基)-1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-吲哚-3-羧酸乙基酯(100mg, 0.18mmol, 见上述步骤(a))、NaOH(1M 甲醇溶液, 2mL, 2.0mmol)、NaOH(水溶液, 1M, 2mL, 2.0mmol)及二氧六环(2mL)的混合物在回流条件下搅拌 4 小时, 冷却, 以 HCl(水溶液, 1M)酸化至 pH 4 并以 EtOAc 萃取。合并的萃取物以 H_2O 及盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 浓缩并以色谱纯化。产率 50mg(56%), mp 186-191°C。

200 MHz ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15(t, $J=6.8\text{Hz}$, 6H); 3.41(q, $J=7.2\text{Hz}$, 4H, 与 DMSO 及水的信号重叠); 3.88(s, 2H); 6.76-6.87(m, 2H); 6.88-7.23(m, 7H); 7.36(t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H); 7.71(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H); 11.7-13.5(br s, 2H)。

实施例 50

5-(3-氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-2,3-二羧酸

(a) 5-(3-氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)-吲哚-2,3-二羧酸二甲基酯

小标题化合物根据实施例 18 步骤(a)的方法自 5-羟基吲哚-1-(4-异丙氧基苯基)-2,3-二羧酸二甲基酯(150mg, 0.39mmol, 见上述实施例 19 步骤(a))及 3-氯苯基硼酸(120mg, 0.78mmol)制备, 产率 93mg(49%)。

(b) 5-(3-氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-2,3-二羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 5-(3-氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)-吲哚-2,3-二羧酸二甲基酯(92mg, 0.19mmol, 见上述步骤(a))。产率 50mg(57%)制备, mp 182-190°C。

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.32(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 4.70(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 6.90-6.98(m, 1H); 6.99-7.03(m, 1H); 7.03-7.21 (m, 5H); 7.30-7.44(m, 3H); 7.73-7.80(m, 1H)。

实施例 51

2-羧甲基-5-(4-氯苯氧基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)吲哚-3-羧酸

(a) 2-羧甲基-5-(4-氯苯氧基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.39mmol, 见上述实施例 9 步骤(b))及 4-氯苯基硼酸(110mg, 0.68mmol)制备, 产率 140mg(74%)。

(b) 2-羧甲基-5-(4-氯苯氧基)-1-(4-三氟甲氧基苯基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-羧甲基-5-(4-氯苯氧基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(140mg, 0.25mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 57mg(45%), mp 198-202°C。

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.88(s, 2H); 6.90-7.02(m, 3H); 7.06(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H); 7.34-7.43(m, 2H); 7.57-7.70(m, 4H); 7.72(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H); 12.2-14.3(br s, 2H)。

实施例 52

2-羧甲基-5-(3-氯苯氧基)-1-(4-三氟甲氧基苯基)吲哚-3-羧酸

(a) 5-(3-氯苯氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.34mmol, 见上述实施例 9 步骤(b))及 3-氯苯基硼酸(110mg, 0.68mmol)制备, 产率 180mg(95%)。

(b) 2-羧甲基-5-(3-氯苯氧基)-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 5-(3-氯苯氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(180mg, 0.32mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 66mg(41%), mp 190-195°C。

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86(s, 2H); 6.93(dd, $J=8.0$ 及 2.2Hz, 1H); 6.97-7.17(m, 4H); 7.31-7.42(m, 1H); 7.61-7.71(m, 4H); 7.75(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H); 11.6-13.8(br s, 2H)。

实施例 53

2-羧甲基-5-(3-三氟甲氧基苯氧基)-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-5-(3-三氟甲氧基)-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.34mmol, 见上述实施例 9 步骤(b))及 3-三氟甲氧基苯基硼酸制备, 产率 165mg(82%)。

(b) 2-羧甲基-5-(3-三氟甲氧基苯氧基)-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-(3-三氟甲氧基)-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(165mg, 0.28mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 92mg(61%), mp 188-193°C。

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.95(s, 2H); 7.01(dd, $J=8.9$ 及 2.2Hz, 1H); 7.10(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H); 7.20-7.30(m, 2H); 7.43(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H); 7.56(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H); 7.60-7.72(m, 4H); 7.77(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H); 12.0-14.1(br s, 2H)。

实施例 54

2-羧甲基-5-(3,4-二氯苯氧基)-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-5-(3,4-二氯苯氧基)-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.34mmol, 见上述实施例 9 步骤(b))及 3,4-二氯苯基硼酸(130mg, 0.68mmol)制备, 产率 100mg(50%)。

(b) 2-羧甲基-5-(3,4-二氯苯氧基)-1-(4-三氟乙氧基苯基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-(3,4-二氯苯氧基)-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(100mg, 0.17mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 55mg(60%), mp 205-210°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.83(s, 2H); 6.91-7.01(m, 2H); 7.08(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H); 7.22(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H); 7.58(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H); 7.61-7.68(m, 4H); 7.77(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H); 11.2-15.2(br s, 2H)。

实施例 55

2-羧甲基-5-(3,5-二氯苯氧基)-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-5-(3,5-二氯苯氧基)-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(160mg, 0.36mmol, 见上述实施例 9 步骤(b))及 3,5-二氯苯基硼酸(140mg, 0.72mmol)制备, 产率 100mg(45%)。

(b) 2-羧甲基-5-(3,5-二氯苯氧基)-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-(3,5-二氯苯氧基)-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(100mg, 0.17mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 35mg(38%), mp 219-223°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.95(s, 2H); 6.94-7.16(m, 4H); 7.31(s, 1H); 7.59-7.74(m, 4H); 7.78(s, 1H); 12.0-14.4(br s, 2H)。

实施例 56

2-羧甲基-5-(4-氯苯氧基)-1-(4-异丙基苯基)吡啶-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-5-(4-氯苯氧基)-1-(4-异丙基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.37mmol, 见上述实施例 10 步骤(b))及 4-氯苯基硼酸(116mg, 0.74mmol)制备, 产率 150mg(79%)。

(b) 2-羧甲基-5-(4-氯苯氧基)-1-(4-异丙基苯基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-(4-氯苯氧基)-1-(4-异丙基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.29mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 78mg(60%), mp 174-180°C。

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H); 3.03(七重峰, $J=6.8\text{Hz}$, 1H); 3.90(s, 2H); 6.87-7.11(m, 4H); 7.29-7.44(m, 4H); 7.46-7.58(m, 2H); 7.70(s, 1H); 11.9-14.0(br s, 2H)。

实施例 57

2-羧甲基-5-(3-氯苯氧基)-1-(4-异丙基苯基)吡啶-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-5-(3-氯苯氧基)-1-(4-异丙基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.37mmol, 见上述实施例 10 步骤(b))及 3-氯苯基硼酸(116mg, 0.74mmol)制备, 产率 130mg(68%)。

(b) 2-羧甲基-5-(3-氯苯氧基)-1-(4-异丙基苯基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-(3-氯苯氧基)-1-(4-异丙基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(130mg, 0.25mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 67mg(58%), mp 176-182°C。

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29(d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); 3.04(七重峰, $J=6.6\text{Hz}$, 1H); 3.88(s, 2H); 6.84-7.08(m, 4H); 7.13(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H);

7.28-7.44(m, 3H); 7.45-7.59(m, 2H); 7.74(s, 1H); 11.7-14.2(br s, 2H)。

实施例 58

2-羧甲基-5-(3,4-二氯苯氧基)-1-(4-异丙基-苯基)吲哚-3-羧酸

(a) 5-(3,4-二氯苯氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.37mmol, 见上述实施例 10 步骤(b))及 3,4-二氯苯基硼酸(140mg, 0.74mmol)制备, 产率 110mg(55%)。

(b) 2-羧甲基-5-(3,4-二氯苯氧基)-1-(4-异丙基苯基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 5-(3,4-二氯苯氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(110mg, 0.20mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 73mg(74%), mp 174-180°C。

200 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.29(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H); 3.04(七重峰, $J=6.8\text{Hz}$, 1H); 3.81(s, 2H); 6.95(dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2H); 7.04(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H); 7.22(d, 1H); 7.33-7.44(m, 2H); 7.46-7.64(m, 3H); 7.76(d, 1H); 11.6-14.2(br s, 2H)。

实施例 59

2-羧甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-(3-三氟甲基苯氧基)-吲哚-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-(3-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.37mmol, 见上述实施例 10 步骤(b))及 3-三氟甲基苯基硼酸(140mg, 0.74mmol)、吡啶制备, 产率 130mg(65%)。

(b) 2-羧甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-(3-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-(3-三氟甲基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(130mg, 0.23mmol, 见上述

步骤(a))制备。产率 60mg(67%), mp 185-190℃。

200 MHz ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.29(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H); 3.04(七重峰, $J=6.8\text{Hz}$, 1H); 3.84(s, 2H); 6.97(dd, $J=8.8$ 及 2.2Hz , 1H); 7.05(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H); 7.19-7.29(m, 2H); 7.34-7.46(m, 3H); 7.47-7.63(m, 3H); 7.77(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H); 12.0-14.0(br s, 2H)。

实施例 60

2-羧甲基-5-(4-异丙氧基苯氧基)-1-(4-异丙基苯基)吡啶-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-(4-异丙氧基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.37mmol, 见上述实施例 10 步骤(b))及 4-异丙氧基苯基硼酸(130mg, 0.74mmol)制备, 产率 100mg(50%)。

(b) 2-羧甲基-5-(4-异丙氧基苯氧基)-1-(4-异丙基苯基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-(4-异丙氧基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯(100mg, 0.18mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 51mg(56%), mp 205-210℃。

200 MHz ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : ($\text{DMSO}-D_6$, HMDSO) δ : 1.25(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 1.28(d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H); 3.03(七重峰, $J=6.9\text{Hz}$, 1H); 3.93(s, 2H); 4.52(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 6.84-6.94(m, 5H); 6.98(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H); 7.30-7.40(m, 2H); 7.46-7.56(m, 2H); 7.61(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H); 11.8-13.2(br s, 2H)。

实施例 61

2-(4-羧基苯基)-5-(3-氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸

(a) 5-(3-氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)-2-(4-甲氧基羰基苯基)吡啶-3-羧酸甲基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)-2-(4-甲氧基羰基苯基)吡啶-3-羧酸甲基酯(150mg, 0.32mmol, 见上述步骤实施例 43 步骤(b))及 3-氯-苯基硼酸(100mg, 0.64mmol)制备, 产率

97mg(54%)。

(b) 2-(4-羧基苯基)-5-(3-氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 5-(3-氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)-2-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-3-羧酸甲基酯(97mg, 0.17mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 61mg(66%), mp 211-217°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.24(d, $J=5.8\text{Hz}$, 6H); 4.60(七重峰, $J=5.8\text{Hz}$, 1H); 6.86-7.09(m, 5H); 7.09-7.28(m, 4H); 7.37 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H); 7.41-7.52(m, 2H); 7.76-7.90(m, 3H)。

实施例 62

2-(4-羧基苯基)-5-(4-氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸

(a) 5-(4-氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)-2-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-3-羧酸甲基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)-2-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-3-羧酸甲基酯(150mg, 0.32mmol, 见上述步骤实施例 43 步骤(b))及 4-氯苯基硼酸(100mg, 0.64mmol)制备, 产率 97mg(54%)。

(b) 2-(4-羧基苯基)-5-(4-氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 5-(4-氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)-2-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-3-羧酸甲基酯(97mg, 0.17mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 73mg(79%), mp 217-222°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.24(d, $J=5.8\text{Hz}$, 6H); 4.60(七重峰, $J=5.8\text{Hz}$, 1H); 6.83-7.07(m, 5H); 7.08-7.28(m, 3H); 7.34 -7.55(m, 4H); 7.74-7.92(m, 3H)。

实施例 63

2-(4-羧基苯基)-5-(3,4-二氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸

(a) 5-(3,4-二氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)-2-(4-甲氧基羰基苯基)吲哚-3-羧酸甲基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)-2-(4-甲氧基羰基苯基)吡啶-3-羧酸甲基酯(150mg, 0.32mmol, 见上述步骤实施例 43 步骤(b))及 3,4-二氯苯基硼酸(120mg, 0.64mmol)制备, 产率 60mg(32%)。

(b)2-(4-羰基苯基)-5-(3,4-二氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 5-(3,4-二氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)-2-(4-甲氧基羰基苯基)吡啶-3-羧酸甲基酯(60mg, 0.10mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 45mg(79%), mp 199-203°C。

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.24(d, $J=5.8\text{Hz}$, 6H); 4.60(七重峰, $J=5.8\text{Hz}$, 1H); 6.85-7.17(m, 5H); 7.18-7.30(m, 3H); 7.39-7.51(m, 2H); 7.61(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H); 7.77-7.91(m, 3H)。

实施例 64

5-(3-氨基甲酰基吡啶-2-基-氧基)-2-羧甲基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

(a) 5-(3-氨基甲酰基吡啶-2-基-氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 21 步骤(a)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(95mg, 0.21mmol, 见实施例 9 步骤(b))及 2-氯-烟酰胺(34mg, 0.22mmol)制备, 产率 102mg(85%)。

(b) 5-(3-氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)-2-羧甲基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

将 5-(3-氨基甲酰基吡啶-2-基-氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-三氟甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(86mg, 0.15mmol, 见上述步骤(a)), NaOH(水溶液, 1M, 0.45mL), EtOH(1mL)及 H_2O (1mL)的混合物在 55°C 搅拌 3 小时, 冷却, 以硅藻土过滤并以 HCl(水溶液, 2M)酸化至 pH 4。将固体过滤, 以 H_2O 洗涤并以色谱纯化及 EtOAc 重结晶。产率 36mg(46%), mp 128-130°C。

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.42(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H); 4.02(s, 2H); 4.46(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H); 6.82(br s, 1H); 7.01(dd, $J=8.9, 2.1\text{Hz}$, 1H); 7.09(d,

$J=9.0\text{Hz}$, 1H); 7.14(dd, $J=7.6$ 及 4.8Hz , 1H); 7.39-7.53(m, 4H); 7.93(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H); 7.90(br s, 1H); 8.23(dd, $J=4.8$, 1.9Hz , 1H), 8.62(dd, $J=7.6$, 1.9Hz , 1H)。

实施例 65

5-(3-氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)-2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

a) 5-(3-氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基-苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 21 步骤(a)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(86mg, 0.20mmol, 见实施例 12 步骤(b))及 2-氯烟酰胺(47mg, 0.30mmol)制备, 产率 63mg(58%)。

(b) 5-(3-氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)-2-羧甲基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯

目标化合物根据实施例 64 步骤(b)的方法自 5-(3-氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)-2-羧甲基-1-(4-异丙氧基-苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(86mg, 0.15mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 36mg(46%), mp 210-212°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.29(s, 3H); 1.33(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 3.89(s, 2H); 4.27(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H); 4.72(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 7.00(s, 2H); 7.09-7.18(m, 2H); 7.19(dd, $J=7.1$, 5.1Hz , 1H); 7.30-7.40(m, 2H); 7.76-7.83(m, 2H); 7.89(s, 1H); 8.13(s, 1H); 8.17(d, $J=4.6$, 1.9Hz , 1H)。

实施例 66

2-羧甲基-5-(3-羧基吡啶-2-基氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸

将 5-(3-氨基甲酰基吡啶-2-基氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(63mg, 0.12mmol, 见上述步骤(a)实施例 65), NaOH(水溶液, 2M, 0.35mL)及 EtOH(2mL)的混合物在 90°C 搅拌 8 小时, 浓缩, 以 MeOH 稀释并以硅藻土过滤。向滤液中加入 EtOAc, 于 5°C 冷却 4 小时。收集固体并溶于 H_2O 。将混合物以 HCl(水溶液, 2M)酸化至 pH 4。将固体过滤, 于 60°C 干燥 4 小时得目标化合物。以 EtOAc/MeOH 重结晶后产率

34mg(60%), mp 212-214°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.33(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 3.92(s, 2H); 4.73(七重峰, $J=6.0\text{Hz}$, 1H); 6.88-7.03(m, 2H); 7.09-7.23(m, 3H); 7.29-7.38(m, 2H); 7.72(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H); 8.18-8.26(m, 2H); 12.0-13.6(br s, 3H)。

实施例 67

1-(4-环戊基氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2,3-二羧酸 2-乙基酯

(a) 5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-羧酸乙基酯

将 5-溴吡啶-2-羧酸乙基酯(4.22g, 16mmol)、4-三氟甲基苯基硼酸(4.50g, 24mmol)、 K_3PO_4 (11.7g, 55mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (176mg, 0.78mmol)、三-间甲基苯基膦(478mg, 1.6mmol)、EtOH(20mL)及甲苯(90mL)的混合物在室温氩气下搅拌 20 分钟, 于 100°C 加热 2 小时, 冷却及倾入 NaHCO_3 (水溶液, 饱和)中。将混合物以 EtOAc 萃取及合并的萃取物以 H_2O 及盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 浓缩及色谱纯化得小标题化合物。产率 3.91g(75%)。

(b) 3-碘-5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-羧酸乙基酯

将 NaI (2.04g, 14mmol)的丙酮溶液(10mL)避光下滴加入搅拌的 N -氯代琥珀酰亚胺(1.83g, 14mmol)的丙酮溶液(10mL)中。15 分钟后, 滴加入 5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-羧酸乙基酯(3.80g, 11mmol; 见上述步骤(a))的丙酮溶液(60mL), 然后于室温搅拌 2 小时。将混合物倾入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (水溶液, 10%, 250mL)中, 以 EtOAc(200mL)萃取。合并的萃取物以 NaHCO_3 (水溶液, 饱和), 水及盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)及浓缩。残留物以石油醚处理得小标题化合物。产率 4.88g(93%)。

(c) 1-(4-环戊基氧基苯基)-3-碘-5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-羧酸乙基酯

将无水 CH_2Cl_2 (110mL), Et_3N (2.45mL, 17.4mmol)及吡啶(1.42mL, 17.4mmol)加入至 3-碘-5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-2-羧酸乙基酯(4.00g, 8.72mmol; 见上述步骤(b)), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (3.16g, 17.4mmol), 3Å 分子筛(约 8g)及 4-环戊基氧基苯基硼酸(3.59g, 17.48mmol)中。将混合物在室温剧烈搅拌 120 小时并以硅藻土过滤。固体以 EtOAc 洗涤, 浓缩合并的滤液并以色谱纯化得小标题化合物(3.83g, 71%)。

(d) 1-(4-环戊基氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯基)吲哚-2,3-二羧酸 2-乙基酯于-40℃将 1-(4-环戊基氧基苯基)-3-碘-5-(4-三氟甲基苯基)吲哚-2-羧酸乙基酯(310mg, 0.5mmol; 见上述步骤(c))的 THF 溶液(2mL)滴加入 *i*-PrMgCl·LiCl(1.0M THF 溶液, 500μL, 0.5mmol,)。于-40℃反应 15 分钟后, 将干燥的 CO₂ 流通过混合物 5 分钟, 使混合物升至室温。将混合物分散于 EtOAc(10mL)及 NH₄Cl(水溶液, 饱和)中。分离各相, 以 EtOAc 萃取水层。合并的有机相以 H₂O 及盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)浓缩并以色谱纯化, 然后以 EtOAc/石油醚重结晶得目标化合物。产率 70mg(26%)。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.04(t, *J*=7.0Hz, 3H); 1.56-1.98(m, 8H); 4.17(q, *J*=7.0Hz, 2H); 4.84-4.92(m, 1H); 7.05- 7.13(m, 2H); 7.28(d, *J*=8.8Hz, 1H); 7.34-7.42(m, 2H); 7.67(dd, *J*=8.8, 1.8Hz, 1H); 7.79-7.84(m, 2H); 7.87-7.92(m, 2H); 8.38(d, *J*=1.4Hz, 1H); 12.7-13.0(br s, 1H)。

实施例 68

1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吲哚-2,3-二羧酸

(a) 5-溴-3-碘吲哚-2-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 67 步骤(b)的方法自 5-溴吲哚-2-羧酸乙基酯(10.0g, 37.3mmol)然后以 EtOAc/石油醚重结晶制备, 产率 13.5g(92%)。

(b) 5-溴-3-碘-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-2-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 5-溴-3-碘吲哚-2-羧酸乙基酯(见上述步骤(a))及 4-异丙氧基苯基硼酸制备。

(c) 5-溴-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-2,3-二羧酸二乙基酯

于-65℃将 5-溴-3-碘-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-2-羧酸乙基酯(1.0g, 1.89mmol; 见上述步骤(b))的无水 DMPU 溶液(4mL)快速加入至 *i*-PrMgCl·LiCl(1.0 M THF, 4.2mmol, 4.2mL)。-65℃30 分钟后, 加入氯甲酸乙酯(720mL, 7.56mmol), 将混合物升至室温及倾入至 NH₄Cl(水溶液, 饱和, 200mL)溶液中。将混合物以 EtOAc(3x50mL)萃取, 合并的萃取物以盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 浓缩并以色谱纯化得小标题化合物。产率

650mg(72%)。

(d) 1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吲哚-2,3-二羧酸二乙基酯盐酸盐

于-78℃将 *t*-BuLi(1.5 M 的戊烷溶液, 4.5mL, 3mmol)滴加入至 Et₂O(15mL) 中。以注射器加入 2-溴-5-三氟甲基吡啶(762mg, 3.37mmol)的 Et₂O 溶液(5mL)。于-78℃反应 20 分钟后,将冷冻的混合物导入冷却(-78℃)的 ZnCl₂(1M 的 Et₂O 溶液, 7.4mL, 7.4mmol)中。将混合物升温至室温并于室温搅拌 3 小时。将混合物以 THF(15mL)稀释并加入至 5-溴-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-2,3-二羧酸二乙基酯(800mg, 1.69mmol, 见上述步骤(c))、Pd(dppf)Cl₂(165mg, 0.20mmol), CuI(77mg, 0.40mmol)及 *N*-甲基-吡咯烷-2-酮(5.3mL)的混合物中。将混合物在 80℃加热 6 小时, 倾入至 NH₄Cl(水溶液, 饱和, 50mL)中并以 *t*-BuOMe(3x30mL)萃取。合并的萃取物以盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)并以硅藻土过滤。固体以 *t*-BuOMe 洗涤, 将合并的滤液浓缩。将残留物溶解于无水 Et₂O, 加入 HCl(4M 的二氧六环溶液, 500μL, 2.0mmol)。10 分钟后将混合物浓缩, 以无水 Et₂O 处理残留物得小标题化合物。产率 900mg(92%)。

(e) 1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吲哚-2,3-二羧酸

将 1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吲哚-2,3-二羧酸二乙基酯盐酸盐(150mg, 0.26mmol, 见上述步骤(d)), NaOH(水溶液, 2M, 2mL) 及二氧六环(3mL)的混合物在 80℃加热 4 小时。冷却后, 将反应混合物以 HCl(水溶液, 1M)酸化至 pH 5 并过滤。就固体以 EtOAc/石油醚重结晶得目标化合物。产率 96mg(76%)。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.31(d, *J*=6.0Hz, 6H); 4.69(七重峰, *J*=6.0Hz, 1H); 7.05-7.14(m, 2H); 7.22(d, *J*=8.9Hz, 1H); 7.32-7.41(m, 2H); 8.08(dd, *J*=8.9 及 1.6Hz, 1H); 8.16(d, *J*=8.6Hz, 1H); 8.25(dd, *J*=8.6 及 2.0Hz, 1H); 8.98(d, *J*=1.1Hz, 1H); 9.04(s, 1H)。

实施例 69

2-羧甲基-5-(3-氯苯氧基)-1-苯基吲哚-3-羧酸

(a) 5-(3-氯苯氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-苯基吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例1步骤(c)的方法自2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-苯基吲哚-3-羧酸乙基酯(140mg, 0.38mmol, 见上述实施例3步骤(b))及3-氯苯基硼酸(119mg, 0.76mmol)制备, 产率53mg(29%)。

(b) 2-羧甲基-5-(3-氯苯氧基)-1-苯基吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例2步骤(d)的方法自5-(3-氯苯氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-苯基吲哚-3-羧酸乙基酯(45mg, 0.094mmol, 见上述步骤(a))。产率29mg(73%)制备, mp 192-194°C(以CHCl₃重结晶)

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3.98(s, 2H); 6.88-7.18(m, 5H); 7.31-7.53(m, 3H); 7.56-7.70(m, 3H); 7.73(d, *J*=1.8Hz, 1H); 11.5-13.5(br s, 2H)。

实施例70

2-羧甲基-5-(4-氯苯氧基)-1-苯基吲哚-3-羧酸

(a) 5-(4-氯苯氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-苯基吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例1步骤(c)的方法自2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-苯基吲哚-3-羧酸乙基酯(140mg, 0.38mmol, 见上述步骤(b)实施例3)及4-氯苯基硼酸(119mg, 0.76mmol)制备, 产率100mg, 55%。

(b) 2-羧甲基-5-(4-氯苯氧基)-1-苯基吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例2步骤(d)的方法自5-(4-氯苯氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-苯基吲哚-3-羧酸乙基酯(45mg, 0.094mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率22mg(56%), mp 202-204°C。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3.96(s, 2H); 6.92-7.07(m, 4H); 7.33-7.49(m, 4H); 7.56-7.69(m, 3H); 7.71(d, *J*=2.2Hz, 1H); 11.0-14.0(br s, 2H)。

实施例71

2-羧甲基-5-(3-氯-4-氟苯氧基)-1-苯基吲哚-3-羧酸

(a) 5-(3-氟-4-氯苯氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-苯基吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例1步骤(c)的方法自2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-

苯基吡啶-3-羧酸乙基酯(140mg, 0.38mmol, 见上述实施例 3 步骤(b))及 3-氟-4-氯苯基硼酸(133mg, 0.76mmol))制备, 产率 103mg(54%)。

(b) 2-羧甲基-5-(3-氟-4-氯苯氧基)-1-苯基吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 5-(3-氟-4-氯苯氧基)-2-乙氧羰基甲基-1-苯基吡啶-3-羧酸乙基酯(103mg, 0.208mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 28mg(31%), mp 174-176°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.78(s, 2H); 6.89-7.06(m, 3H); 7.19(dd, $J=6.1$, 2.9Hz, 1H); 7.32-7.51(m, 3H); 7.54-7.71(m, 3H); 7.73(d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

实施例 72

2-羧甲基-1-(3-氯苯基)-5-(3-三氟甲氧基苯氧基)吡啶-3-羧酸

(a) 1-(3-氯苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(3-三氟甲氧基苯氧基)-吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 1-(3-氯苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吡啶-3-羧酸乙基酯(135mg, 0.34mmol, 见上述实施例 8 步骤(b))及 3-三氟甲基苯基硼酸(96mg, 0.50mmol))制备, 产率 110mg(60%)。

(b) 2-羧甲基-5-(3-三氟甲氧基苯氧基)-1-(3-氯苯基)-吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 40 步骤(c)的方法自 1-(3-氯苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(3-三氟甲氧基苯氧基)-吡啶-3-羧酸乙基酯(100mg, 0.18mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 62mg(69%), mp 210-212°C。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.88-4.17(m, 2H); 6.95(dd, $J=8.8$, 1.9Hz, 1H); 7.00-7.18(m, 3H); 7.26-7.61(m, 6H); 7.93(d, $J=1.9$ Hz, 1H)。

实施例 73

2-羧甲基-5-(4-氯苯氧基)-1-(4-二乙基氨基苯基)吡啶-3-羧酸

(a) 5-(4-氯苯氧基)-1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吡啶-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.35mmol, 见上述实施例 1 步骤(b))及 4-氯苯基硼酸(83mg, 0.53mmol)制备, 产率 107mg(57%)。

(b) 2-羧甲基-5-(4-氯苯氧基)-1-(4-二乙基氨基苯基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 5-(4-氯苯氧基)-1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基吡啶-3-羧酸乙基酯(107mg, 0.20mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 90mg(89%), mp 210°C。

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.14(t, $J=6.7\text{Hz}$, 6H); 3.41(q, $J=6.7\text{Hz}$, 4H, 与 DMSO 及水信号重叠); 3.93(s, 2H); 6.75- 6.87(m, 2H); 6.88-7.07(m, 4H); 7.09-7.21(m, 2H); 7.32-7.43(m, 2H); 7.68(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H); 12.1-12.6(br s, 2H)。

实施例 74

2-羧甲基-1-(4-二乙基氨基苯基)-5-(2-萘基氧基)吡啶-3-羧酸

(a) 1-(4-二乙基氨基苯基)-5-(2-萘基氧基)-2-乙氧羰基甲基吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吡啶-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.35mmol, 见上述实施例 1 步骤(b))及 2-萘基硼酸(91mg, 0.53mmol)制备, 产率 66mg(34%)。

(b) 2-羧甲基-1-(4-二乙基氨基苯基)-5-(2-萘基氧基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 1-(4-二乙基氨基苯基)-5-(2-萘基氧基)-2-乙氧羰基甲基吡啶-3-羧酸乙基酯(107mg, 0.20mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 50mg(79%), mp 210°C。

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.14(t, $J=6.7\text{Hz}$, 6H); 3.41(q, $J=6.7\text{Hz}$, 4H, 与 DMSO 及水信号重叠); 3.93(s, 2H); 6.75-6.87(m, 2H); 6.88-7.07(m, 4H); 7.09-7.21(m, 2H); 7.32-7.43 (m, 2H); 7.68(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H); 12.1-12.6(br s, 2H)。

实施例 75

1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯

(a) 1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吡啶-3-羧酸乙基酯(438mg, 1mmol, 见上述实施例 1 步骤(b))及 4-三氟甲氧基苯硼酸(347mg, 1.3mmol)制备, 产率 400mg(67%)。

200 MHz ^1H -NMR (CDCl_3 ; TMS) δ : 1.16-1.29(m, 9H); 1.35(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H); 3.43(q, $J=7.1\text{Hz}$, 4H); 4.06(s, 2H); 4.13(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H); 4.35(q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H); 6.66-6.80(m, 2H); 6.90(dd, $J=8.8$, 2.2Hz, 1H); 6.94-7.09(m, 3H); 7.10-7.21(m, 4H); 7.83 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H)。

(b) 2-羧甲基-1-(4-二乙基氨基苯基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例2步骤(d)的方法自 1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟-甲氧基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯(210mg, 0.35mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 101mg(53%)。

200 MHz ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15(t, $J=6.8\text{Hz}$, 6H); 3.42(q, $J=6.8\text{Hz}$, 4H, 与 DMSO 及水信号重叠); 3.93(s, 2H); 6.76-6.88(m, 2H); 6.95(dd, $J=8.8$, 2.2Hz, 1H); 6.99-7.10(m, 3H); 7.11-7.21(m, 2H); 7.28-7.40(m, 2H); 7.71(d, $J=2.2\text{Hz}$); 12.0-12.8(br s, 2H)。

实施例 76

2-羧甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-(4-三氟甲基苯基)吡啶-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-三氟甲烷磺酰基氧基吡啶-3-羧酸乙基酯

将吡啶(0.6mL)加入至 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙基苯基)吡啶-3-羧酸乙基酯(400mg, 1.01mmol, 见上述步骤(b)实施例 10)的 CH_2Cl_2 溶液(10mL)中。将溶液冷却至 0°C , 加入三氟甲烷磺酸酐。将反应混合物在室温搅拌 26 小时。加入 H_2O (50mL), 并以 CH_2Cl_2 萃取水相。将萃取物干燥(Na_2SO_4), 浓缩及色谱纯化得小标题化合物产率 477mg(87%)。

(b) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-(4-三氟甲基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯

将 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-三氟甲烷-磺酰基氧基吲哚-3-羧酸乙基酯(133mg, 0.25mmol, 见上述步骤(a)), 4-三氟甲基苯基硼酸(142mg, 0.75mmol), K_2CO_3 (276mg, 2mmol), 四(三苯基膦)钯(0)(78mg, 0.067mmol)及无水二氧六环(10mL)的混合物在 90℃ 搅拌 4 小时。将混合物以 EtOAc(30mL)稀释, 以饱和的 $NaHCO_3$ (水溶液, 饱和)洗涤、干燥(Na_2SO_4), 浓缩及色谱纯化得小标题化合物。产率 102mg(76%)。

(c) 2-羧甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-(4-三氟甲基苯基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(4-异丙基苯基)-5-(4-三氟-甲基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(100mg, 0.19mmol, 见上述步骤(b))制备, 产率 75mg(81%)。

200 MHz 1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.30(d, $J=6.9Hz$, 6H); 3.05(七重峰, $J=6.9Hz$, 1H); 3.98(s, 2H); 7.10(d, $J=8.6Hz$, 1H); 7.33- 7.43(m, 2H); 7.49-7.61(m, 3H); 7.78-7.94(m, 4H); 8.41(d, 1H); 12.3-12.7(br s, 2H)。

实施例 77

2-羧甲基-1-(4-二乙基氨基苯基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

将 1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.25mmol, 见上述实施例 75 步骤(a))于 55℃ 以 NaOH(水溶液, 2M, 2mL)及二氧六环(2mL)水解 3 小时。如实施例 1 步骤(d)所述的后处理得目标化合物。产率 110mg(77%)。

200 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24(t, $J=7.0Hz$, 6H); 1.37(t, $J=7.1Hz$, 3H); 3.43(q, $J=7.0Hz$, 4H); 4.02(s, 2H); 4.41(q, $J=7.1Hz$, 2H); 6.68-6.83(m, 2H); 6.92(dd, $J=8.8, 2.2Hz$, 1H); 6.96-7.23(m, 7H); 7.75(d, $J=2.2Hz$, 1H)。

实施例 78

1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吡啶-3-羧酸

将 1-(4-二乙基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯(63mg, 0.12mmol, 见上述实施例 75 步骤(a)), HCl(水溶液, 1M, 0.2mL)及 EtOH(1mL)的混合物回流加热 2 小时及冷却。以 NaOH(水溶液, 1M)将 pH 调 4, 将混合物以 EtOAc 萃取。有机层以盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩及色谱纯化得目标化合物。产率 61mg(89%)。

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.07-1.99(m, 9H); 3.36(q, J=7.0Hz, 4H); 4.02(s, 2H); 4.07(q, J=7.3Hz, 2H); 6.59-6.76(m, 2H); 6.78-6.95(m, 3H); 6.97-7.17(m, 5H); 7.87(d, 1H)

实施例 79

2-羧甲基-1-(9-乙基吡啶-基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吡啶-3-羧酸

(a) 1-(1-乙基吡啶-4-基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(9-乙基吡啶-3-基)-5-羟基吡啶-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.31mmol, 见上述实施例 14 步骤(b))及 4-三氟甲氧基苯基硼酸(130mg, 0.62mmol)制备。产率 100mg(50%)。

(b) 2-羧甲基-1-(9-乙基吡啶-基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吡啶-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-羧甲基-1-(9-乙基吡啶-基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吡啶-3-羧酸乙基酯(100mg, 0.155mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 62mg(68%)。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.40(t, J=6.9Hz, 3H); 3.86(s, 2H); 4.55(q, J=6.9Hz, 2H); 6.92(dd, J=8.9, 2.0Hz, 1H); 6.99-7.11 (m, 3H); 7.19-7.40(m, 3H); 7.42-7.59(m, 2H); 7.71(d, J=8.3Hz, 1H); 7.79(d, 1H); 7.85(d, J=8.7Hz, 1H); 8.19(d, J=7.Hz, 1H); 8.27(d, 1H)。

实施例 80

2-羧甲基-1-(4-吗啉-1-基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-吗啉-1-基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-吗啉-1-基-苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(300mg, 0.66mmol, 见上述实施例 15 步骤(b))及 4-三氟甲氧基苯基硼酸(270mg, 1.32mmol)制备, 产率 238mg(59%)。

(b) 2-羧甲基-1-(4-吗啉-1-基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(4-吗啉-1-基-苯基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(230mg, 0.375mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 30mg(14%), mp 185-190°C。

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.08-3.30(m, 4H, 与 DMSO 及水信号重叠); 3.65-3.86(m, 6H); 6.84-7.08(m, 4H); 7.08-7.19(m, 2H); 7.21-7.39(m, 4H); 7.76(d, 1H)。

实施例 81

2-羧甲基-1-(4-二甲基氨基苯基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 1-(4-二甲基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 1-(4-二甲基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.37mmol, 见上述实施例 16 步骤(b))及 4-三氟甲氧基苯基硼酸(50mg, 0.74mmol)制备, 产率 120mg(57%)。

(b) 2-羧甲基-1-(4-二甲基氨基苯基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 1-(4-二甲基氨基苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(120mg, 0.21mmol, 见上述步骤(a))制备。产率 40mg(37%), mp 188-192°C。

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.00(m, 6H); 3.79(s, 2H); 6.82-7.10

(m, 6H); 7.14-7.26(m, 2H); 7.28-7.39(m, 2H); 7.74(d, 1H)。

实施例 82

2-羧甲基-1-(3-氯苯基)-5-(4-异丙氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 1-(3-氯苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-异丙氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 1-(3-氯苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-羟基吲哚-3-羧酸乙基酯(135mg, 0.34mmol, 见上述实施例 8 步骤(b))及 4-异丙氧基苯基硼酸(91mg, 0.50mmol)制备, 产率 70mg(39%)。

(b) 2-羧甲基-1-(3-氯苯基)-5-(4-异丙氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸

将 1-(3-氯苯基)-2-乙氧羰基甲基-5-(4-异丙氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(65mg, 0.12mmol, 见上述步骤(a)), NaOH(水溶液, 1M, 15mL), 并且 EtOH(20mL)的混合物在 50℃加热 48 小时, 于室温搅拌过夜、以 HCl(水溶液, 1M)酸化至 pH 4 并以萃取 CH₂Cl₂。将有机层以 H₂O 及盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩并以色谱纯化。产率 45mg(78%), mp 188-190℃。

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29(d, J=6.1Hz, 6H); 3.82-4.16(m, 2H); 4.44(七重峰, J=6.1Hz, 1H); 6.76-7.02(m, 6H); 7.28-7.59(m, 4H); 7.81(s, 1H)。

实施例 83

2-羧甲基-1-(4-哌啶-1-基苯基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-1-(4-哌啶-1-基苯基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-哌啶-1-基-苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(300mg, 0.66mmol, 见上述实施例 17 步骤(b))及 4-三氟甲氧基苯基硼酸(270mg, 1.32mmol)制备, 产率 257mg(63%)。

(b) 2-羧甲基-1-(4-哌啶-1-基苯基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-1-(4-哌啶-1-

基苯基)-5-(4-三氟甲氧基苯氧基)吲哚-3-羧酸乙基酯(250mg, 0.41mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 30mg(13%), mp >200°C。

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.50-2.01(m, 4H); 2.07-2.37(m, 2H); 3.88-4.09(m, 2H); 4.02(s, 2H); 4.16-4.38(m, 2H), 6.96-7.15(m, 4H); 7.28-7.42(m, 2H); 7.68-7.87(m, 3H); 8.25-8.40(m, 2H)。

实施例 84

2-羧甲基-5-(4-氯苯氧基)-1-(4-哌啶-1-基-苯基)吲哚-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-5-(4-氯苯氧基)-1-(4-哌啶-1-基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-哌啶-1-基-苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(150mg, 0.33mmol, 见上述实施例 17 步骤(b))及 4-氯苯基硼酸(100mg, 0.66mmol)制备, 产率 120mg(63%)。

(b) 2-羧甲基-5-(4-氯苯氧基)-1-(4-哌啶-1-基-苯基)吲哚-3-羧酸

目标化合物根据实施例 2 步骤(d)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-(4-氯苯氧基)-1-(4-哌啶-1-基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(120mg, 0.21mmol, 见上述步骤(a))制备, 产率 50mg(46%), mp 183-187°C。

200 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.50-1.77(m, 6H); 3.19-3.54(m, 4H); 3.76(s, 2H); 6.89(dd, $J=8.9$, 2.2Hz, 1H), 6.93-7.04(m, 3H); 7.05-7.15 (m, 2H); 7.17-7.27(m, 2H); 7.32-7.43(m, 2H); 7.71(d, $J=2.2$ Hz, 1H)。

实施例 85

3-(2-乙酰氨基-2-羧乙基)-1-(4-环戊基氧基苯基)-5-(4-三氟甲基苯基)吲哚-2-羧酸

(a) 3-(2-乙酰氨基-1-(4-环戊基氧基苯基)-2-乙氧羰基乙烯基)-5-(4-三氟甲基苯基)吲哚-2-羧酸乙基酯

将 1-(4-环戊基氧基苯基)-3-碘-5-(4-三氟甲基苯基)吲哚-2-羧酸乙基酯(700mg, 1.13mmol; 见上述步骤(c)实施例 67)、2-乙酰氨基丙烯酸乙基酯(324mg, 2.26mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$ (39.6mg, 0.056mmol)、 NaOAc (370mg,

4.52mmol)、Et₃N(0.22ml, 1.6mmol)及DMF(2.1mL)的混合物在 100℃搅拌 21 小时, 冷却并以稀释 EtOAc。将混合物以 NaHCO₃(水溶液, 5%), HCl(水溶液, 0.5M), H₂O 及盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 浓缩及色谱纯化得小标题化合物。产率 375mg(52%)。

(b) 3-(2-乙酰氨基-1-(4-环戊基氧基苯基)-2-乙氧羰基乙基)-5-(4-三氟甲基苯基)吲哚-2-羧酸乙基酯

将 3-(2-乙酰氨基-1-(4-环戊基氧基苯基)-2-乙氧羰基乙基)-5-(4-三氟甲基苯基)吲哚-2-羧酸乙基酯(370mg, 0.58mmol; 见上述步骤(b))的甲醇(15mL)及 THF(15mL)中的溶液以 Pd-C(10%, 300mg) (室温, 7 巴)氢化 6.5 小时。将混合物以硅藻土过滤, 浓缩得小标题化合物。产率 378mg(100%)。

(c) 3-(2-乙酰氨基-2-羧乙基)-1-(4-环戊基氧基苯基)-5-(4-三氟-甲基苯基)吲哚-2-羧酸

将 3-(2-乙酰氨基-1-(4-环戊基氧基苯基)-2-乙氧羰基乙基)-5-(4-三氟甲基苯基)吲哚-2-羧酸乙基酯(373mg, 0.60mmol; 见上述步骤(b)), NaOH(240mg, 6mmol)、H₂O(10mL)及 EtOH(14mL)的混合物回流加热 3 小时, 冷却并以 HCl(水溶液, 1M)酸化至 pH 2。收集固体并以甲苯/EtOH 重结晶得目标化合物。产率 218mg(62%)。

200 MHz ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 13.0-12.4(2H, br s), 8.33(1H, d, *J*=8.2Hz), 8.19(1H, d, *J*=1.5Hz), 8.00-7.90(2H, m), 7.85-7.75(2H, m), 7.62(1H, dd, *J*=8.8, 1.5Hz), 7.24-7.15(2H, m), 7.07(1H, d, *J*=8.8Hz), 7.07-6.96(2H, m), 4.92-4.80(1H, m), 4.68-4.50(1H, m), 3.67(1H, dd, *J*=13.9, 6.2Hz), 3.41-3.27(1H, m), 2.06-1.50(8H, m), 1.65(3H, s)。

实施例 86

[5-(4-叔丁基苯基)-2-羧基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-基甲基]羧甲基甲基铵氯化物

(a) 5-溴-3-甲酰基吲哚-2-羧酸乙基酯

于 0℃搅拌下将草酰氯(3.43mL, 39.9mmol)加入至 DMF(30mL)及 CH₂Cl₂(80mL)。于 0℃20 分钟后, 将 5-溴吲哚-2-羧酸乙基酯(10g, 37.3mmol)

的 DMF 溶液(80mL)加入。将混合物在室温搅拌 24 小时, 倾入至 NaHCO_3 (水溶液, 饱和)中, 以 CH_2Cl_2 萃取。合并的萃取物以 H_2O 及盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)及浓缩。以 EtOH 重结晶得小标题化合物。产率 8.9g(81%)。

(b) 5-溴-3-甲酰基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-2-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 5-溴-3-甲酰基吡啶-2-羧酸乙基酯(4g, 13.51mmol; 见上述步骤(a))及 4-异丙氧基苯基硼酸(4.86g, 27.02mmol)制备, 产率 4.1g(71%)。

(c) 5-(4-叔丁基苯基)-3-甲酰基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-2-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 67 步骤(a)的方法自 5-溴-3-甲酰基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-2-羧酸乙基酯(4.07g, 9.46mmol; 见上述步骤(b))及 4-叔丁基苯基硼酸(2.53g, 14.19mmol)制备, 产率 4.16g(91%)。

(d) 5-(4-叔丁基苯基)-3-[(乙氧羰基甲基甲基氨基)甲基]-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-2-羧酸乙基酯

将 *N*-甲基甘氨酸乙基酯盐酸盐(255mg, 1.66mmol)加入至 5-(4-叔丁基苯基)-3-甲酰基-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-2-羧酸乙基酯(400mg, 0.83mmol; 见上述步骤(c))的甲醇悬液(20mL)中, 加入几滴冰乙酸将 pH 调至 6。于室温反应 1 小时后, 将 NaCNBH_3 (75mg, 1.18mmol)加入, 将混合物在室温搅拌 24 小时, 倾至 H_2O 中并以 EtOAc 萃取。合并的萃取物以 H_2O 及盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 浓缩及色谱纯化得小标题化合物。产率 400mg(87%)。

(e) 5-(4-叔丁基苯基)-3-[(乙氧羰基甲基甲基氨基)甲基]-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-2-羧酸

将 5-(4-叔丁基苯基)-3-[(乙氧羰基甲基甲基氨基)-甲基]-1-(4-异丙氧基苯基)吡啶-2-羧酸乙基酯(198mg, 0.36mmol, 见上述步骤(d)), NaOH (水溶液, 1M, 2mL)及二氧六环(3mL)的混合物在 120°C 加热 30 分钟, 冷却, 以 HCl (水溶液, 1M)酸化至 pH 5 并以 EtOAc 萃取。合并的萃取物以 H_2O 及盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 浓缩并以色谱纯化得小标题化合物。产率 184mg(98%)。

(f)[5-(4-叔丁基苯基)-2-羧基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-基甲基]羧甲基甲基铵氯化物

将过量的 HCl(4M 的二氧六环溶液)加入至 5-(4-叔丁基苯基)-3-[(乙氧羰基甲基甲基-氨基)甲基]-1-(4-异丙氧基-苯基)-吲哚-2-羧酸乙基酯(189mg, 0.35mmol; 见上述步骤(e))的二氧六环悬液(4mL)中。将混合物浓缩 10 分钟后, 将残留物以 Et₂O 处理, 过滤得目标化合物。

200 MHz ¹HNMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.28-8.23(1H, m), 7.69-7.59(3H, m), 7.54-7.46(2H, m), 7.35-7.26(2H, m), 7.14-7.03(3H, m), 4.83(2H, s), 4.71(1H, m), 4.12(2H, s), 2.84(3H, s), 1.34(6H, d, *J*=6.0Hz), 1.33(9H, s)。

实施例 87

1-[5-(4-叔丁基苯基)-2-羧基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-基甲基]-2-羧基吡咯烷鎓氯化物(pyrrolidinium chloride)

目标化合物根据实施例 86 自 5-(4-叔丁基苯基)-3-甲酰基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-2-羧酸乙基酯及 *L*-脯氨酸甲基酯盐酸盐制备。

200 MHz ¹HNMR (DMSO-*d*₆) δ: 14.0-11.0(2H, br s), 8.33(1H, s), 7.72-7.60(3H, m), 7.54-7.45(2H, m), 7.33-7.25(2H, m), 7.15-7.03(3H, m), 5.02(1H, d, *J*=13.4Hz), 4.94(1H, d, *J*=13.4Hz), 4.71(1H, m), 4.45(1H, dd, *J*=9.0, 6.5Hz), 3.67-3.52 (1H, m), 3.44- 3.25(1H, m), 2.53-2.47(1H, m), 2.18-1.80 (3H, m), 1.35(6H, d, *J*=6.0Hz), 1.33(9H, s)。

实施例 88

3-(2-羧乙基)-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吲哚-2-羧酸

(a) 3-甲酰基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吲哚-2-羧酸乙基酯

于 80℃ 氩气下将 Pd₂(dba)₃(0.31g, 0.034mmol)及三环己基膦(57mg, 0.20mmol)的二氧六环溶液(3.4mL)加入至搅拌的 5-溴-3-甲酰基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-2-羧酸乙基酯(581mg, 1.35mmol, 见实施例 86 步骤(b))、

KOAc(198mg, 2.02mmol), 双(频哪醇合)-二硼(375mg, 1.46mmol)及二氧六环(10mL)混合物中。将混合物在 80℃搅拌 24 小时, 冷却后以硅藻土过滤。固体以 EtOAc 洗涤, 浓缩合并的滤物并以色谱纯化得小标题化合物。产率 600g(93%)。

(b) 3-甲酰基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吲哚-2-羧酸乙基酯

将 3-甲酰基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊-2-基)吲哚-2-羧酸乙基酯(600mg, 1.26mmol; 见上述步骤(a))、2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(426mg, 1.89mmol)、Na₂CO₃(水溶液, 2M, 1.89mL, 3.78mmol)、Pd(PPh₃)₄(70mg, 0.06mmol), EtOH(5mL)及甲苯(20mL)的混合物在 80℃加热 24 小时, 冷却后倾入至 H₂O 中, 以 EtOAc 萃取。合并的萃取物以 H₂O 及盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 浓缩及色谱纯化得小标题化合物。产率 500mg(80%)。

(c) 3-(2-乙氧羰基乙烯基)-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)吲哚-2-羧酸乙基酯

将(乙氧基羰基亚甲基)三苯基正膦(330mg, 0.95mmol)加入至 3-甲酰基-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-吲哚-2-羧酸乙基酯(427mg, 0.95mmol; 见上述步骤(b))的 DMF 悬液(15mL)中, 将混合物在室温搅拌 3 小时。加入另一份(乙氧基羰基亚甲基)三苯基正膦(165mg, 0.47mmol), 持续搅拌 12 小时。将混合物倾入至 H₂O 中, 以 EtOAc 萃取。合并的萃取物以 H₂O、盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 浓缩及色谱纯化得小标题化合物。产率 386mg(80%)。

(d) 3-(2-乙氧羰基乙基)-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)吲哚-2-羧酸乙基酯

将 3-(2-乙氧羰基乙烯基)-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吲哚-2-羧酸乙基酯(150mg, 0.26mmol, 见上述步骤(c)), Pd-C(10%), 环己烯(1.2mL)在无水 EtOH 的混合物在微波辐射下 135℃加热 1 小时。将混合物以硅藻土过滤并以 EtOAc 洗涤固体。浓缩合并的滤物得小标题化合物。产率

150mg(100%)。

(e) 3-(2-羧乙基)-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吲哚-2-羧酸

将 3-(2-乙氧羰基乙基)-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-三氟甲基吡啶-2-基)吲哚-2-羧酸乙基酯(150mg, 0.26mmol; 见上述步骤(d)), NaOH(水溶液, 1M, 2.5mL)及二氧六环(4mL)的混合物在 90℃加热 1 小时, 冷却, HCl(水溶液, 1M)酸化至 pH 2 并以 EtOAc 萃取。合并的萃取物以 H₂O 及盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩及色谱纯化得目标化合物。产率 50mg(38%)。

200 MHz ¹HNMR (DMSO-*d*₆) δ: 15.0-14.0(2H, br s) 9.06-8.97(1H, m), 8.57-8.49(1H, m), 8.32-8.18(2H, m), 8.03(1H, dd, *J*=8.8, 1.2Hz), 7.27-7.16(2H, m), 7.14(1H, d, *J*=8.8Hz), 7.04-6.91(2H, m), 4.74-4.51(1H, m), 3.40-3.24(2H, m), 2.77-2.63(2H, m), 1.30(6H, d, *J*=5.9Hz)。

实施例 89

2-羧甲基-5-(3-氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸

(a) 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(b)的方法自 3-(4-异丙氧基苯基氨基)戊-2-烯二酸二乙基酯(2.76g, 10.5mmol; 根据 *J. Org. Chem.* 1951, 16, 896 所述的方法))制备, 产率 1.40g(40%)。

(b) 2-乙氧羰基甲基-5-(3-氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯

小标题化合物根据实施例 1 步骤(c)的方法自 2-乙氧羰基甲基-5-羟基-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(0.96g, 2.26mmol; 见上述步骤(a))及 3-氯苯基硼酸(0.70g, 4.52mmol))制备, 产率 100mg(39%)。

(c) 2-羧甲基-(3-氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸

将 2-乙氧羰基甲基-5-(3-氯苯氧基)-1-(4-异丙氧基苯基)吲哚-3-羧酸乙基酯(0.10g, 0.19mmol; 见上述步骤(b)), NaOH(0.10g, 2.50mmol), H₂O(2.5mL)及 EtOH(2.5mL)的混合物回流加热 2 小时, 冷却并以 HCl(浓溶液)酸化。收

集固体及干燥得目标化合物。产率 0.06g(66%)。

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 13.0-12.0(2H, br s) 7.72(1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.42-7.30(3H, m), 7.21-7.08(3H, m), 7.04(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.02-6.96(2H, m), 6.92(1H, dd, $J=8.8, 1.9\text{Hz}$), 4.73(1H, m), 3.95 (2H, s), 1.33(6H, d, $J=5.9\text{Hz}$)。

实施例 90

根据此处描述的技术制备下述化合物:

3-(2-羧乙基)-1-(4-(环戊基氧基)苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)-吡啶-2-羧酸;

1-(4-(环戊基氧基)苯基)-3-(2,2-二羧乙基)-5-(4-(三氟-甲基)-苯基)吡啶-2-羧酸;

3-(3-羧丙基)-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-吡啶-2-羧酸;

3-((1R,2R)-2-羧基环己基)-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-羧酸;

3-(2-羧基丙-2-基)-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-羧酸;

3-((1R, 2R)-2-羧基环丙基)-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-(三氟-甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-羧酸;

2-(羧甲基)-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-3-羧酸;

2-(4-羧基苯基)-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-3-羧酸;

1-(4-(环戊基氧基)苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2,3-二羧酸;

1-(4-(环戊基氧基)苯基)-3-膦酰基-5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-羧酸;

3-(3-羧基苯基)-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-羧酸; 及

3-(5-羧基吡啶-3-基)-1-(4-异丙氧基苯基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶 2-基)吡啶-2-羧酸。

实施例 91

将实施例的标题化合物在上述的生物学测试中进行测试并且发现在浓度为 10 μ M 或更低时显示出对 mp GES-1 的 50%的抑制。例如，对于实施例的下列化合物，在下述实施例化合物浓度观察至 IC₅₀ 值：

实施例19: 4300nM

实施例67: 1900nM

实施例85: 6900nM

实施例87: 2300nM

实施例88: 5400nM