

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D209/42
A61K 31/405

[12]发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 94105367.9

[45]授权公告日 2000 年 4 月 12 日

[11]授权公告号 CN 1051301C

[22]申请日 1994.4.28 [24]颁证日 2000.1.15
[21]申请号 94105367.9
[30]优先权
[32]1993.4.28 [33]JP [31]125085/1993
[73]专利权人 住友制药株式会社
地址 日本大阪府
[72]发明人 小岛淳之 北野正史 宫岸明
野口毅 八木秀树 中野和弘
大桥尚仁
[56]参考文献
DE-A-4127026 1993. 2.18 C07D241/26
EP-A-0116360 1984. 8.22 C07D209/42
EP-A-0416499 1991. 3.13 C07C311/47
审查员 冯吾战

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所
代理人 张元忠

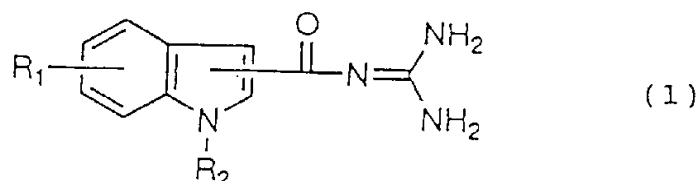
权利要求书 7 页 说明书 126 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 吡啶酰基胍衍生物,其药物组合物及用途
[57]摘要
由式(1)表示的新吡啶酰基胍衍生物,它们抑制
Na⁺/H⁺交换活性 且用于预防和治疗由增大的 Na⁺/
H⁺交换活性引起的疾病。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 由式 (1) 表示的吡啶酮基胍衍生物或其可药用酸加成盐:



其中:

R_1 表示一个或多个, 相同或不同的取代基, 它们包括氢原子, 烷基, 取代烷基, 链烯基, 链炔基, 环烷基, 卤原子, 硝基, 酰基, 羧基, 烷氧基羰基, 芳香基, 以及由式 $-OR_3$, $-NR_6R_7$, $-SO_2NR_6R_7$ 或 $-S(O)_nR_{40}$ 表示的基团;

R_2 表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 环烷基, 羟基, 烷氧基或由式 $-CH_2R_{20}$ 表示的基团;

R_3 表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 环烷基或由式 $-CH_2R_{30}$ 表示的基团, 其 R_{30} 表示链烯基或链炔基;

R_6 和 R_7 每个独立地表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 环烷基, 酰基或由式 $-CH_2R_{60}$ 表示的基团, 其中 R_{60} 表示链烯基或链炔基; 或 R_6 和 R_7 结合在一起形成饱和的 5- 到 7- 员环氨基, 在其环中可以含有其它杂原子;

R_{40} 表示烷基或取代烷基;

n 表示 0, 1 或 2; 且

R_{20} 表示链烯基或链炔基;

条件是 R_1 和胍基羰基可以在吡啶核的 5- 和 6- 员环的任一个上被取代, 其中

烷基是含 8 或少于 8 个碳原子的直链或支链烷基，
 链烯基是含有至多 6 个碳原子的链烯基，
 链炔基是含 2 到 6 个碳原子的链炔基，
 环烷基是含 3 到 7 个碳原子的环烷基，
 酰基是含至多 8 个碳原子的直链或支链烷酰基，含至多 10
 个碳原子的芳基烷酰基，以及含至多 11 个碳原子的芳酰基，
 烷氧基羰基是含至多 6 个碳原子的直链或支链烷氧基羰基，
 芳香基是可以含有取代基的芳基或杂芳基，芳基是含至多 10
 个碳原子的芳基，杂芳基是含 1 到 4 个氮原子的 5- 或 6- 员芳
 香基或含 1 到 2 个氮原子和 1 个氧原子或硫原子的 5- 或 6- 员
 芳香环，

在取代芳基或杂芳基中取代基是羟基，烷氧基，卤原子，硝
 基或由式 $-NR_6R_7$ 表示的基团，其中 R_6 和 R_7 定义同上，

烷氧基是含至多 6 个碳原子的直链或支链烷氧基，

通过 R_6 和 R_7 结合在一起形成且其中可以含有其它杂原子的
 饱和 5- 到 7- 员环氨基，是含 1 到 3 个氮原子的 5- 到 7- 员环
 基和含 1 个氮原子和 1 个氧原子的 5- 到 7- 员环基，

在取代烷基中取代基是环烷基，卤原子，羟基，烷氧基，氰
 基，羧基，烷氧基羰基，酰基，芳香基，或由式 $-CONR_4R_5$ 或 $-NR_6R_7$
 表示的基团，其中 R_4 和 R_5 每个独立表示氢原子或烷基，或 R_4 和
 R_5 结合在一起形成可以在其环中含有其它杂原子的饱和 5- 到 7
 - 员环氨基，其中 R_6 、 R_7 环烷基、烷氧基、烷氧基羰基、酰基、
 芳香基、烷基定义如上，

由 R_4 和 R_5 结合在一起形成且在其环中可以含有其它杂原子

的饱和 5- 到 7- 员环氨基包括上述由 R_6 和 R_7 形成的环氨基定义
的相同基团。

2. 按照权利要求 1 的吡啶酮基胍衍生物或其可药用酸加成盐，
其中：

R_1 表示氢原子，烷基，取代烷基，链烯基，环烷基，卤原子，
硝基，烷酰基，羧基，烷氧基羰基，芳基，烷基磺酰基，以及由
式 $-OR_3$ ， $-NR_6R_7$ 表示的基团；

R_3 表示氢原子，烷基或取代烷基；

R_6 和 R_7 每个独立地表示氢原子，烷基，取代烷基，环烷基，
烷酰基或芳酰基；或 R_6 和 R_7 结合在一起形成饱和的 5- 到 7- 员
环氨基，在其环中可以含有其它杂原子；

其中烷基、链烯基、环烷基、酰基、芳基、烷氧基羰基、取
代烷基中的取代基，饱和的 5- 到 7- 员环氨基的定义如权利要
求 1 中所述。

3. 按照权利要求 1 的吡啶酮基胍衍生物或其可药用酸加成
盐，其中 R_1 表示氢原子，烷基，取代烷基，其中取代基是羟基或
由式 $-NR_6R_7$ 表示的基团，多卤代烷基，链烯基，环烷基，卤原子，
硝基，烷酰基，羧基，苯基，烷基磺酰基或由式 $-OR_{31}$ 表示的基
团，其中 R_{31} 表示氢原子或烷基，或用羟基，羧基，苯基，氨基
甲酰基，单- 或双- 烷基氨基甲酰基或由式 $-NR_6R_7$ 表示的基团取
代的烷基，

其中烷基、链烯基、取代烷基、环烷基、烷酰基、 R_6 、 R_7 如权
利要求 1 中所述。

4. 按照权利要求 1 的吡啶酮基胍衍生物或其可药用酸加成

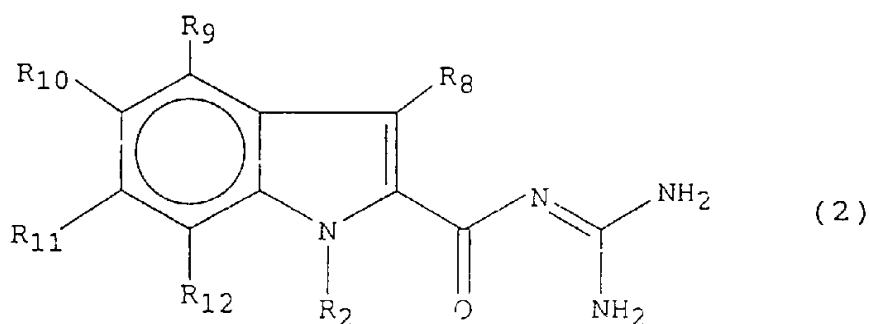
盐, 其中 R_1 表示烷基, 多卤代烷基, 链烯基, 卤原子, 硝基或由式 $-OR_{32}$ 表示的基团, 其中 R_{32} 表示氢原子或烷基, 或用羟基, 氨基甲酰基, 或单-或双-烷基氨基甲酰基或由式 $-NR_6R_7$ 表示的基团取代的烷基,

其中烷基, 链烯基的定义如权利要求 1 中所述。

5. 按照权利要求 1, 2, 3 或 4 中任一个的吡啶酮基胍衍生物或其可药用酸加成盐, 其中 R_2 表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 羟基或烷氧基, 其中烷基, 取代烷基, 烷氧基的定义如权利要求 1 中所述。

6. 按照权利要求 1, 2, 3 或 4 中任一个的吡啶酮基胍衍生物或其可药用酸加成盐, 它是 2-吡啶酮基胍化合物。

7. 根据权利要求 1 的吡啶酮基胍衍生物或其可药用酸加成盐, 由式 (2) 表示:



其中:

R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} 和 R_{12} 每个独立地表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 链烯基, 链炔基, 环烷基, 卤原子, 硝基, 酰基, 羧基, 烷氧基羰基, 芳香基, 或由式 $-OR_3$, $-NR_6R_7$, $-SO_2NR_6R_7$ 或 $-S(O)_nR_{40}$ 表示的基团;

R_7 表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 环烷基, 羟基, 烷氧基或由式 $-CH_2R_{20}$ 表示的基团;

R_3 表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 环烷基或由式 $-\text{CH}_2\text{R}_{30}$ 表示的基团, 其 R_{30} 表示链烯基或链炔基;

R_6 和 R_7 每个独立地表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 环烷基, 酰基或由式 $-\text{CH}_2\text{R}_{60}$ 表示的基团, 其中 R_{60} 表示链烯基或链炔基; 或 R_6 和 R_7 结合在一起形成饱和的 5- 到 7- 员环氨基, 在其环中可以含有其它杂原子;

R_{40} 表示烷基或取代烷基;

n 表示 0, 1 或 2; 且

R_{20} 表示链烯基或链炔基;

其中烷基、链烯基、链炔基、环烷基、酰基、烷氧基羰基、芳香基、取代烷基中的取代基、烷氧基、饱和的 5- 到 7- 员环氨基的定义如权利要求 1 中所述。

8. 按照权利要求 7 的吡啶酰基胍衍生物或其可药用酸加成盐, 其中 R_8 表示氢原子, 且 R_{10} 表示氢原子或卤原子。

9. 按照权利要求 7 或 8 的任一个的吡啶酰基胍衍生物或其可药用酸加成盐, 其中 R_9 表示氢原子, 烷基, 多卤代烷基, 环烷基, 链烯基, 卤原子, 硝基, 烷基磺酰基, 或由式 $-\text{OR}_{33}$ 表示的基团, 其中 R_{33} 表示氢原子, 烷基或芳基烷基,

其中烷基、环烷基、链烯基、芳基的定义如权利要求 1 所述。

10. 按照权利要求 7 或 8 中任一个的吡啶酰基胍衍生物或其可药用酸加成盐, 其中 R_{11} 和 R_{12} 每个独立表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 其中取代基是羟基或由 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 表示的基团, 多卤代烷基, 链烯基, 环烷基, 卤原子, 硝基, 或由式 $-\text{OR}_3$ 或 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 表示的基团,

其中 R_3 、 R_6 、 R_7 烷基、链烯基、环烷基的定义如权利要求 1 中所述。

11. 按照权利要求 9 的吡啶酮基胍衍生物或其可药用酸加成盐，其中 R_{11} 和 R_{12} 每个独立表示氢原子，烷基，取代烷基，其中取代基是羟基或由 $-NR_6R_7$ 表示的基团，多卤代烷基，链烯基，环烷基，卤原子，硝基，或由式 $-OR_3$ 或 $-NR_6R_7$ 表示的基团，

其中 R_3 、 R_6 、 R_7 烷基、链烯基、环烷基的定义如权利要求 1 中所述。

12. 按照权利要求 7 或 8 中任一个的吡啶酮基胍衍生物或其可药用酸加成盐，其中 R_2 表示氢原子，烷基，取代烷基，羟基或烷氧基，其中的烷基、取代烷基、烷氧基的定义如权利要求 1 中所述。

13. 按照权利要求 9 的吡啶酮基胍衍生物或其可药用酸加成盐，其中 R_2 表示氢原子，烷基，取代烷基，羟基或烷氧基，其中的烷基、取代烷基、烷氧基的定义如权利要求 1 中所述。

14. 按照权利要求 10 的吡啶酮基胍衍生物或其可药用酸加成盐，其中 R_2 表示氢原子，烷基，取代烷基，羟基或烷氧基，其中的烷基、取代烷基、烷氧基的定义如权利要求 1 中所述。

15. 按照权利要求 1 的吡啶酮基胍衍生物或其可药用盐，其中的吡啶酮基胍衍生物是 1-甲基-2-吡啶酮基胍。

16. 按照权利要求 1 的吡啶酮基胍衍生物或其可药用盐，其中的吡啶酮基胍衍生物是 1,4-二甲基-2-吡啶酮基胍。

17. 用于治疗由增大的 Na^+/H^+ 交换活性引起疾病的药物组合物，其包括有效量的权利要求 1 的化合物作为活性成分和可药用

的载体和稀释剂。

18. 权利要求 1 的吡啶酰基胍衍生物或其可药用酸加成盐在生产用于治疗由增大的 Na^+/H^+ 活性引起疾病的药剂中的应用。

说 明 书

吲哚酰基胍衍生物，其药物组合物及用途

本发明涉及新的吲哚酰基胍衍生物。本发明也涉及含吲哚酰基胍衍生物作为活性组分、用于预防和治疗由增大的钠/质子 (Na^+/H^+) 交换活性引起的疾病的钠/质子 (Na^+/H^+) 交换抑制剂。

某些多环芳酰基胍衍生物以含有多缩合环的那些著称，例如，秦，9，10-二氢蒽，苯并呋喃，2，3-二氢苯并呋喃，苯并噻吩，苯并噻唑，亚甲基二氧基苯，吡啶并噻吩，嘧啶并噻吩，喹啉，1，6-萘啶，1，8-萘啶，3，4-二氢苯并吡喃，3，4-二氢喹唑啉-4-酮，1，2，3，4-四氢喹唑啉-2-酮，喹喔啉，5，6，7，8-四氢喹喔啉，苯并吡啶，苯并三吡啶，苯并咪唑并噻吩，苯并吡喃并吡喃或苯并呋喃环。有一种已知的1-胍基-羧基色氨酸作为带吲哚环的一种芳酰基胍衍生物，但此化合物仅在化学文摘登记号为18322-34-4中登记，没有指示其来源。

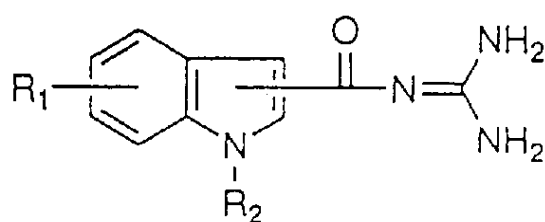
对于一些单环芳酰基胍衍生物，已知由例如 氮氮吡啶 代表的吲哚酰基胍衍生物具有钠/质子 (Na^+/H^+) 交换抑制活性和抗心律不齐活性，参见J. Membrane Biol., 105卷，1 (1988)；和Circulation, 79卷，1257 (1989)。最近报导也表明苯甲酰基胍衍生物具有钠/质子 (Na^+/H^+) 交换抑制和抗心律不齐活性，参见J. Mol. Cell. Cardiol., 24卷，补充I，S. 92 (1992)；出处同上，24卷，补充I，S. 117 (1992)；和

日本专利公开号 3 - 106858 和 5 - 339228。

本发明的一个目的是提供新的吲哚酰基胍衍生物，它们具有抑制钠/质子 (Na^+/H^+) 交换活性，因此用于治疗 and 预防由增大的钠/质子 (Na^+/H^+) 交换活性引起的疾病，例如，高血压，心律不齐，心绞痛，心肥大，与缺血性再灌注有关的器官疾病如心缺血再灌注损伤，由外科治疗如器官移植或经皮透照法冠状血管成形术 (PTCA) 诱发的疾病，大脑缺血疾病如与脑梗塞有关的疾病，大脑出血后引起的作为后遗症的疾病，或脑水肿；或由过量的细胞增生如成纤维细胞增生，平滑肌细胞增生或肾小球膜细胞增生引起的疾病，例如这些疾病为动脉粥样硬化，肺纤维化，肝纤维化，肾纤维化，血管小球的肾硬化，器官肥大，前列腺肥大，糖尿病并发症或 PTCA 后再发性狭窄。

本发明的另一目的是提供含有吲哚酰基胍衍生物作为活性物质的组合物，它们抑制钠/质子 (Na^+/H^+) 交换活性且用于预防和治疗由不正常的钠/质子 (Na^+/H^+) 交换活性引起的疾病。

本发明涉及由下面通式 (I) 表示的吲哚酰基胍衍生物及其可药用酸加成盐：-



(1)

其中：

R_1 表示一种或多种，相同或不同的取代基，它们包括氢原子，烷基，取代烷基，链烯基，链炔基，环烷基，卤原子，硝基，酰基，羧

基, 烷氧基羰基, 芳香基, 以及由式 $-OR_3$, $-NR_6R_7$, $-SO_2NR_6R_7$ 或 $-S(O)_nR_4$ 表示的基团;

R_2 表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 环烷基, 羟基, 烷氧基或由式 $-CH_2R_{20}$ 表示的基团;

R_3 表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 环烷基或由式 $-CH_2R_{30}$ 表示的基团, 其 R_{30} 表示链烯基或链炔基;

R_6 和 R_7 每个独立地表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 环烷基, 酰基或由式 $-CH_2R_{60}$ 表示的基团, 其中 R_{60} 表示链烯基或链炔基; 或 R_6 和 R_7 结合在一起形成饱和的 5 - 到 7 - 员环氨基, 在其环中可以含有其它杂原子;

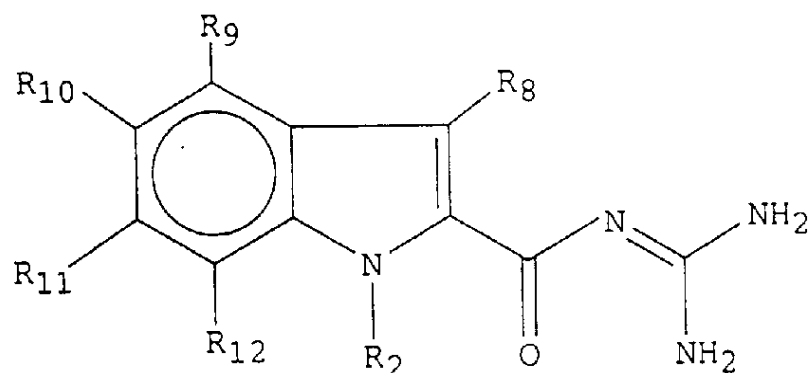
R_{40} 表示烷基或取代烷基;

n 表示 0, 1 或 2; 且

R_{20} 表示链烯基或链炔基;

条件是 R_1 和胍基羰基可以在吡啶核的 5 - 和 6 - 员环的任一个上被取代。

在式 (I) 的吡啶酰基胍衍生物中, 式 (2) 表示的化合物及其可药用酸加成盐是尤其优选的:



(2)

其中:

R_8, R_9, R_{10}, R_{11} 和 R_{12} 每个独立地表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 链烯基, 链炔基, 环烷基, 卤原子, 硝基, 酰基, 羧基, 烷氧基, 羰基, 芳香基, 以及由式 $-OR_3, -NR_6R_7, -SO_2NR_6R_7$ 或 $-S(O)_nR_4$ 表示的基团;

R_2 表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 环烷基, 羟基, 烷氧基或由式 $-CH_2R_{20}$ 表示的基团;

R_3 表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 环烷基或由式 $-CH_2R_{30}$ 表示的基团, 其 R_{30} 表示链烯基或链炔基;

R_6 和 R_7 每个独立地表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 环烷基, 酰基或由式 $-CH_2R_{60}$ 表示的基团, 其中 R_{60} 表示链烯基或链炔基; 或 R_6 和 R_7 结合在一起形成饱和的 5 - 到 7 - 员环氨基, 在其环中可以含有其它杂原子;

R_{40} 表示烷基或取代烷基;

n 表示 0, 1 或 2; 且

R_{20} 表示链烯基或链炔基。

本发明吡啶酰基胍衍生物中的基团分别详细描述如下。

烷基指含 8 或少于 8 个碳原子的直链或支链烷基, 如甲基, 乙基, 丙基, 2 - 丙基, 丁基, 2 - 丁基, 2 - 甲基丙基, 1, 1 - 二甲基乙基, 戊基, 己基, 庚基和辛基。

链烯基指含有至多 6 个碳原子的链烯基, 例如, 乙烯基, 烯丙基, 异丙烯基, 1 - 丙烯基, 丁烯基, 戊烯基和己烯基。

链炔基指含 2 到 6 个碳原子的链炔基, 例如, 乙炔基, 炔丙基, 丁炔基和戊炔基。

环烷基指含 3 到 7 个碳原子的环烷基，例如，环丙基，环丁基，环戊基，环己基和环庚基。

卤原子的典型例子包括氟，氯和溴。

酰基指含至多 8 个碳原子的直链或支链烷酰基，例如，乙酰基，丙酰基和 2 - 甲基丙酰基；含至多 10 个碳原子的芳基烷酰基，例如，苯基乙酰基和苯基丙酰基；以及含至多 11 个碳原子的芳酰基，例如，苯甲酰基，1 - 萘甲酰基和 2 - 萘甲酰基。

烷氧基碳基指含至多 6 个碳原子的直链或支链烷氧基碳基，例如，甲氧基碳基，乙氧基碳基，丙氧基碳基和 2 - 丙氧基碳基。

芳香基指可能含有取代基的芳基或杂芳基。芳基的例子是含至多 10 个碳原子的芳基，例如，苯基，甲苯基，萘基，杂芳基的例子是含 1 到 4 个氮原子的 5 - 或 6 - 员芳香基或含 1 到 2 个氮原子和 1 个氧原子或硫原子的 5 - 或 6 - 员芳香环，例如，2 -，3 - 或 4 - 吡啶基，2 - 或 3 - 呋喃基，2 - 或 3 - 噁吩基，1 -，3 - 或 4 - 噁唑基，和 3 -，4 - 或 5 - 异噁唑基。

在取代芳基或杂芳基中取代基的实例包括羟基，烷氧基，卤原子，硝基以及由式 $-NR_6R_7$ 表示的基团。

烷氧基指含至多 6 个碳原子的直链或支链烷氧基，例如，甲氧基，乙氧基，异丙氧基和叔丁氧基。

作为通过 R_6 和 R_7 结合在一起形成且其中可能含有其它杂原子的饱和 5 - 到 7 - 员环氨基，例如有含 1 到 3 个氮原子的 5 - 到 7 - 员环基和含 1 个氮原子和 1 个氧原子的 5 - 到 7 - 员环基。这些环氨基具体的例子包括 1 - 吡咯烷基，哌啶子基，1 - 哌嗪基，吗啉代，4 - 甲基吗啉代。

在取代烷基中取代基的实例包括环烷基，卤原子，羟基，烷氧基，氰基，羧基，烷氧基羰基，酰基，芳香基，或由式 $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ 或 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 表示的基团，其中 R_4 和 R_5 每个独立表示氢原子或烷基，或 R_4 和 R_5 结合在一起形成可能在其环中含有其它杂原子的饱和 5 - 到 7 - 员环氨基。特别是当 R_1 ， R_2 和 R_3 表示取代烷基时，取代基的实例包括环烷基，卤原子，羟基，烷氧基，羧基，烷氧基羰基，酰基，芳族基或由式 $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ 或 $-\text{NR}_6\text{R}_7$ 表示的基团。当 R_6 和 R_7 表示取代烷基时，取代基的实例包括环烷基，羟基，烷氧基，羧基，烷氧基羰基，酰基，芳基或由式 $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ 或 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ 表示的基团。取代烷基中的烷基部分与上述烷基的实例相同。

这种取代的烷基，例如，有用含 3 到 6 个碳原子环烷基取代的、含 1 到 5 个碳原子的烷基，含 1 到 5 个碳原子的多卤烷基，含 1 到 6 个碳原子的羟基烷基，含 2 到 6 个碳原子的烷氧基烷基，含 2 到 6 个碳原子的氰基烷基，含 2 到 6 个碳原子的羧基烷基，含 3 到 8 个碳原子的烷氧基羰基烷基，含 3 到 8 个碳原子的烷酰基烷基，含至多 16 个碳原子的芳酰基烷基，可以被取代的苯基 - 或萘基 - C_1 到 C_5 烷基，其中氮原子可以被 1 或 2 个 C_1 到 C_3 烷基取代的氨基甲酰基 - C_1 到 C_3 烷基，其中氮原子可以被 1 或 2 个 C_1 到 C_3 烷基或 C_7 到 C_{11} 芳基烷基取代的氨基 - C_1 到 C_5 烷基，以及饱和的 5 - 到 7 - 员环氨基 - C_1 到 C_3 烷基。

取代烷基的代表例子包括：

对 R_1 来说：含 1 到 3 个碳原子的多卤烷基如三氟甲基，三氟乙基或三氯甲基；含 1 到 6 个碳原子的羟基烷基如羟基甲基，羟基乙基或 1 - 羟基乙基；以及含 1 到 5 个碳原子的氨基烷基如氨基甲基，氨基

乙基或 1 - 氨基乙基;

对 R_2 来说: 含 1 到 6 个碳原子的羟基烷基如羟基乙基, 羟基丙基, 羟基丁基, 2 - 羟基丙基或 3, 4 - 二羟基丁基; 含 1 到 6 个碳原子的烷氧基烷基如甲氧基乙基, 乙氧基乙基或甲氧基丙基; 含 2 到 6 个碳原子的羧基烷基如羧乙基或羧丙基; 含 3 到 7 个碳原子的烷氧基羰基烷基如甲氧基羰基甲基, 乙氧基羰基甲基或甲氧基羰基乙基; 苯基 - 或萘基 - C_1 到 C_5 烷基 (其中苯基或萘基可以被取代基如 C_1 到 C_3 烷基, 卤原子, 硝基, 氨基, 羟基或 C_1 到 C_3 烷氧基取代) 如苄基, 苯基乙基, 苯基丙基, 苯基丁基或 1 - 或 2 - 萘基甲基; 其中氮原子可以被 1 到 2 个 C_1 到 C_3 烷基取代的氨基甲酰基 - C_1 到 C_3 烷基如氨基甲酰基甲基, 氨基甲酰基乙基或二甲基氨基甲酰基甲基; 或其中氮原子可以被 1 或 2 个 C_1 到 C_3 烷基取代的氨基 - C_1 到 C_5 烷基如氨基乙基, 氨基丙基, 二甲基氨基乙基或二乙基氨基乙基;

对 R_3 和 R_{40} 来说: 含 1 到 6 个碳原子的羟基烷基如羟基乙基, 羟基丙基, 2 - 羟基丙基, 羟基丁基或 2, 3 - 二羟基丁基; 含 2 到 6 个碳原子的羧基烷基如羧基甲基或羧基乙基; 苯基 - C_1 到 C_5 烷基如苄基, 苯基乙基或苯基丙基; 氨基甲酰基 - C_1 到 C_3 烷基如氨基甲酰基甲基或氨基甲酰基乙基; 含 1 到 2 个氮原子其中氮原子可以被 1 或 2 个 C_1 到 C_3 烷基或 C_7 到 C_{11} 芳基烷基取代的氨基 - C_1 到 C_5 烷基如氨基乙基, 氨基丙基, 二甲基氨基乙基, 二甲基氨基丙基或苄基甲基 - 氨基乙基; 或饱和的 5 - 到 7 - 员环氨基 - C_1 到 C_7 烷基如 1 - 吡咯烷基乙基或哌啶子基乙基; 且

对于 R_6 和 R_7 来说: 苯基 - C_1 到 C_5 烷基如苯基乙基。

由 R_4 和 R_5 结合在一起形成且在其环中可能含有其它杂原子的饱

和 5 - 到 7 - 员环氨基的实例包括上述由 R_6 和 R_7 形成的环氨基列举的相同基团。

由式 $-S(O)_n R_{40}$ 表示的基团的实例包括含至多 8 个碳原子的烷基磺酰基, 如甲基磺酰基, 乙基磺酰基, 丙基磺酰基或异丙基磺酰基; 以及相应的烷基亚磺酰基和烷基硫代基。

在式 (1) 的吡啶酰基胍衍生物中, 下面化合物是更优选的。

1. 式 (1) 的吡啶酰基胍衍生物

其中:

R_1 代表氢原子, 烷基, 取代烷基, 链烯基, 环烷基, 卤原子, 硝基, 烷酰基, 羧基, 芳基, 烷基磺酰基, 或由式 $-OR_3$ 或 $-NR_6 R_7$ 表示的基团;

R_3 表示氢原子, 烷基或取代烷基;

R_6 和 R_7 每个独立表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 烷酰基, 芳酰基或芳基烷基; 或 R_6 和 R_7 结合在一起形成在其环中可能含有其它杂原子的饱和 5 - 到 7 - 员环氨基。

2. 上面 1 中描述的吡啶酰基胍衍生物, 其中:

R_1 表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 其中取代基是羟基或由 $-NR_6 R_7$ 表示的基团, 多卤烷基, 链烯基, 环烷基, 卤原子, 硝基, 烷酰基, 羧基, 苯基, 烷基磺酰基或由式 OR_{31} 表示的基团, 其中 R_{31} 表示氢原子或烷基, 或用羟基, 羧基, 苯基, 氨基甲酰基, 单 - 或双 - 烷基氨基甲酰基或由式 $-NR_6 R_7$ 表示的基团取代的烷基。

3. 在上面 1 中描述的吡啶酰基胍衍生物, 其中:

R_1 表示烷基, 多卤烷基, 链烯基, 卤原子, 硝基或由式 $-OR_{32}$ 表示的基团, 其中 R_{32} 表示氢原子或烷基, 或用羟基, 氨基甲酰基, 或

单-或双-烷基氨基甲酰基或由式 $-NR_6R_7$ 表示的基团取代的烷基。

4. 在上面 1 到 3 任一个描述的吲哚酰基胍衍生物, 其中:

R_2 表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 羟基或烷氧基。

5. 2-吲哚酰基胍化合物

6. 式 (2) 的吲哚酰基胍衍生物, 其中

R_8 表示氢原子, 且 R_{10} 表示氢原子或卤原子。

7. 在上面 6 中描述的吲哚酰基胍衍生物, 其中:

R_9 表示氢原子, 烷基, 多卤代烷基, 环烷基, 链烯基, 卤原子, 硝基, 烷基磺酰基或由式 $-OR_{33}$ 表示的基团, 其中 R_{33} 表示氢原子, 烷基或芳基烷基。

8. 在上面 6 和 7 的任一个中描述的吲哚酰基胍衍生物, 其中:

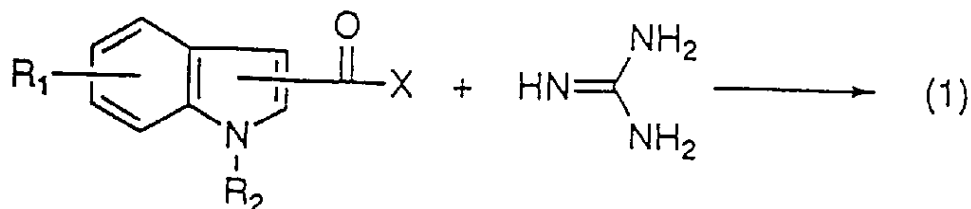
R_{11} 和 R_{12} 每个独立表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 其中取代基是羟基或由 $-NR_6R_7$ 表示的基团, 多卤代烷基, 链烯基, 环烷基, 卤原子, 硝基, 或由式 $-OR_3$ 或 $-NR_6R_7$ 表示的基团。

9. 在上面 6, 7 和 8 的任一个中描述的吲哚酰基胍衍生物, 其中:

R_2 表示氢原子, 烷基, 取代烷基, 羟基或烷氧基。

上面式 (1) 表示的本发明化合物可通过下面方法制备。

(a) 本发明的化合物 (1) 可通过在惰性溶剂中让由式 (3) 表示的吲哚羧酸活性衍生物与胍反应。



其中X是可容易通过亲核试剂代替的离去基团， R_1 和 R_2 与上述具有相同的意义。

在此反应中，当吲哚羧酸衍生物(3)含有活性基团如羟基或氨基时，这些基团先被它们的保护基保护。反应完成后除去这些保护基。因此可制备所需的吲哚酰基胍衍生物(1)。

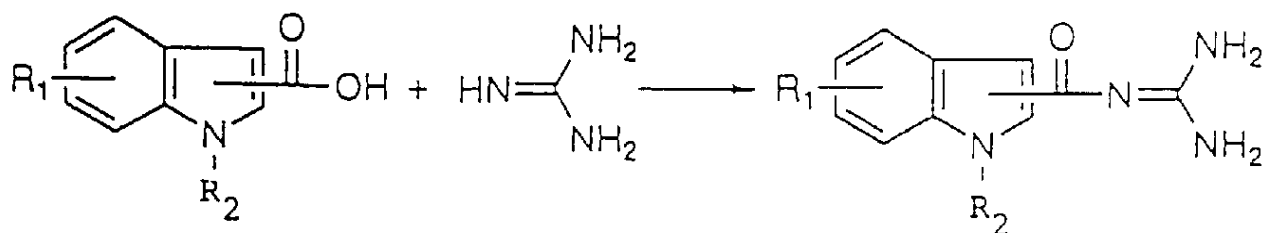
羧酸的活性衍生物有酰卤，酸酐(包括混合酸酐)和酯衍生物。酰卤的具体例子是酰氯和酰溴；混合酸酐有烷基氧基氯型的混合酸酐如乙基氧基羰基氯或异丁基氧基羰基氯和 α -多烷基取代的羧化物型的混合酸酐如二乙基乙酰氯或三甲基乙酰氯；酯衍生物有活性酯如对硝基苯酯，N-羟基琥珀酰亚胺酯或五氟苯基酯，以及普通酯如甲基酯或乙基酯。用常用方法可容易地从相应的羧酸得到这些羧酸的活性衍生物。

对于进行酰卤或酸酐(包括混合酸酐)与胍的反应来说，可在某溶剂中在冷却下或在室温在碱存在或胍过量下进行该反应。可以使用无机碱如氢氧化钠，氢氧化钾，碳酸钠，碳酸钾或碳酸氢钠，或有机碱如三乙胺或吡啶作为碱。溶剂的实例包括芳族烃如苯，甲苯或二甲苯，醚如四氢呋喃或1,4-二噁烷，卤代烃如二氯甲烷，氯仿或1,2-二氯乙烷，酰胺如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺，碱性溶剂如吡啶，或这些溶剂的混合物。

当酯衍生物反应时，通常在某一溶剂中在升高温度下在等摩尔量或过量胍存在下进行该反应。对于使用活性酯来说，最好在醚如四氢呋喃，1,2-二甲氧基乙烷或1,4-二噁烷，酯类溶剂如乙酸乙酯，二甲基甲酰胺或其溶剂混合物中进行该反应。对于使用其它酯来说，优选在醇类溶剂如甲醇，乙醇或异丙醇，醚类溶剂如四氢呋喃，

1, 2 -二甲氧基乙烷或 1, 4 -二噁烷, 二甲基甲酰胺或其溶剂混合物中进行该反应。除去溶剂后, 如果必需的话, 可以把反应系统于大约 130 °C 加热一段时间。

(b) 可通过在惰性溶剂中在室温下或加热下, 最好在缩合剂存在下使式 (4) 表示的吲哚羧酸与胍反应得到本发明的化合物 (1)。



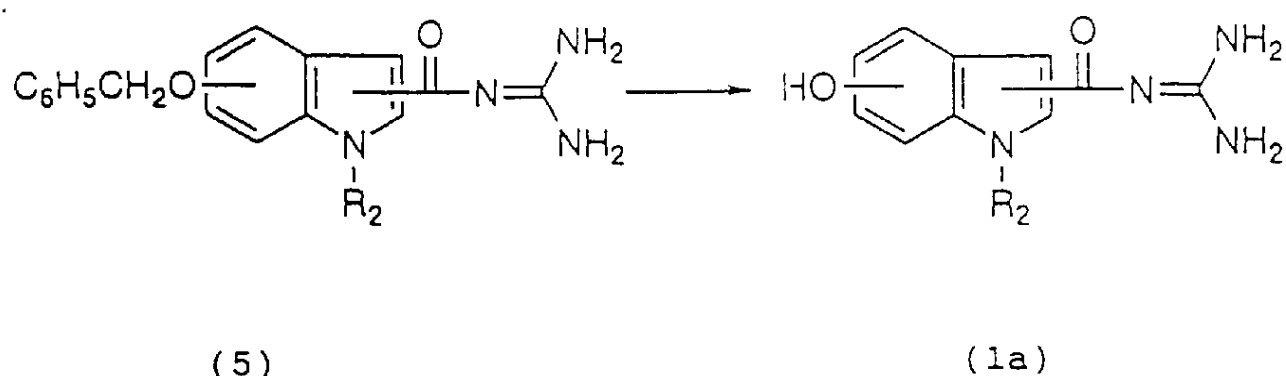
其中 R_1 和 R_2 与上述具有相同意义。

在此反应中, 当吲哚羧酸衍生物 (4) 含有活性基团如羟基或氨基时, 这些基团预先被它们的保护基保护。反应完成后除去这些保护基。因此可制备所需的吲哚酰基胍衍生物。

在某一溶剂, 例如, 芳族烃如苯, 甲苯, 二甲苯, 醚如四氢呋喃或 1, 4 -二噁烷, 卤代烃如二氯甲烷, 氯仿或 1, 2 -二氯乙烷, 酰胺如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺, 碱性溶剂如吡啶, 或这些溶剂的混合物中, 在缩合剂例如二环己基碳化二亚胺 (DCC), 二异丙基碳化二亚胺 (DIPC), 1 -乙基 -3 - (3 -二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺 (WSC), 苯并三唑 -1 -基 -三 (二甲基氨基) 磷六氟磷酸盐 (BOP), 二苯基磷酰基叠氮化物 (DPPA) 或 N, N -羰基二咪唑, 参考 Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1 卷, 351 (1962) 存在下, 且如果需要, 在一种添加剂如 N -羟基琥珀酰亚

胺 (HONSu), 1-羟基苯并三唑 (HOBT), 3-羟基-4-氧代-3,4-二氢-1,2,3-苯并三嗪 (HOObt), 等存在下进行该反应。

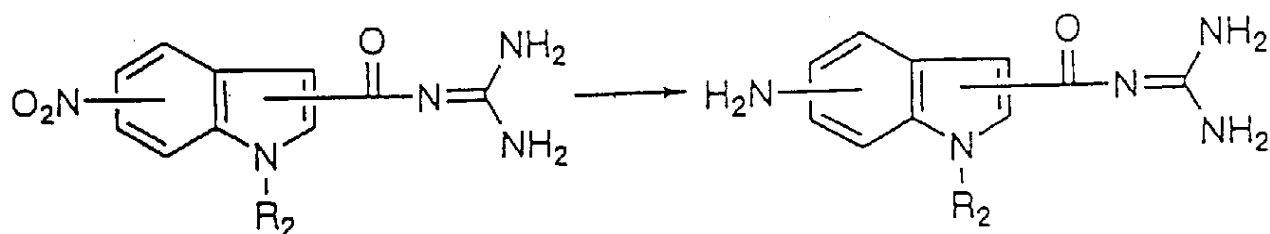
(C) 本发明的化合物 (1a) 可通过由通式 (5) 表示的苄氧基吲哚酰基胍衍生物的脱苄基化而得到。



其中 R₂ 与此前所述的具有相同意义。

用类似于出版物中描述的方法如用钨/碳催化剂催化氢化 (参见 J. Chem. Soc., 1953, 4058) 或用盐酸/乙酸在酸性条件下分解 (参见 J. Amer. Chem. Soc., 73 卷, 5765 (1951)) 来进行脱苄基化。

(d) 本发明的化合物 (1b) 可通过还原由式 (6) 表示的硝基吲哚酰基胍衍生物来获得。



其中 R_2 所此前描述的具有相同意义。

能应用的还原条件有一些，例如用锌，铁，锡或二氯化锡在酸性条件下还原，参考 Ann. 641, 81 (1961), J. Amer. Chem. Soc., 66 卷, 1781 (1944); 用硫化物如连二亚硫酸钠 ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) 还原，参见 J. Amer. Chem. Soc., 72 卷, 1361 (1950); 用催化剂如钯/碳 (参见 Synth. Commun., 147 (1971)) 或阮内镍 (参见 Org. Synth., IV, 226 (1963)) 催化氢化。

对上述方法 (a) 或 (b) 中反应具有活性的羟基，氨基或羧基的保护基可以是常用于有机合成化学领域的保护基。可以常用方法如 Protective Groups in Organic Synthesis, John Willey & Sons, 1991, 引入或除去这些保护基。

羟基保护基的实例包括甲氧基甲基和四氢-吡喃基。氨基保护基的实例包括叔丁基氧基羰基以及类似物。这些羟基保护基可通过在某一溶剂如水合甲醇，水合乙醇或水合四氢呋喃中在酸如盐酸，硫酸或乙酸存在下进行该反应而除去。氨基保护基可通过在某一溶剂如水合四氢呋喃，二氯甲烷，氯仿或水合甲醇中在酸如盐酸或三氟乙酸存在下进行该反应而除去。

为了保护羧基，以叔丁基酯，原酯或酰胺的形式实现保护。对叔丁基酯来说，例如通过在水合溶剂中在盐酸存在下进行该反应除去这些保护基；对原酯来说，通过在某一溶剂如水合甲醇，水合四氢呋喃或水合 1, 2 - 二甲氧基乙烷中用酸处理被保护的化合物，然后用碱如氢氧化钠处理被保护化合物来除去保护基。对酰胺来说，例如通过在某一溶剂如水，水合甲醇或水合四氢呋喃中在酸如盐酸或硫酸存在下进行该反应除去保护基。

在上述方法 (a) 和 (b) 中作为起始化合物的吡啶羧酸是市售的。这种市售吡啶羧酸的实例是吡啶-5-羧酸, 5-氯-2-吡啶羧酸, 吡啶-3-羧酸, 吡啶-2-羧酸, 吡啶-4-羧酸, 5-甲氧基-2-吡啶羧酸。另外, 可通过已知方法制备吡啶羧酸。

例如, 按照 Reissert (Reissert's 吡啶合成) 的方法, 可以制备 4-氯-2-吡啶羧酸, 参考 J. Chem. Soc. 1955, 3490; 6-正戊基-2-吡啶羧酸, 参考, J. Amer. Chem. Soc. 75 卷, 4921(1953); 7-吡啶-羧酸, 参考, J. Amer. Chem. Soc. 77 卷, 5700(1955); 5-氰基-2-吡啶羧酸, 参见 J. Org. Chem., 18 卷, 354(1953); 6-氰基-2-吡啶羧酸, 参考, J. Chem. Soc., 1924, 2285; 6-苄基氧基-2-吡啶羧酸, 参见, J. Chem. Soc., 1937, 1726; 等等。

Fischer 方法 (Fischer's 吡啶合成) 给出硝基-2-吡啶羧酸, 见 J. Amer. Chem. Soc. 80 卷, 4621(1958), 7-氯-2-吡啶羧酸, 见 J. Chem. Soc., 1955, 3499, 4-三氟甲基-2-吡啶羧酸, 见 J. Amer. Chem. Soc., 79 卷, 1745 (1957), 等等。

也可以通过已知方法用苯甲醛衍生物作为起始原料制备 2-吡啶羧酸, 例如见 Tetrahedron, 42 卷, 3259(1986)。

可基于在例如 J. Chem. Tech. Biotechnol., 36 卷, 562 (1986), Tetrahedron Letters, 27 卷, 1653(1986), 等中描述的方法制备 4-吡啶羧酸, 5-吡啶羧酸和 6-吡啶羧酸。

可基于在 Chem. Ber., 56 卷, 1024(1923) 中描述的方法制备 1-羟基吡啶羧酸。

上述制备的式(1)化合物举例如下。

- 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍
- 1 - 甲基 - 3 - 吡啶酰基胍
- 1 - 甲基 - 4 - 吡啶酰基胍
- 1 - 甲基 - 5 - 吡啶酰基胍
- 1 - 甲基 - 6 - 吡啶酰基胍
- 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍
- 5 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍
- 6 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍
- 7 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍
- 5 - 氯 - 2 - 吡啶酰基胍
- 1, 4 - 二甲基 - 2 - 吡啶酰基胍
- 1, 5 - 二甲基 - 2 - 吡啶酰基胍
- 1, 6 - 二甲基 - 2 - 吡啶酰基胍
- 1, 7 - 二甲基 - 2 - 吡啶酰基胍
- 4 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍
- 5 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍
- 6 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍
- 7 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍
- 1 - 甲基 - 4 - 硝基 - 2 - 吡啶酰基胍
- 1 - 甲基 - 5 - 硝基 - 2 - 吡啶酰基胍
- 1 - 甲基 - 6 - 硝基 - 2 - 吡啶酰基胍
- 1 - 甲基 - 7 - 硝基 - 2 - 吡啶酰基胍

4 - 氨基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 5 - 氨基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 6 - 氨基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 7 - 氨基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 1 - 苄基 - 2 - 吲哚酰基胍
 1 - 苄基 - 3 - 吲哚酰基胍
 1 - 苄基 - 5 - 吲哚酰基胍
 1 - 异丙基 - 2 - 吲哚酰基胍
 1 - 异丙基 - 3 - 吲哚酰基胍
 1 - 异丙基 - 5 - 吲哚酰基胍
 2 - 吲哚酰基胍
 3 - 吲哚酰基胍
 5 - 吲哚酰基胍
 4 - 羟基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 5 - 羟基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 6 - 羟基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 7 - 羟基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 1 - (3 - 二乙基氨基丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 1 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙基] - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吲哚
 酰基胍
 6 - (3 - 氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吲哚
 酰基胍
 6 - (3 - 二甲基氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2

— 吡啶酰基胍

6 - (3 - 二乙基氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2

— 吡啶酰基胍

6 - (2 - 氨基乙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶
酰基胍

6 - (2 - 二甲基氨基乙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2

— 吡啶酰基胍

6 - (2 - 二乙基氨基乙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2

— 吡啶酰基胍

1 - 甲基 - 6 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙氧基] - 4 - 三氟甲
基 - 2 - 吡啶酰基胍

1 - 甲基 - 6 - [3 - (N - 吡咯烷基) 乙氧基] - 4 - 三氟甲
基 - 2 - 吡啶酰基胍

1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 4 - 甲氧基 - 2 - 吡啶酰基胍

1 - (3 - 二乙基氨基丙基) - 4 - 甲氧基 - 2 - 吡啶酰基胍

1 - (3 - 氨基丙基) - 4 - 甲氧基 - 2 - 吡啶酰基胍

4 - 甲氧基 - 1 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙酰基] - 2 - 吡啶
酰基胍

6 - (3 - 氨基丙氧基) - 4 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰
基胍

6 - (3 - 甲基氨基丙氧基) - 4 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡
啶酰基胍

6 - (3 - 二乙基氨基丙氧基) - 4 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 -
吡啶酰基胍

6 - (2 - 氨基乙氧基) - 4 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍

6 - (2 - 二甲基氨基乙氧基) - 4 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍

6 - (2 - 二乙基氨基乙氧基) - 4 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍

7 - (3 - 氨基丙氧基) - 4 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍

7 - (3 - 二甲基氨基丙氧基) - 4 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍

7 - (3 - 二乙基氨基丙氧基) - 4 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍

4 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 6 - { 3 - (N - 吡咯烷基) - 丙氧基 } - 2 - 吡啶酰基胍

4 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 6 - { 3 - (N - 吡咯烷基) - 乙氧基 } - 2 - 吡啶酰基胍

4 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 7 - { 3 - (N - 吡咯烷基) - 丙氧基 } - 2 - 吡啶酰基胍

1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 4 - 异丙氧基 - 2 - 吡啶酰基胍

1 - (3 - 二乙基氨基丙基) - 4 - 异丙氧基 - 2 - 吡啶酰基胍

1 - (3 - 氨基丙基) - 4 - 异丙氧基 - 2 - 吡啶酰基胍

4 - 异丙氧基 - 1 - { 3 - (N - 吡咯烷基) 丙基 } - 2 - 吡啶酰基胍

6 - (3 - 氨基丙氧基) - 4 - 异丙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶

酰基胍

6 - (3 - 二甲基氨基丙氧基) - 4 - 异丙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍

6 - (3 - 二乙基氨基丙氧基) - 4 - 异丙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍

6 - (2 - 氨基乙氧基) - 4 - 异丙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍

6 - (2 - 二甲基氨基乙氧基) - 4 - 异丙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍

6 - (2 - 二乙基氨基乙氧基) - 4 - 异丙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍

4 - 异丙氧基 - 1 - 甲基 - 6 - [3 - (N - 吡咯烷基) - 丙氧基] - 2 - 吡啶酰基胍

4 - 异丙氧基 - 1 - 甲基 - 6 - [3 - (N - 吡咯烷基) - 乙氧基] - 2 - 吡啶酰基胍

4 - 异丙氧基 - 1 - 甲基 - 7 - [3 - (N - 吡咯烷基) - 丙氧基] - 2 - 吡啶酰基胍

7 - (3 - 氨基丙氧基) - 4 - 异丙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍

7 - (3 - 二甲基氨基丙氧基) - 4 - 异丙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍

7 - (3 - 二乙基氨基丙氧基) - 4 - 异丙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍

1 - (3 - 氨基丙基) - 4 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍

1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 4 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 1 - (3 - 二乙基氨基丙基) - 4 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 4 - 甲基 - 1 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙基] - 2 - 吲哚酰基胍
 6 - (3 - 氨基丙氧基) - 1, 4 - 二甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 6 - (3 - 二乙基氨基丙氧基) - 1, 4 - 二甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 6 - (2 - 二乙基氨基乙氧基) - 1, 4 - 二甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 6 - (2 - 氨基乙氧基) - 1, 4 - 二甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 7 - (3 - 氨基丙氧基) - 1, 4 - 二甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 7 - (3 - 二乙基氨基丙氧基) - 1, 4 - 二甲基 - 2 - 吲哚酰基胍
 1, 4 - 二甲基 - 6 - (3 - 二甲基氨基丙氧基) - 2 - 吲哚酰基胍
 1, 4 - 二甲基 - 6 - (2 - 二乙基氨基乙氧基) - 2 - 吲哚酰基胍
 1, 4 - 二甲基 - 6 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙氧基] - 2 - 吲哚酰基胍
 1, 4 - 二甲基 - 6 - [2 - (N - 吡咯烷基) 乙氧基] - 2 - 吲哚酰基胍
 1, 4 - 二甲基 - 7 - (3 - 二甲基氨基丙氧基) - 2 - 吲哚酰基胍
 1, 4 - 二甲基 - 7 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙氧基] - 2 -

吲哚酰基胍

4 - 叔丁基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍

1 - (3 - 氨基丙基) - 4 - 叔丁基 - 2 - 吲哚酰基胍

4 - 叔丁基 - 1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 2 - 吲哚酰基胍

4 - 叔丁基 - 1 - (3 - 二乙基氨基丙基) - 2 - 吲哚酰基胍

4 - 叔丁基 - 1 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙基] - 2 - 吲哚酰基胍

6 - (3 - 二甲基氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍

6 - (3 - 二乙基氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍

6 - (2 - 氨基乙氧基) - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍

6 - (2 - 二甲基氨基乙氧基) - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍

6 - (2 - 二乙基氨基乙氧基) - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍

7 - (3 - 二甲基氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍

7 - (3 - 二乙基氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍

1 - 甲基 - 6 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙氧基] - 2 - 吲哚酰基胍

1 - 甲基 - 6 - [2 - (N - 吡咯烷基) 乙氧基] - 2 - 吲哚酰基胍

1 - 甲基 - 7 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙氧基] - 2 - 吲哚酰基胍

如果必要的话, 可用可药用无机酸或有机酸把式 (1) 表示的化合物转变成酸加成盐。这些酸加成盐的实例是用无机酸如盐酸, 氢溴酸, 硫酸或磷酸成的盐; 用有机酸如甲酸, 乙酸, 富马酸, 马来酸, 草酸, 柠檬酸, 苹果酸, 酒石酸, 天冬氨酸或谷氨酸成的盐; 用磺酸

如对甲苯磺酸，羟基苯磺酸，二羟基苯磺酸等成的盐。

本发明的化合物抑制钠/质子 (Na^+/H^+) 交换系统且因此用于预防和治疗由增大的钠/质子 (Na^+/H^+) 交换活性引起的疾病，例如，高血压，心律不齐，心绞痛，心肥大，与缺血性再输血有关的器官疾病（如心肌缺血性再输血紊乱），由外科治疗（如器官移植或 P T C A）引起的疾病，脑缺血疾病（如与脑梗塞有关的疾病，大脑出血后引起的作为后遗症的疾病，或脑水肿），或由过量的细胞增生如成纤维细胞增生，平滑肌细胞增生或肾小球膜增生引起的疾病（例如，动脉粥样硬化，肺纤维化，肝纤维化，肾纤维化，血管小球的肾硬化，器官肥大，前列腺肥大，糖尿病并发症或 P T C A 后再发性狭窄）。

可把本发明的化合物制成适于口腔或非肠道给药的制剂形式。可以粉剂，粒剂，片剂，胶囊，糖浆或悬浮剂的形式口服给入这些药剂；另外，可使用其溶液，乳浊液或悬浮液以其注射剂的形式非肠道给药。药物制剂也可通过直肠以栓剂的形式给药。

可通过把作为活性组分的本发明化合物与通常接受的载体，赋形剂，结合剂，稳定剂和稀释剂混合制备这些药物组合物。对于使用注射液形式的本发明化合物来说，可药用的缓冲液，溶解助剂或等渗剂也可包容在组合物中。

给药的剂量和时间可依疾病，病情，年龄，体重和给药方式而变化，给入组合物的每日剂量为 0.1 到 2000 mg，最好 1 到 200 mg，对成年人一次或分成几次给药。

本发明通过参考参考实施例，实施例和实验更具体地描述如下，但不受其限制。

参考实施例 1

7-氯-2-吡啶羧酸的制备

(Fischer's 吡啶合成)

a) 2-(2-氯苯基)亚肼基-丙酸乙酯的制备

于 0 °C 向 14.4 g (0.10 mol) 2-甲基乙酰乙酸乙酯在 100 ml 乙醇的溶液中逐滴加入 50 g 50 % 氢氧化钾水溶液。向此溶液中加入 70 g 冰后, 立刻把通过 12.8 g (0.10 mol) 邻氯苯胺, 13.6 g (0.20 mol) 亚硝酸钠和 60 g 浓盐酸混合制备的重氮盐溶液加到此混合物中。于 0 °C 搅拌混合物 30 分钟。收集沉淀并在减压下干燥, 得到 9.10 g (37.7 %) 所需的 2-(2-氯苯基)亚肼基丙酸乙酯。

b) 7-氯-2-吡啶羧酸乙酯的制备

把上面得到 8.00 g (33.2 mmol) 2-(2-氯苯基)亚肼基丙酸乙酯加到 20 g 多磷酸中后, 将混合物逐渐加热到 190 °C, 保护 5 分钟。把反应混合物冷却到 60 °C, 然后向其中加入水。用乙酸乙酯萃取混合物 3 次。用水洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后, 在减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱纯化所得的残余物, 得到 3.40 g (45.7 %) 所需的 7-氯-2-吡啶羧酸乙酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.46 (3H, m), 4.43 (2H, dd, $J=7.3, 14.2\text{Hz}$), 7.09 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J=1.0, 7.6\text{Hz}$), 7.58-7.61 (1H, m), 9.02 (1H, br-s).

通过用类似于参考实施例 1 的方法进行反应制备下面化合物。

(1) 5-硝基-2-吡啶羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.42-1.47 (3H, m), 4.45 (2H, dd, $J=7.3, 14.2\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=0.7, 2.0\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 8.21-8.25 (1H, m), 8.69 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 9.3 (1H, br-s).

(2) 7 - 硝基 - 2 - 吲哚羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.42-1.48 (3H, m), 4.43-4.51 (2H, m), 7.25-7.28 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.04-8.08 (1H, m), 8.31 (1H, dd, $J=1.0, 7.9\text{Hz}$), 10.4 (1H, br-s).

(3) 4 - 甲氧基 - 2 - 吲哚羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.38-1.43 (3H, m), 3.96 (3H, s), 4.36-4.44 (2H, m), 6.51 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.34-7.35 (1H, m), 8.9 (1H, br-s).

(4) 6 - 甲氧基 - 2 - 吲哚羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.38-1.43 (3H, m), 3.85 (3H, s), 4.39 (2H, dd, $J=7.3, 14.2\text{Hz}$), 6.80-6.84 (2H, m), 7.16-7.17 (1H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 8.9 (1H, br-s).

(5) 4 - 硝基 - 2 - 吲哚羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.44-1.49 (3H, m), 4.43-4.51 (2H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 7.92 (1H, dd, $J=1.0, 2.3\text{Hz}$), 8.20 (1H, dd, $J=0.7, 7.9\text{Hz}$), 9.4 (1H, br-s).

(6) 6 - 硝基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.46 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.48 (2H, dd, $J=7.3, 14.2\text{Hz}$), 7.29-7.30 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J=2.0, 8.9\text{Hz}$), 8.42 (1H, t, $J=1.0\text{Hz}$), 9.6 (1H, br-s).

(7) 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.42-1.47 (3H, m), 4.45 (2H, dd, $J=6.9, 14.2\text{Hz}$), 7.35-7.41 (2H, m), 7.46-7.49 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 9.32 (1H, br-s).

(8) 6 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.41-1.47 (3H, m), 4.41-4.49 (2H, m), 7.26-7.27 (1H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.73-7.81 (2H, m), 9.26 (1H, br-s).

(9) 7 - 苯基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.28-1.43 (3H, m), 4.41 (2H, dd, $J=6.9, 14.2\text{Hz}$), 7.20-7.26 (1H, m), 7.35-7.57 (6H, m), 7.66-7.70 (2H, m), 9.11 (1H, br-s).

(10) 4 - 乙酰基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.41-1.47 (3H, m), 2.72 (3H s), 4.40-4.48 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J=7.3, 8.2\text{Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=1.0, 8.3\text{Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J=1.0, 7.3\text{Hz}$), 7.99-8.00 (1H, m), 9.42 (1H, br-s).

参考实施例 2

4-甲基-2-吡啶羧酸的制备

(Reissert's 吡啶合成)

a) (6-甲基-2-硝基苯基)丙酮酸的制备

把 15.1 g (0.10 mol) 2-甲基-3-硝基甲苯和 14.6 g (0.10 mol) 草酸二乙酯在 10 ml 乙醇中的溶液加到 11.2 g (0.10 mol) 叔丁醇钾在 50 ml 乙醇的溶液中。室温下搅拌 1.5 小时后, 将混合物回流 1.5 小时。向反应混合物中加入 60 ml 水后, 混合物再回流 1 小时。冷却后, 将冰水倒入反应混合物中, 然后用乙酸乙酯洗两次。水层用浓盐酸酸化, 然后用氯仿萃取 3 次。用水洗合并的萃取相。在无水硫酸镁上干燥后, 减压蒸出溶剂, 得到 10.4 g (46.6%) 所需的 6-甲基-2-硝基苯基丙酮酸。

b) 4-甲基-2-吡啶羧酸的制备

把上面得到的 10.4 g (46.6 mmol) 6-甲基-2-硝基苯基丙酮酸的 5% 氨水液加到 96.4 g (0.33 mol) 七水合硫酸铁在含 37 ml 28% 氨水的 324 ml 水中的悬浮液中。混合物回流 10 分钟。滤出不溶物质, 用浓盐酸酸化滤出物, 然后用乙酸乙酯萃取 3 次。用饱和氯化钠溶液洗合并的萃取液, 在无水硫酸镁上干燥。减压蒸出溶剂, 得到 4.30 g (24.5%, 产率基于 2-甲基-3-硝基甲苯) 所需的 4-甲基-2-吡啶羧酸。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.49 (3H, s), 6.83 (1H, d,

$J=6.3\text{Hz}$), 7.08-7.14 (2H, m), 7.25 (1H, d,

$J=8.3\text{Hz}$), 11.7 (1H, br-s), 12.8 (1H, br-s).

用类似于参考实施例 2 的方法制备下面化合物。

(1) 4-氯-2-吡啶羧酸:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.06 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.22-7.28 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 12.2 (1H, br-s), 13.2 (1H, br-s).

(2) 6 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.04-7.10 (2H, m), 7.43 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 11.9 (1H, br-s), 13.0 (1H, br-s).

(3) 5 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.36 (3H, s), 6.98 (1H, dd, $J=1.0, 2.0\text{Hz}$), 7.04-7.08 (1H, m), 7.30-7.33 (1H, m), 7.40 (1H, s), 11.6 (1H, br-s), 12.9 (1H, br-s).

(4) 6 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.40 (3H, s), 6.87-6.90 (1H, m), 7.00-7.01 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 11.6 (1H, br-s), 12.7 (1H, br-s).

(5) 7 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.52 (3H, s), 6.93-7.02 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 11.5 (1H, br-s), 12.8 (1H, br-s).

(6) 7 - 苄基氧基 - 2 - 吡啶羧酸:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.27 (2H, s), 6.86 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.94-7.00 (1H, m), 7.07 (1H, dd, $J=2.0, 7.3\text{Hz}$), 7.17-7.23 (1H, m), 7.31-7.43 (3H,

m), 7.65 (2H, d, J=6.9Hz), 11.82 (1H, br-s),
12.81 (1H, br-s).

(7) 4-苄基氧基-2-吡啶羧酸

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 5.24 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=6.9Hz), 7.00-7.17 (3H, m), 7.31-7.44 (3H, m), 7.50-7.53 (2H, m), 11.78 (1H, br-s), 12.85 (1H, br-s).

参考实施例3

6-吡啶羧酸甲酯的制备

a) 4-氯-3-硝基苯甲酸甲酯的制备

于0℃向10.0 g (49.6 mmol) 4-氯-3-硝基苯甲酸在100 ml 甲醇中的溶液中逐滴加入11.8 g (99.2 mmol) 亚硫酸氯。反应混合物回流2小时，减压蒸出溶剂。把冰水加到所得残余物中。通过加入浓氢氧化铵使混合物变碱性。用乙酸乙酯萃取混合物3次。用水洗合并的萃取液，在无水硫酸镁上干燥。减压蒸出溶剂，得到10.9 g (>99%) 所需的4-氯-3-硝基-苯甲酸甲酯。

b) 3-硝基-4-三甲基甲硅烷基乙炔基苯甲酸甲酯的制备

于75℃随着搅拌把10.7 g (49.6 mmol) 上面得到的4-氯-3-硝基苯甲酸酯，8.77 g (89.3 mmol) 三甲基甲硅烷基乙炔，0.4 g 二氯-双(三苯基膦)钯和120 ml 三乙胺的混合物加热3小时。冷却反应混合物。滤出溶解物质，减压蒸出萃取液。用硅胶柱色谱纯化所得残余物，得到8.40 g (61.0%) 3-硝基-4-三甲基甲硅烷基乙炔基苯甲酸甲酯。

c) 4-(2,2-二甲氧基乙基)-3-硝基苯甲醇甲酯的制备

向 2.92 g (54.1 mmol) 甲醇钠的甲醇溶液中加入 3.00 g (10.8 mmol) 上面制备的 3-硝基-4-三甲基甲硅烷基乙炔基苯甲酸甲酯。混合物回流 30 分钟。冷却到 0 °C, 5.52 g (54.1 mmol) 乙酸加到反应混合物中, 然后减压蒸出溶剂。将冰水倒入所得残余物中, 随后用二氯甲烷萃取 3 次。在无水硫酸镁上干燥后, 减压蒸出溶剂, 通过硅胶柱色谱纯化残余物, 得到 2.40 g (82.4%) 4-(2,2-二甲氧基乙基)-3-硝基苯甲酸甲酯。

d) 3-氨基-4-(2,2-二甲氧基乙基)苯甲酸甲酯的制备

在室温常压下向 4.40 g (16.3 mmol) 4-(2,2-二甲氧基乙基)-3-硝基苯甲酸甲酯在 200 ml 甲醇和 2 ml 乙酸的混合溶剂中的混合物中加入 0.50 g 5% 钯/碳以进行催化氢化, 然后用常用方法处理反应混合物。因此得到 4.16 g 3-氨基-4-(2,2-二甲氧基乙基)苯甲酸甲酯。

e) 6-吡啶羧酸甲酯的制备

4.00 g (16.7 mmol) 上面得到的 3-氨基-4-(2,2-二甲氧基乙基)苯甲酸甲酯加到 5 ml 1 N 盐酸在 15 ml 乙醇中的溶液后, 于 60 °C 加热混合物 1 小时。反应混合物倒入冰水中, 随后用乙酸乙酯萃取 3 次。然后用水洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后, 减压蒸出溶剂, 得到 3.00 g (>99%) 6-吡啶羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.95 (3H, s), 7.13-7.45 (4H, m),

7.68-7.72 (1H, m), 8.94 (1H, br-s).

参考实施例 4

1-甲基-2-吡啶羧酸甲酯的制备

2.00 g (12.4 mmol) 2-吡啶-羧酸加到 0.99 g (24.8

mmol) 60% 氢化钠在 40 ml 二甲基甲酰胺中的悬浮液后, 室温下搅拌混合物直到混合物变成透明溶液。室温下 7.05 g (49.6 mmol) 碘甲烷在 10 ml 二甲基甲酰胺中的溶液逐滴加到此透明溶液中, 随后在室温下搅拌 5 小时。反应混合物倒入冰水中。然后用乙酸乙酯萃取反应混合物 3 次。用水洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后, 减压蒸出溶剂, 残余物用正己烷重结晶得到 1.70 g (72.4%) 1-甲基-2-吡啶羧酸甲酯

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 4.08 (3H, s),
7.12-7.18 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.32-7.41 (2H, m), 7.66-7.70 (1H, m).

用类似于参考实施例 4 的方法制备下面化合物。

(1) 1-甲基-5-吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.58 (1H, dd, $J=1.0, 3.3\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.91-7.95 (1H, m), 8.39-8.40 (1H, m).

(2) 1-甲基-3-吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.24-7.37 (3H, m), 7.77 (1H, s), 8.14-8.20 (1H, m).

(3) 1-甲基-4-吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.84 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.10-7.11 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.24-7.29 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=1.0, 7.6\text{Hz}$).

(4) 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.60 (3H, s), 3.75 (3H, s),
6.80-6.83 (1H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 7.05 (1H,
d, $J=0.7\text{Hz}$).

(5) 5 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.93
(1H, s), 6.97-7.02 (2H, m), 7.36 (1H, t,
 $J=1.3\text{Hz}$).

(6) 6 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 4.04 (3H, s),
7.09-7.13 (1H, m), 7.25-7.26 (1H, m), 7.38-7.39
(1H, m), 7.56-7.59 (1H, m).

(7) 7 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 4.47 (3H, s), 6.99
(1H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.52-7.56 (1H, m).

(8) 1, 4 - 二甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.07
(3H, s), 6.93-6.96 (1H, m), 7.17-7.29 (2H, m),
7.33 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$).

(9) 1, 5 - 二甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.44 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.05
(3H, s), 7.16-7.29 (3H, m), 7.42-7.45 (1H, m).

(10) 1, 6 - 二甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.51 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.05

(3H, s), 6.99 (1H, dd, $J=1.0$, 8.3Hz), 7.12-7.16
(1H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.55 (1H, d,
 $J=8.2$ Hz), 7.42-7.45 (1H, m).

(11) 1, 7 - 二甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.80 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.35
(3H, s), 6.97 (2H, m), 7.25-7.27 (1H, m), 7.26
(1H, s), 7.48 (1H, d, $J=7.3$ Hz).

(12) 1 - 甲基 - 5 - 甲氧基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.05
(3H, s), 7.00-7.09 (2H, m), 7.19-7.30 (2H, m).

(13) 1 - 苄基 - 5 - 吡啶羧酸苄酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 5.33 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.64
(1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.06-7.49 (12H, m), 7.92 (1H,
dd, $J=1.7$, 8.9Hz), 8.45-8.46 (1H, m).

(14) 1 - 异丙基 - 5 - 吡啶羧酸异丙酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.38 (6H, d, $J=6.3$ Hz), 1.53 (6H,
d, $J=6.6$ Hz), 4.62-4.75 (1H, m), 5.21-5.35 (1H,
m), 6.60 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.27 (1H, d,
 $J=3.3$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.90 (1H, dd,
 $J=1.7$, 8.6Hz), 8.38 (1H, d, $J=1.7$ Hz).

参考实施例 5

1 - 甲基 - 6 - 吡啶羧酸甲酯的制备

用类似于参考实施例 4 的方法进行反应, 只是使用 3.00 (17.1
mmol) 6 - 吡啶羧酸甲酯, 0.68 g (17.1mmol) 60% 氢氧

化钠, 4.86 g (34.4 mmol) 碘甲烷和 60 ml 二甲基甲酰胺。因此得到 2.75 g (86.9%) 1-甲基-6-吡啶羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 3.95 (3H, s),
6.51-6.53 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.63
(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.78-7.82 (1H, m), 8.10 (1H,
s).

用类似于参考实施例 5 的方法制备下面化合物。

(1) 4-甲氧基-1-甲基-2-吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.96 (3H,
s), 4.06 (3H, s), 4.35 (2H, dd, $J=7.3, 14.2\text{Hz}$),
6.50 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$),
7.24-7.30 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$).

(2) 6-甲氧基-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37-1.42 (3H, m), 3.89 (3H, s),
4.03 (3H, s), 4.31-4.39 (2H, m), 6.75 (1H, s),
6.80-6.84 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.53 (1H, d,
 $J=8.9\text{Hz}$).

(3) 1-甲基-4-硝基-2-吡啶羧酸乙酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.17 (3H, s),
4.39-4.47 (2H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.74-7.77 (1H, m),
7.96 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 8.18-8.21 (1H, m).

(4) 1-甲基-6-硝基-2-吡啶羧酸乙酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41-1.46 (3H, m), 4.17 (3H, s),
4.38-4.46 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.75

(1H, dd, J=0.7, 8.9Hz), 8.03 (1H, dd, J=2.0, 8.9Hz), 8.39 (1H, d, J=2.0Hz).

(5) 1 - 甲基 - 5 - 硝基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.41-1.46 (3H, m), 4.14 (3H, s),
4.41 (2H, dd, J=7.3, 14.2Hz), 7.42-7.46 (2H, m),
8.22-8.26 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=2.0Hz).

(6) 1 - 甲基 - 7 - 硝基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, J=7.3Hz), 4.00 (3H, s),
4.37-4.45 (2H, m), 7.20 (1H, t, J=7.9Hz),
7.43 (1H, s), 7.85-7.93 (2H, m).

(7) 1 - 苄基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 5.84 (2H, s),
7.02-7.06 (2H, m), 7.13-7.44 (7H, m), 7.70-7.73 (1H, m).

(8) 1 - 苄基 - 3 - 吡啶羧酸甲酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 5.34 (2H, s),
7.13-7.17 (2H, m), 7.20-7.36 (6H, m), 7.85 (1H, s),
8.17-8.21 (1H, m).

(9) 1 - 异丙基 - 3 - 吡啶羧酸甲酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.56 (6H, d, J=6.9Hz), 3.92 (3H, s),
4.64-4.74 (1H, m), 7.24-7.31 (2H, m),
7.39-7.42 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.15-8.20 (1H, m).

(10) 1, 3 - 二甲基 - 2 - 吲哚羧酸乙酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42-1.47 (3H, m), 2.59 (3H, s),
4.01 (3H, s), 4.37-4.45 (2H, m), 7.10-7.18 (1H,
m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.64-7.67 (1H, m).

(11) 1 - 甲基 - 4 - 甲磺酰基 - 2 - 吲哚羧酸乙酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41-1.46 (3H, m), 3.14 (3H, s),
4.16 (3H, s), 4.41 (2H, dd, $J=7.3, 14.2\text{Hz}$), 7.48
(1H, dd, $J=7.3, 8.3\text{Hz}$), 7.68-7.71 (2H, m),
7.81-7.84 (1H, m).

(12) 1 - 甲基 - 6 - 甲磺酰基 - 2 - 吲哚羧酸乙酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41-1.46 (3H, m), 3.11 (3H, s),
4.16 (3H, s), 4.37-4.45 (2H, m), 7.34 (1H, d,
 $J=0.7\text{Hz}$), 7.62-7.70 (2H, m), 7.83 (1H, dd,
 $J=0.7, 8.6\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$).

(13) 4 - 氟 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s), 4.09 (3H, s),
6.77-6.83 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$),
7.23-7.31 (1H, m), 7.36 (1H, s).

(14) 4 - 溴 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 4.08 (3H, s),
7.16-7.26 (1H, m), 7.31-7.35 (3H, m).

(15) 1 - (2 - 萘基甲基) - 2 - 吲哚羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 6.00 (2H, s),
7.14-7.32 (3H, m), 7.37-7.43 (5H, m), 7.66-7.78
(4H, m).

(16) 1 - (2 - 苯基乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.06 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.90 (3H, s), 4.74-4.80 (2H, m), 7.11-7.33 (9H, m), 7.66-7.69 (1H, m).

(17) 1 - (4 - 溴苄基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.87 (3H, s), 5.79 (2H, s), 6.92 (2H, dd, $J=2.0, 6.6\text{Hz}$), 7.15-7.23 (1H, m), 7.31-7.38 (5H, m), 7.70-7.74 (1H, m).

(18) 1 - (4 - 硝基苄基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.87 (3H, s), 5.93 (2H, s), 7.14-7.41 (5H, m), 7.42 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 7.73-7.77 (1H, m), 8.09-8.14 (2H, m).

(19) 1 - (3 - 苯基丙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.06-2.22 (2H, m), 2.69 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 3.90 (3H, s), 4.60 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.05-7.40 (9H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

(20) 1 - (2 - 甲氧基乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.28 (3H, s), 3.73 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 4.74 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.14 (1H, ddd, $J=1.0, 6.9, 7.4\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J=1.3, 6.9\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=0.7, 8.6\text{Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=1.1, 8.3\text{Hz}$).

(21) 1 - (2 - 二乙基氨基乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.61 (4H,

q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.70-2.82 (2H, m), 3.91 (3H, s),
 4.58-4.70 (2H, m), 7.14 (1H, ddd, $J=1.3, 6.7,$
 8.6Hz), 7.27 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.34 (1H, ddd,
 $J=1.0, 6.7, 7.1\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=1.0, 8.6\text{Hz}$),
 7.61-7.71 (1H, m).

(22) 4-氯-1-(2-二乙基氨基乙基)-2-吡啶羧酸乙酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.42 (3H,
 t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.59 (4H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.69-2.80
 (2H, m), 4.38 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.56-4.68 (2H,
 m), 7.14 (1H, dd, $J=1.0, 7.3\text{Hz}$), 7.18-7.28 (1H,
 m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$).

(23) 1-[2-(2-四氢吡喃基)氧基-乙基]-2-吡啶羧酸甲酯的制备:

用类似于参考实施例 5 的方法进行该反应, 只是使用 2.0 g
 (11.4 mmol) 2-吡啶羧酸甲酯, 0.55 g (13.7 mmol) 60%
 氢氧化钠, 3.63 g (13.7 mmol) 2-(2-碘乙氧基)四氢吡
 喃(从 2-碘乙醇和 3,4-二氢-2H-吡喃制备)和 50 ml 二甲
 基甲酰胺。因此, 得到 2.87 g (83.0%) 1-[2-(2-四氢
 吡喃基)氧基乙基]-2-吡啶羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27-1.75 (6H, m), 3.26-3.54 (2H,
 m), 3.75 (1H, dt, $J=4.6, 10.2\text{Hz}$), 4.03 (1H, dt,
 $J=4.6, 10.2\text{Hz}$), 4.47 (1H, t, $J=3.0\text{Hz}$), 4.80 (2H,
 t, $J=3.7\text{Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.22-7.38
 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.65 (1H, d,
 $J=8.0\text{Hz}$).

(24) 1 - [3 - (2 - 四氢吡喃基) 氧基丙基] - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

用类似于参考实施例 5 (23) 的方法制备标题化合物, 只是使用 2 - (3 - 碘丙氧基) 四氢吡喃代替 2 - (2 - 碘乙氧基) 四氢吡喃。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.42-1.97 (6H, m), 2.11 (2H, dt, $J=5.9, 11.2\text{Hz}$), 3.33 (1H, dt, $J=7.9, 8.3\text{Hz}$), 3.40-3.55 (1H, m), 3.72-3.88 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.52 (1H, dd, $J=3.0, 4.3\text{Hz}$), 4.69 (2H, dt, $J=0.9, 1.7\text{Hz}$), 7.14 (1H, ddd, $J=1.0, 7.0, 7.9\text{Hz}$), 7.27-7.37 (2H, m), 7.48 (1H, dd, $J=0.9, 8.5\text{Hz}$), 7.66 (1H, dt, $J=1.0, 7.9\text{Hz}$).

(25) 1 - (3 - 叔丁氧基羰基氨基丙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯的合成:

用类似于参考实施例 5 的方法进行该反应, 只是使用 5.00 g (28.5 mmol) 2 - 吡啶羧酸甲酯, 1.26 g (31.4 mmol) 60 % 氢氧化钠, 12.3 g (43.2 mmol) N - (3 - 碘丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (从 3 - 碘丙基氨和二碳酸二 - 叔丁基酯制备) 和 60 ml 二甲基甲酰胺。因此, 得到 2.54 g (27 %) 1 - (3 - 叔丁氧基羰基氨基丙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.90-2.10 (2H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.62 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.98 (1H, br-s), 7.06-7.20 (1H, m), 7.28-7.44 (3H, m), 7.68 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

(26) 1 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

用类似于参考实施例 5 (25) 的方法制备标题化合物, 只是使用 N - (2 - 碘丙基) 氨基甲酸叔丁酯代替 N - (3 - 碘丙基) 氨基甲酸叔

丁酯。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s), 3.53 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.90 (3H, s), 4.68 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.60-4.80 (1H, m), 7.15 (1H, ddd, 1H, $J=1.0$, 6.9, 7.4Hz), 7.27-7.38 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$).

(27) 1-甲基-4-(2-四氢吡喃基)氧基甲基-2-吡啶羧酸乙酯:

用类似于参考实施例 5 的方法制备该标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.39-1.44 (3H, m), 1.53-1.91 (6H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 3.84-4.03 (1H, m), 4.09 (3H, s), 4.34-4.42 (2H, m), 4.75 (1H, t, $J=3.6\text{Hz}$), 4.83 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 5.08 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, t, $J=4.0\text{Hz}$), 7.32-7.33 (2H, m), 7.42 (1H, s).

(28) 4-氯-1-[4-(2-四氢吡喃基)氧基丁基]-2-吡啶羧酸乙酯:

用类似于参考实施例 5 (23) 的方法制备标题化合物, 只是使用 2-(4-碘丁氧基)四氢吡喃和 4-氯-2-吡啶羧酸乙酯代替 2-(2-碘乙氧基)四氢吡喃和 2-吡啶羧酸甲酯。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.41-2.00 (10H, m), 3.32-3.56 (2H, m), 3.68-3.90 (2H, m), 4.38 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.55 (1H, t, $J=4.0\text{Hz}$), 4.60 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=1.0$,

7.6Hz), 7.22 (1H, d, J=8.2Hz), 7.32 (1H, d, J=8.3Hz), 7.39 (1H, s).

(29) 1 - (3 : 4 - 异亚丙基二氧基丁基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

用类似于参考实施例 5 的方法制备标题化合物, 只是使用 3, 4 - 异亚丙基二氧基丁基碘代替碘甲烷。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.90-2.18 (2H, m), 3.52 (1H, dd, J=6.9, 7.9Hz), 3.91 (3H, s), 3.97 (1H, dd, J=5.9, 7.9Hz), 4.01-4.17 (1H, m), 4.58-4.80 (2H, m), 7.15 (1H, ddd, J=1.0, 6.9, 7.4Hz), 7.31 (1H, d, J=0.7Hz), 7.35 (1H, ddd, J=1.3, 6.9, 7.6Hz), 7.47-7.55 (1H, m), 7.63-7.70 (1H, m).

(30) 甲基 - 1 - { 2 - { 1 - (4 - 甲基 - 2, 6, 7 - 三氧杂双环 [2. 2. 2] 辛基) } 乙基 } - 2 - 吡啶羧酸酯:

用类似于参考实施例 5 的方法制备标题化合物, 只是使用 2 - { 1 - (4 - 甲基 - 2, 6, 7 - 三氧杂双环 [2. 2. 2] 辛基) } 乙基碘代替碘甲烷。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.79 (3H, s), 2.17 (2H, ddd, J=2.6, 5.3, 7.9Hz), 3.89 (6H, s), 3.90 (3H, s), 5.87 (2H, ddd, J=2.3, 5.6, 7.9Hz), 7.12 (1H, ddd, J=1.0, 6.9, 7.4Hz), 7.27 (1H, d, J=0.7Hz), 7.32 (1H, ddd, J=1.3, 6.9, 7.6Hz), 7.48 (1H, dd, J=0.7, 8.6Hz), 7.65 (1H, ddd, J=1.0, 1.5, 8.3Hz).

用类似于参考实施例 5 的方法制备下面化合物。

(31) 4-苄氧基-1-甲基-2-吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.89 (3H, s), 4.06 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.22-7.28 (1H, m), 7.30-7.51 (6H, m).

(32) 6-苄基氧基-1-甲基-2-吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.89 (3H, s), 4.02 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J=2.31\text{Hz}$), 6.91 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.34-7.44 (3H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.53-7.57 (1H, m).

(33) 7-苄基氧基-1-甲基-2-吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.89 (3H, s), 4.38 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.97-7.03 (1H, m), 7.24-7.27 (2H, m), 7.33-7.51 (5H, m).

参考实施例 6

于 0°C 向 30.0 g (186.2 mmol) 2-吡啶羧酸的 300 ml 甲醇溶液中逐滴加入 44.3 g (372.3 mmol) 亚硫酸氯。反应混合物回流 2 小时, 然后减压蒸出溶剂。把冰水倒入所得残余物中。加入浓氢氧化铵使混合物变碱性。用乙酸乙酯萃取混合物 3 次。用水洗萃取液, 在无水硫酸镁上干燥。减压蒸出溶剂, 得到 32.34 g (99.2%) 2-吡啶羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.95 (3H, s), 7.13-7.45 (4H, m), 7.69 (1H, dd, $J=1.0, 7.9\text{Hz}$), 8.91 (1H, br-s).

用类似于参考实施例 6 的方法制备下面化合物。

(1) 3 - 吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 7.24-7.31 (2H, m),
7.38-7.45 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$),
8.17-8.22 (1H, m), 8.63 (1H, br-s).

(2) 4 - 氟 - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.96 (3H, s), 6.78-6.85 (1H, m),
7.18-7.30 (3H, m), 8.99 (1H, br-s).

(3) 4 - 溴 - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.97 (3H, s), 7.17 (1H, dd,
 $J=7.6, 8.3\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=1.0, 2.3\text{Hz}$),
7.32-7.39 (2H, m), 9.05 (1H, br-s).

(4) 7 - 苄基氧基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.80
(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.01-7.08 (1H, m), 7.19 (1H,
dd, $J=2.3, 4.3\text{Hz}$), 7.24-7.31 (1H, m), 7.35-7.51
(5H, m), 9.07 (1H, br-s).

(5) 4 - 苄基氧基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.58
(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$),
7.19-7.26 (1H, m), 7.31-7.44 (4H, m), 7.50 (2H,
d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.84 (1H, br-s).

参考实施例 7

5 - 吡啶羧酸甲酯的制备

1.00 g (6.21 mmol) 5 - 吡啶羧酸和 50 ml 10% 氯化

氢/甲醇的混合物回流2小时。然后反应混合物倒入冰水中，随后用碳酸氢钠中和。用乙酸乙酯萃取混合物3次。用碳酸氢钠水溶液洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后，减压蒸出溶剂，得到0.42 g (38.6%) 5-吡啶-羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 6.64-6.66 (1H, m),
7.26-7.29 (1H, m), 7.40 (1H, dd, $J=0.7, 8.6\text{Hz}$),
7.91 (1H, dd, $J=1.7, 8.6\text{Hz}$), 8.3-8.6 (2H, m).

参考实施例 8

1-异丙基-5-吡啶羧酸甲酯的制备

2.20 g (8.97 mmol) 1-异丙基-5-吡啶羧酸异丙酯，100 ml 2N氢氧化钠溶液和100 ml 乙醇的混合物回流小时。然后减压蒸出溶剂。水加到残余物中，用浓盐酸酸化所得混合物。过滤沉淀的固体，减压下干燥，得2.00 g粗1-异丙基-5-吡啶羧酸。用类似于参考实施例4的方法使用2.00 g粗1-异丙基-5-吡啶羧酸，0.44 g (11.1 mmol) 60%氢化钠，2.87 g (20.2 mmol) 碘甲烷和50 ml 二甲基甲酰胺进行该反应。因此得到1.64 g (84.2%；产率基于异丙基1-异丙基-5-吡啶羧酸) 目的化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.65-4.75 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$),
7.28 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$),
7.9 (1H, dd, $J=1.7, 8.6\text{Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$).

参考实施例 9

7-氯-2-吡啶羧酸的制备

3.40 g (15.2 mmol) 7-氯-2-吡啶羧酸乙酯, 100 ml 2N 氢氧化钠溶液和 100 ml 乙醇的混合物回流 1 小时。减压蒸出溶剂。把冰水加到残余物中, 用浓盐酸酸化所得混合物, 用乙酸乙酯萃取 3 次。在无水硫酸镁上干燥后, 减压蒸出溶剂, 得到 2.85 g (95.8%) 7-氯-2-吡啶羧酸。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.04-7.09 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=1.0, 7.6\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 11.9 (1H, br-s), 13.1 (1H, br-s).

参考实施例 10

1-异丙基-2-吡啶羧酸的制备

用类似于参考实施例 4 的方法进行该反应, 使用 6.00 g (34.2 mmol) 2-吡啶羧酸甲酯, 1.36 g (34.2 mmol) 60% 氢氧化钠, 6.40 g (37.7 mmol) 异丙基碘和 100 ml 二甲基甲酰胺。得到 1-异丙基-2-吡啶羧酸甲酯和 1-异丙基-2-吡啶羧酸异丙酯的混合物。使用由此获得的混合物, 150 ml 2N 氢氧化钠溶液和 150 ml 乙醇用类似于参考实施例 9 的方法进行该反应。因此得到 3.71 g (53.3%) 1-异丙基-2-吡啶羧酸。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.58 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 5.74-5.85 (1H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.19-7.28 (2H, m), 7.64-7.72 (2H, m), 12.9 (1H, br-s).

参考实施例 11

1-甲基-7-吡啶羧酸甲酯的制备

a) 7-甲酯基-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯的制备

用类似于参考实施例 1 的方法得到的 5.00 g (20.2 mmol) 7-甲酯基-2-吲哚羧酸乙酯加到 0.81 g (20.2 mmol) 60% 氢氧化钠在 80 ml 二甲基甲酰胺中的悬浮液中后, 在室温下搅拌混合物直到混合物变成透明溶液。然后在室温下 5.74 g (40.4 mmol) 碘甲烷的溶液逐滴加到此透明溶液中, 随后于 50 °C 搅拌 1 小时。反应溶液倒入冰水中, 然后用乙酸乙酯萃取所得混合物三次, 用水洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后, 减压蒸出溶剂, 通过硅胶柱色谱分离和纯化残余物, 得到 5.20 g (98.5%) 7-甲酯基-1-甲基-2-吲哚羧酸乙酯。

b) 1-甲基吲哚-2, 7-二羧酸的制备

5.20 g (19.9 mmol) 7-甲酯基-1-甲基-2-吲哚羧酸乙酯, 90 ml 2N 氢氧化钠和 150 ml 乙醇的混合物回流 3 小时。减压浓缩反应混合物, 冰水加到残余物中。加入 2 N 盐酸来酸化反应混合物。过滤沉淀出的固体并减压下干燥, 得到 4.70 g (79.9%) 1-甲基吲哚-2, 7-二羧酸。

c) 1-甲基-7-吲哚羧酸的制备

随着于 180 °C 加热把 4.60 g (21.0 mmol) 1-甲基吲哚-2, 7-二羧酸, 0.5 g 氧化酮和 50 ml 喹啉的混合物搅拌 1 小时。冷却后, 反应混合物倒入 200 ml 2N 盐酸中。用乙酸乙酯萃取混合物 3 次, 用饱和氯化钠溶液洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后, 减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱分离并纯化残余物, 得到 1.82 g (49.0%) 1-甲基-7-吲哚羧酸。

d) 1-甲基-7-吲哚羧酸甲酯的制备

于 0 °C 向 1.82 g (10.4 mmol) 1-甲基-7-吲哚羧酸的

70 ml 甲醇溶液中逐滴加入 3.09 g (26.0 mmol) 亚硫酰氯。反应混合物回流 2 小时，减压下蒸出溶剂。冰水倒入所得残余物中，加入氢氧化铵使混合物呈碱性。用乙酸乙酯萃取混合物 3 次。用水洗合并萃取液，在无水硫酸镁上干燥。减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱分离和纯化残余物，得到 1.16 g (59.0 %) 1-甲基-7-吡啶羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.88 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.54 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.10 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.75-7.78 (1H, m).

参考实施例 1 2

7-苄基氧基-4-氯-2-吡啶羧酸乙酯的制备

a) 3-苄基氧基-6-氯-2-硝基甲苯的制备

1.50 g (8.00 mmol) 4-氯-3-甲基-2-硝基苯酚, 1.50 g (8.80 mmol) 苄基溴, 2.43 g (17.6 mmol) 碳酸钾和 70 ml 丙酮的混合物回流 2 小时。滤出不溶物质，减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱分离并纯化残余物，得到 2.22 g (79.9 %) 3-苄基氧基-6-氯-2-硝基甲苯。

b) (3-苄基氧基-6-氯-2-硝基-苯基) 丙酮酸乙酯的制备

室温下 1.20 g (7.92 mmol) 草酸二乙酯逐滴加到 0.67 g (7.92 mmol) 乙醇钾在乙醚 (50 ml) 中的悬浮液中。随后加入 2.00 g (7.20 mmol) 3-苄基氧基-6-氯-2-硝基甲苯，在室温下搅拌 4 小时。反应溶液倒入 1 N 盐酸中，用乙醚萃取混合物两次。用饱和氯化钠溶液洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后，减压蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱分离或纯化残余物，得到 1.60 g

(53.5%) (3 - 苄基氧基 - 6 - 氯 - 2 - 硝基苯基) 丙酮酸乙酯。

c) 7 - 苄基氧基 - 4 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸乙酯的制备

在室温下 1.60 g (4.24 mmol) (3 - 苄基氧基 - 4 - 氯 - 2 - 硝基苯基) 丙酮酸乙酯, 22.9 g (29.7 mmol) 20% 三氯化钛溶液和 60 ml 丙酮的混合物搅拌 3 小时。反应混合物倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取混合物 3 次。用饱和碳酸氢钠溶液洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥, 减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残余物, 得到 0.50 g (35.8%) 7 - 苄基 - 4 - 氯 - 2 - 吡啶 - 羧酸乙酯。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.39-1.44 (3H, m), 4.40 (2H, dd, $J=6.9, 14.2\text{Hz}$), 5.18 (2H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.26-7.27 (1H, m), 7.35-7.48 (5H, m), 9.15 (1H, br-s).

参考实施例 13

6 - 苄基氧基 - 4 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸乙酯的制备

a) 3 - (4 - 苄基氧基 - 2 - 氯苯基) - 2 - 叠氮基丙烯酸乙酯的制备

于 -10°C 把含 5.40 g (21.9 mmol) 4 - 苄基氧基 - 2 - 氯苯甲醛和 11.3 g (87.6 mmol) 乙基叠氮化物乙酸酯的 70 ml 乙醇溶液逐滴加到 5.95 g (87.6 mmol) 乙醇钠的 70 ml 乙醇溶液中, 于 -10°C 再搅拌 5 小时, 反应温度慢慢升到室温。把反应混合物倒入 200 ml 饱和氯化铵水溶液中, 用乙酸乙酯萃取混合物 3 次。用饱和的氯化铵溶液洗合并的萃取液, 然后用饱和的氯化钠溶液洗。在无水硫酸镁上干燥后, 减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残余

物, 得到 4.50 g (57.5%) 3 - (4 - 苄基氧基 - 2 - 氯苯基) - 2 - 叠氮丙烯酸乙酯。

b) 6 - 苄基氧基 - 4 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸乙酯的制备

4.50 g (12.6 mmol) 3 - (4 - 苄基氧基 - 2 - 氯苯基) - 2 - 叠氮基丙烯酸乙酯在 100 ml 甲苯中的溶液回流 3 小时。减压下浓缩反应混合物。通过硅胶柱色谱纯化所得的残余物, 得到 3.73 g (89.8%) 6 - 苄基氧基 - 4 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸乙酯。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.38-1.43 (3H, m), 4.35-4.43 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.79 (1H, dd, $J=0.7, 2.0\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.23-7.24 (1H, m), 7.31-7.45 (5H, m), 8.94 (1H, br-s).

参考实施例 14

1 - (2 - 氨基甲酰乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯的制备

a) 1 - (2 - 氰基乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯的制备

3.63 g (68.4 mmol) 丙烯腈和 N - 苄基三甲基氢氧化铵的 2.2 ml 40% 甲醇溶液加到 10.0 g (57.1 mmol) 2 - 吡啶羧酸甲酯在 150 ml 1, 4 - 二噁烷中的溶液后, 于 55 °C 搅拌混合物 1 小时。减压下浓缩反应混合物。所得残余物加到 5 ml 乙酸和 500 ml 水的混合物中。用二氯甲烷萃取水层两次, 用水洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后, 减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残余物, 得到 13.0 g 1 - (2 - 氰基 - 乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯。

b) 1 - (2 - 氨基甲酰基乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯的制备

室温下 3.12 g (13.7 mmol) 1 - (2 - 氰基乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯, 30 ml 10% 碳酸盐溶液, 30 ml 30% 过氧化氢和

100 ml 丙酮的混合物搅拌 4 小时。然后，反应混合物冷却到 0 °C，逐滴加入 10 % 的亚硫酸钠溶液以分解过量的过氧化物。然后蒸出反应混合物中的大多数丙酮，用乙酸乙酯萃取浓缩液。用饱和氯化钠溶液洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后，减压下蒸出溶剂，通过硅胶柱色谱纯化所得的残余物，得到 2.30 g (68 %) 1 - (2 - 氨基甲酰基乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.75 (2H, ddd, $J=1.7, 5.9, 7.6\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 4.85 (2H, ddd, $J=1.7, 5.9, 7.6\text{Hz}$), 5.37 (1H, br-s), 5.72 (1H, br-s), 7.16 (1H, ddd, $J=1.0, 6.9, 7.4\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.37 (1H, ddd, $J=1.0, 7.3, 7.8\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=0.8, 8.4\text{Hz}$), 7.67 (1H, dt, $J=1.0, 7.9\text{Hz}$).

用类似于参考实施例 14 的方法制备下面化合物。

(1) 1 - (2 - 氨基甲酰基乙基) - 4 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸乙酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.65-2.82 (1H, m), 4.39 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.84 (2H, ddd, $J=1.0, 6.3, 7.3\text{Hz}$), 5.45 (1H, br-s), 5.68 (1H, br-s), 7.14 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=7.6, 8.2\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

参考实施例 15

7 - 氨基甲酰基甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯的制备

a) 7 - 羟基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯的制备

在 50 ml 四氢呋喃和 50 ml 甲醇的溶剂混合物中溶解 2.31 g (7.82 mmol) 7-苄基氧基-1-甲基-2-吡啶羧酸甲酯。向此溶液中加入 0.5 g 10% 钨/碳后, 在室温常压下进行催化氢化。反应完成后, 滤出催化剂, 减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化所得残余物, 得到 1.63 g (79.9%) 7-羟基-1-甲基-2-吡啶羧酸甲酯。

b) 7-氨基甲酰基甲氧基-1-甲基-2-吡啶羧酸甲酯的制备

0.50 g (2.44 mmol) 7-羟基-1-甲基-2-吡啶羧酸甲酯加到 0.01 g (2.44 mmol) 60% 氢化钠在 25 ml 二甲基甲酰胺中的悬浮液后, 在室温下搅拌混合物直到混合物变成透明溶液。然后在室温下向此透明溶液中逐滴加入 0.25 g (2.68 mmol) 2-氯乙酰胺, 随后于 50 °C 搅拌 1 小时。反应混合物倒入冰水中。然后用乙酸乙酯萃取所得混合物 3 次。用水洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后, 减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残余物, 得到 0.54 g (84.4%) 7-氨基甲酰基甲氧基-1-甲基-2-吡啶羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 4.41 (3H, s), 4.67 (2H, s), 5.70 (1H, br-s), 6.41 (1H, br-s), 6.70-6.73 (1H, m), 7.03 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.31-7.34 (1H, m).

用类似于参考实施例 15 的方法合成下面化合物。

(1) 1-甲基-7-(2-苄基乙氧基)-2-吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.17-3.22 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.24 (3H, s), 4.31-4.36 (2H, m), 6.68 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.94-7.00 (1H, m), 7.18-7.35 (7H, m).

(2) 1-甲基-7-(3-苯基丙氧基)-2-吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.16-2.26 (2H, m), 2.84-2.90 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.07-4.12 (2H, m), 4.43 (3H, s), 6.64 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.97 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.18-7.23 (5H, m), 7.25-7.33 (2H, m).

(3) 7-氨基甲酰基甲氧基-4-氯-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33-1.36 (3H, m), 4.29-4.37 (5H, m), 4.60 (2H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=0.7, 8.2\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 7.38 (1H, br-s), 7.54 (1H, br-s).

(4) 4-氯-7-(2-二甲基氨基乙氧基)-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39-1.44 (3H, m), 2.36 (6H, s), 2.82 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.17 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.33-4.40 (5H, m), 6.59 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.30 (1H, s).

(5) 6-氨基甲酰基甲氧基-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-1.43 (3H, m), 4.03 (3H, s), 4.32-4.40 (2H, m), 4.60 (2H, s), 5.61 (1H, br-s), 6.59 (1H, br-s), 6.79 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{Hz}$), 7.26-7.27 (1H, m), 7.57-7.60 (1H, m).

(6) 4-氯-1-甲基-7-[2-(N-吡啶基)-乙氧基]-2-吡啶羧酸乙酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.39-1.44 (3H, m), 1.79-1.84 (4H, m), 2.63-2.68 (4H, m), 2.97-3.02 (2H, m), 4.20-4.24 (2H, m), 4.33-4.41 (5H, m), 6.60 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31 (1H, s).

(7) 7 - (3 - 叔丁氧基羰基氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚羧酸甲酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.09 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.35-3.42 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.13-4.18 (2H, m), 4.39 (3H, s), 4.73 (1H, br-s), 6.69 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.96-7.02 (1H, m), 7.21-7.26 (2H, m).

(8) 7 - (3 - 叔丁氧基羰基氨基丙氧基) - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚羧酸乙酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.38-1.44 (12H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 3.33-3.40 (2H, m), 4.12 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.33-4.41 (5H, m), 4.70 (1H, br-s), 6.58 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.31 (1H, s).

(9) 6 - (3 - 叔丁氧基羰基氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚羧酸乙酯:

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.37-1.42 (3H, m), 1.45 (9H, s), 2.02 (2H, dd, $J=6.3, 12.5\text{Hz}$), 3.33-3.40 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.10 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.35 (2H,

dd, $J=6.9, 14.2\text{Hz}$), 4.78 (1H, br-s), 6.76 (1H, s), 6.78-6.83 (1H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

(10) 7 - (2 - 叔丁氧基羰基氨基乙氧基) - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39-1.44 (3H, m), 1.45 (9H, s), 3.63 (2H, dd, $J=5.3, 10.6\text{Hz}$), 4.13 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.30-4.41 (5H, m), 4.63-4.89 (1H, m), 6.58 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.31 (1H, s).

(11) 1 - 甲基 - 7 - [2 - (2 - 四氢吡喃基) 氧基 - 2 - 氧基] - 2 - 吡啶羧酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52-1.85 (6H, m), 3.50-3.58 (1H, m), 3.83-3.90 (5H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 4.26-4.30 (2H, m), 4.42 (3H, s), 4.73-4.75 (1H, m), 6.70-6.73 (1H, m), 7.01 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.22-7.26 (2H, m).

(12) 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 7 - [2 - (2 - 四氢吡喃基) - 氧基乙氧基] - 2 - 吡啶羧酸乙酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.52-1.85 (6H, m), 3.51-3.56 (1H, m), 3.81-3.91 (2H, m), 4.10-4.17 (1H, m), 4.23-4.27 (2H, m), 4.33-4.40 (5H, m), 4.72-4.73 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.30 (1H, s).

(13) 4-氯-7-(2:3-异亚丙基二氧基丙氧基)-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39-1.47 (9H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 4.06-4.23 (3H, m), 4.33-4.41 (5H, m), 4.51-4.63 (1H, m), 6.60 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.31 (1H, s).

(14) 4-氯-1-甲基-7-[4-(2-四氢吡喃基)-氧基丁氧基]-2-吡啶羧酸乙酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39-1.44 (3H, m), 1.52-1.85 (8H, m), 1.87-2.04 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.79-3.91 (2H, m), 4.10 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.33-4.41 (5H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.30 (1H, s).

参考实施例 16

4-羧酸-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯

a) 4-羟基甲基-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯的制备

在200 ml 2N盐酸和60 ml 四氢呋喃的溶剂混合物中, 溶解4.00 g (12.6 mmol) 1-甲基-4-(2-四氢吡喃基)-氧基甲基-2-吡啶羧酸乙酯。于50℃搅拌反应混合物1小时。反应混合物倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取水层3次。用饱和的碳酸氢钠溶液洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后, 减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残余物, 得到2.90 g (99%) 4-羟基甲基-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯。

b) 4-羧基-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯的制备

在30 ml 丙酮中溶解0.70 g (3.00 mmol) 4-羟基甲基-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯。室温下3.3 ml Jones' 试剂 (通过26.7 g 三氧化铬溶于23 ml 浓硫酸40 ml 水的混合物中, 加水使总体积为100 ml 制得) 逐滴加到上述溶液中。在室温下搅拌此混合物1小时。反应混合物倒入冰水中, 用氯仿萃取水层3次。用饱和的碳酸氢钠溶液洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后, 减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残余物, 得到0.38 g (51.2%) 4-羧基-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.34-1.40 (3H, m), 4.08 (3H, s), 4.35 (2H, dd, $J=7.3, 14.2\text{Hz}$), 7.41-7.47 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.82-7.89 (2H, m), 12.7 (0.5H, br-s).

参考实施例 17

6-苄基氧基-4-甲基-2-吡啶羧酸乙酯的制备

a) 4-苄基氧基-2-甲基苯甲酸的制备

5.00 g (18.9 mmol) 5-苄基氧基-2-溴甲苯, 0.46 g (18.9 mmol) 金属镁, 催化量的碘和20 ml 四氢呋喃的混合物回流2小时。冷却到 -50°C , 用二氧化碳使反应溶液起泡30分钟。然后反应温度升到室温, 在同一温度继续搅拌2小时。反应混合物倒入1 N 盐酸中, 随后用乙酸乙酯萃取两次。在无水硫酸镁上干燥后, 减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残余物, 得到1.40 g 4-苄基氧基-2-甲基苯甲酸。

b) 4-苄基氧基-2-甲基苯甲酸甲酯的制备

使用 1.40 g (5.78 mmol) 4 - 苄基氧基 - 2 - 甲基苯甲酸, 1.37 g (11.6 mmol) 亚硫酸氯和 50 ml 甲醇, 用类似于参考实施例 6 的方法进行该反应, 得到 0.77 g 4 - 苄基氧基 - 2 - 甲基苯甲酸甲酯。

c) 4 - 苄基氧基 - 2 - 甲基苄基醇的制备

0.11 g (2.93 mmol) 氢化锂铝在 20 ml 四氢呋喃中的悬浮液冷却到 0 °C。于 0 °C 0.75 g (2.93 mmol) 4 - 苄基氧基 - 2 - 甲基苯甲酸甲酯在 20 ml 四氢呋喃中的溶液逐滴加到此悬浮液中。于 0 °C 搅拌 2 小时后, 用常用方法处理反应混合物, 得到 0.66 g 4 - 苄基氧基 - 2 - 甲基苄基醇。

d) 4 - 苄基氧基 - 2 - 甲基苯甲醛的制备

室温下 0.70 g (3.07 mmol) 4 - 苄基氧基 - 2 - 甲基苄基醇, 2.67 g (30.7 mmol) 二氧化锰, 0.5 ml 甲醇和 20 ml 氯仿的混合物搅拌 11 小时。滤出不溶物质, 减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化所得残余物, 得到 0.60 g 4 - 苄基氧基 - 2 - 甲基苯甲醛。

e) 3 - (4 - 苄基氧基 - 2 - 甲基苯基) - 2 - 叠氮基丙烯酸乙酯的制备

用类似于参考实施例 13 a) 的方法进行反应, 只是使用 2.80 g (12.4 mmol) 4 - 苄基氧基 - 2 - 甲基苯甲醛, 6.39 g (49.5 mmol) 叠氮乙酸乙酯, 3.37 g (49.5 mmol) 乙醇钠和 50 ml 乙醇。得到 3.24 g 3 - (4 - 苄基氧基 - 2 - 甲基苯基) - 2 - 叠氮基丙烯酸乙酯。

f) 6 - 苄基氧基 - 4 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯的制备

用类似于参考实施例 13 b) 的方法进行该反应, 只是使用 3 - (4 - 苄基氧基 - 2 - 甲基苯基) - 2 - 叠氨基 - 丙烯酸乙酯和 100 ml 甲苯。得到 2.66 g 6 - 苄基氧基 - 4 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-1.43 (3H, m), 2.51 (3H, s), 4.38 (2H, dd, $J=6.9, 14.2\text{Hz}$), 5.09 (2H, s), 6.72 (2H, s), 7.19 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.29-7.46 (5H, m), 8.71 (1H, br-s)

用类似于参考实施例 17 的方法制备下面化合物。

(1) 6 - 苄基氧基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39-1.44 (3H, m), 4.37-4.45 (2H, m), 5.14 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.23-7.24 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.35-7.47 (5H, m), 8.92 (1H, br-s)

实施例 1

1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍的制备

8.58 g (89.8 mmol) 胍盐酸盐加到 4.85 g (89.8 mmol) 甲醇钠的 70 ml 甲醇溶液后, 室温下搅拌混合物。滤出沉淀的氯化钠, 得到溶液。然后把 1.70 g (8.97 mmol) 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯加到由此得到的溶液中。随后减压蒸出甲醇。所得残余物于 130 °C 加热 5 分钟, 然后于室温下放置 1 小时。把水倒入反应溶液中, 用乙酸乙酯萃取混合物 3 次。用水洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后, 减压蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱分离并纯化所得的残余物, 得到所需的 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍。此化合物溶于氯仿, 甲氯化氢/醚处理。因此得到 0.70 g (30.8%) 1 - 甲基

- 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐。

熔点: 250 °C或更高

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.04 (3H, s), 7.12-7.21 (1H, m),
7.31-7.44 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.73
(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.89 (1H, s), 8.5 (2H, br-s),
8.7 (2H, br-s), 11.9 (1H, br-s).

实施例 2

1 - 甲基 - 5 - 吡啶酰基胍的制备

用类似于实施例 1 的方法进行该反应, 只是使用 1.00 g (5.29 mmol) 1 - 甲基 - 5 - 吡啶羧酸甲酯, 5.05 g (52.9 mmol) 胍盐酸盐和 2.85 g (52.9 mmol) 甲醇钠的 50 ml 甲醇溶液。因此得到 0.92 g (68.9%) 1 - 甲基 - 5 - 吡啶酰基胍盐酸盐。

熔点: 260 °C或更高

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.86 (3H, s), 6.62-6.64 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.91-7.95 (1H, m), 8.44 (2H, br-s), 8.47 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.7 (2H, br-s), 11.7 (1H, br-s).

实施例 3

1 - 甲基 - 3 - 吡啶酰基胍的制备

用类似于实施例 1 的方法进行该反应, 只是使用 1.00 g (5.29 mmol) 1 - 甲基 - 3 - 吡啶羧酸甲酯, 5.05 g (52.9 mmol) 胍盐酸盐和 2.85 g (52.9 mmol) 甲醇钠的 50 ml 甲醇溶液。因此得到 0.48 g (35.9%) 1 - 甲基 - 3 - 吡啶酰基胍盐酸盐。

熔点: 252-253 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.91 (3H, s), 7.25-7.37 (2H, m),
7.58-7.61 (1H, m), 8.15 (1H, dd, $J=1.3, 6.6\text{Hz}$),
8.3 (2H, br-s), 8.6 (2H, br-s), 8.78 (1H, s),
11.8 (1H, br-s).

实施例 4

1-甲基-4-吡啶酰基胍的制备

用类似于实施例 1 的方法进行该反应, 只是使用 0.85 g (4.49 mmol) 1-甲基-4-吡啶羧酸甲酯, 4.29 g (44.9 mmol) 胍盐酸盐和 2.43 g (44.9 mmol) 甲醇钠的 50 ml 甲醇溶液。因此得到 0.75 g (66.1%) 1-甲基-4-吡啶酰基胍盐酸盐。

熔点: 186-187 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.88 (3H, s), 6.97 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.92-7.35 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.5 (2H, br-s), 8.7 (2H, br-s), 11.7 (1H, br-s).

实施例 5

4-氯-1-甲基-2-吡啶酰基胍的制备

用类似于实施例 1 的方法进行该反应, 只是使用 2.00 g (8.94 mmol) 4-氯-1-甲基-2-吡啶羧酸甲酯, 8.54 g (89.4 mmol) 胍盐酸盐和 4.83 g (89.4 mmol) 甲醇钠的 50 ml 甲醇溶液。因此得到 1.06 g (41.3%) 4-氯-1-甲基-2-吡啶酰基胍盐酸盐。

熔点: 288-290 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.05 (3H, s), 7.24 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.35-7.41 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.56 (2H, br-s), 8.63 (2H, br-s), 12.0 (1H, br-s).

用类似于实施例 1 的方法制备实施例 6 到实施例 8 的化合物。

实施例 6

5-氯-1-甲基-2-吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 43.6%, 熔点: 281-282 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.03 (3H, s), 7.39 (1H, dd, $J=2.0, 8.9\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.77 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.5 (2H, br-s), 8.6 (2H, br-s), 11.9 (1H, br-s).

实施例 7

6-氯-1-甲基-2-吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 59.6%, 熔点: 290-294 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.02 (3H, s), 7.17 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 7.74-7.77 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.5 (2H, br-s), 8.6 (2H, br-s), 11.9 (1H, br-s).

实施例 8

7-氯-1-甲基-2-吡啶酰基胍盐酸盐

产率: 56.5%, 熔点: 243-244 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.33 (3H, s), 7.11-7.17 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$),

7.81 (1H, s), 8.5 (2H, br-s), 8.6 (2H, br-s),
12.0 (1H, br-s).

实施例 9

1, 4 - 二甲基 - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 32.5%, 熔点: 279-280 °C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.53 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.96
(1H, d, J=6.9Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.41 (1H,
d, J=8.3Hz), 7.99 (1H, s), 8.5 (2H, br-s), 8.7
(2H, br-s), 11.9 (1H, br-s).

实施例 10

1, 5 - 二甲基 - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 30.5%, 熔点: 281-282 °C

¹H NMR DMSO-d₆) δ: 2.41 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.23
(1H, d, J=8.9Hz), 7.48-7.51 (2H, m), 7.79 (1H,
s), 8.5 (2H, br-s), 8.7 (2H, br-s), 11.9 (1H,
br-s).

实施例 11

1, 6 - 二甲基 - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐

产率: 63.1%, 熔点: 267-269 °C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.47 (3H, s), 3.99 (3H, s),
7.02 (1H, d, J=8.3Hz), 7.41 (1H, s), 7.61-8.00
(2H, m), 8.4 (2H, br-s), 8.5 (2H, br-s), 11.6
(1H, br-s).

实施例 12

1, 7-二甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐

产率: 27.3%, 熔点: 271-273 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.78 (3H, s), 4.25 (3H, s),
6.99-7.11 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.70
(1H, s), 8.4 (2H, br-s), 8.6 (2H, br-s), 11.8
(1H, br-s).

实施例 1 3

5-甲氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 50.1%, 熔点: 235-236 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.80 (3H, s), 4.01 (3H, s),
7.03-7.07 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.52
(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.75 (1H, s), 8.4 (2H, br-s),
8.7 (2H, br-s), 11.8 (1H, br-s).

实施例 1 4

1-甲基-6-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 62.1%, 熔点: 297-298 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.94 (3H, s), 6.55 (1H, dd,
 $J=0.7, 3.0\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.67-7.78
(2H, m), 8.4 (2H, br-s), 8.6 (1H, br-s), 8.9 (2H,
br-s), 12.0 (1H, br-s).

实施例 1 5

1-苄基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 54.9%, 熔点: 228-229 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.86 (2H, s), 7.03 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.17-7.39 (4H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.4 (2H, br-s), 8.6 (2H, br-s), 11.9 (1H, br-s).

实施例 1 6

1 - 苄基 - 3 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 66.2%, 熔点 252-253 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.53 (2H, s), 7.23-7.37 (7H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 8.15-8.18 (1H, m), 8.3 (2H, br-s), 8.6 (2H, br-s), 8.95 (1H, s), 11.8 (1H, br-s).

实施例 1 7

1 - 异丙基 - 3 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 49.7%, 熔点: 221-223 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.51 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.85-4.90 (1H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.14-8.17 (1H, m), 8.3 (2H, br-s), 8.6 (2H, br-s), 9.12 (1H, s), 11.9 (1H, br-s).

实施例 1 8

2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 61.9%, 熔点: 192-194 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.09-7.14 (1H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.5 (2H, br-s), 8.7 (2H, br-s), 12.06 (1H, br-s), 12.13 (1H, br-s).

实施例 19

3 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 42.2%, 熔点: 287 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.20-7.29 (2H, m), 7.53 (1H, dd, $J=1.7, 6.6\text{Hz}$), 8.12-8.16 (1H, m), 8.3 (2H, br-s), 8.7 (2H, br-s), 8.83 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 11.8 (1H, br-s), 12.2 (1H, br-s).

实施例 20

5 - 吡啶酰基胍盐酸盐

产率: 55.9%, 熔点: 219-222 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 6.61-6.63 (1H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 8.45 (2H, br-s), 8.49 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.75 (2H, br-s), 11.6 (1H, br-s), 11.7 (1H, br-s).

实施例 21

1 - 异丙基 - 5 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 72.5%, 熔点: 219 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.48 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.81-4.88 (1H, m), 6.67 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.68-7.71 (2H, m), 7.89-7.93 (1H, m), 8.3-8.6 (3H, m), 8.7 (2H, br-s), 11.7 (1H, br-s).

实施例 22

4 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 54.5%, 熔点: 281-282 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.93 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.62 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30-7.36 (1H, m), 7.83 (1H, s), 8.5 (2H, br-s), 8.6 (2H, br-s), 11.7 (1H, br-s).

实施例 2 3

6-甲氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 75.5%, 熔点: 272 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.87 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.81 (1H, dd, $J=2.0, 8.9\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.4 (2H, br-s), 8.7 (2H, br-s), 11.8 (1H, br-s).

实施例 2 4

1-甲基-4-硝基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 97.7%, 熔点: 292-293 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.14 (3H, s), 7.59-7.65 (1H, m), 8.16 (1H, m), 8.20-8.28 (2H, m), 8.5 (4H, br-s), 11.8 (1H, br-s).

实施例 2 5

1-甲基-6-硝基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 68.4%, 熔点: 279-283 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.15 (3H, s), 7.89 (1H, s), 7.95-8.03 (2H, m), 8.51-8.66 (5H, m), 12.1 (1H, br-s).

实施例 2 6

1 - 甲基 - 7 - 硝基 - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 66.8%, 熔点: 268-270 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.83 (3H, s), 7.36 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, dd, $J=1.0$, 7.9Hz), 8.19 (1H, dd, $J=1.0$, 7.9Hz), 8.44-8.74 (4H, m), 12.2 (1H, br-s).

实施例 2 7

1 - 甲基 - 5 - 硝基 - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 73.6%, 熔点: 294-295 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.09 (3H, s), 7.86-7.91 (2H, m), 8.23 (1H, dd, $J=2.3$, 9.2Hz), 8.49 (4H, br-s), 8.83 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 11.9 (1H, br-s).

实施例 2 8

1 - 甲基 - 7 - 吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 37.4%, 熔点: 203-204 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.78 (3H, s), 6.60 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.16 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.44 (2H, br-s), 8.52 (2H, br-s), 11.90 (1H, br-s).

实施例 2 9

1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 57.8%, 熔点: 283-285 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.10 (3H, s), 7.52-7.58 (2H, m),
7.91 (1H, s), 7.98-8.01 (1H, m), 8.4-8.8 (4H,
m), 11.99 (1H, br-s).

实施例 3 0

5-氟-1-甲基-2-吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 60.8%, 熔点: 278-281 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.03 (3H, s), 7.25-7.33 (1H, m),
7.54 (1H, dd, $J=2.3, 9.6\text{Hz}$), 7.69 (1H, dd,
 $J=4.6, 9.2\text{Hz}$), 7.82 (1H, s), 8.51 (2H, br-s),
8.69 (2H, br-s), 11.98 (1H, br-s).

实施例 3 1

5-乙氧基-1-甲基-2-吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 30.9%, 熔点: 234-236 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.99 (3H,
s), 4.05 (2H, dd, $J=6.9, 14.2\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd,
 $J=2.3, 9.2\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.54 (1H,
d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.73 (1H, s), 8.42 (2H, br-s), 8.65
(2H, br-s), 11.81 (1H, br-s).

实施例 3 2

5-苄基氧基-1-甲基-2-吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 45.2%, 熔点: 249-251 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.99 (3H, s), 5.14 (2H, s),
7.12-7.16 (1H, m), 7.28-7.58 (7H, m), 7.67 (1H,
s), 8.28-8.68 (4H, m), 11.71 (1H, br-s).

实施例 3 3

1 - 甲基 - 6 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 44.4%, 熔点: 255-257 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.11 (3H, s), 7.44 (1H, dd, $J=1.3, 8.6\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.10 (1H, s), 8.48 (2H, br-s), 8.63 (2H, br-s), 12.03 (1H, br-s).

实施例 3 4

7 - 苄基氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 53.5%, 熔点: 221-222 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.27 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.97-7.08 (2H, m), 7.27-7.56 (5H, m), 7.72 (1H, s), 8.43 (2H, br-s), 8.60 (2H, br-s), 11.80 (1H, br-s).

实施例 3 5

1 - (2 - 萘基甲基) - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 56.4%, 熔点: 254-255 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 6.02 (2H, s), 7.17-7.27 (2H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.43-7.48 (3H, m), 7.60 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.73-7.86 (4H, m), 8.07 (1H, s), 8.43 (2H, br-s), 8.67 (2H, br-s), 12.04 (1H, br-s).

实施例 3 6

1 - (2 - 苯基乙基) - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 55.1%, 熔点: 262-264 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.97-3.03 (2H, m), 4.73-4.79 (2H, m), 7.13-7.24 (6H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.43 (2H, br-s), 8.62 (2H, br-s), 11.78 (1H, br-s).

实施例 3 7

1 - (4 - 溴苄基) - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 53.3%, 熔点: 260-263 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 5.82 (2H, s), 6.99 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.17-7.23 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.47 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.06 (1H, s), 8.47 (2H, br-s), 8.69 (2H, br-s), 12.07 (1H, br-s).

实施例 3 8

1 - (4 - 硝基苄基) - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 42.7%, 熔点: 245-247 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 5.98 (2H, s), 7.20-7.27 (3H, m), 7.39 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.05 (1H, s), 8.16 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.41 (2H, br-s), 8.61 (2H, br-s), 12.02 (1H, br-s).

实施例 3 9

1 - (4 - 甲氧基苄基) - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 54.8%, 熔点: 239-240 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.68 (3H, s), 5.78 (2H, s), 6.82 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.18 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.34-7.40 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.92 (1H, s), 8.43 (2H, br-s), 8.60 (2H, br-s), 11.89 (1H, br-s).

实施例 40

1 - (3 - 苯基丙基) - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 39.0%, 熔点: 147-148 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.97-2.13 (2H, m), 5.62 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.59 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.11-7.34 (6H, m), 7.40 (1H, dt, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.81 (1H, s), 8.25-8.70 (4H, m), 11.75 (1H, br-s).

实施例 41

1 - (4 - 苯基丁基) - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 51.0%, 熔点: 154-155 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.43-1.65 (2H, m), 1.65-1.68 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.58 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.03-7.32 (6H, m), 7.39 (1H, dt, $J=1.0, 8.0\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.92 (1H, s), 8.20-9.00 (4H, m), 11.95 (1H, br-s).

实施例 42

1 - 异丙基 - 6 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 37.7%, 熔点: 218-220 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.51 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.92-5.02 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.66-7.81 (3H, m), 8.41 (2H, br-s), 8.66 (1H, s), 8.86 (2H, br-s), 12.04 (1H, br-s).

实施例 4 3

1 - 苄基 - 6 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 44.5%, 熔点: 227-228 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 5.57 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.24-7.32 (5H, m), 7.69-7.79 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.43 (2H, br-s), 8.71 (1H, s), 8.86 (2H, br-s), 12.06 (1H, br-s).

实施例 4 4

1 - 异丙基 - 4 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 49.0%, 熔点: 95-97 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.48 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.87 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.26-7.31 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.54 (2H, br-s), 8.83 (2H, br-s), 11.85 (1H, br-s).

实施例 4 5

1 - 苄基 - 4 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 42.6%, 熔点: 203-205 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.52 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.17-7.32 (6H, m), 7.74 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.48 (2H, br-s), 8.77 (2H, br-s), 11.79 (1H, br-s).

实施例 4 6

4 - 苄基氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 57.6%, 熔点: 260 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.01 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30-7.54 (6H, m), 7.75 (1H, s), 8.40 (4H, br-s), 11.41 (1H, br-s).

实施例 4 7

1, 3 - 二甲基 - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 55.5%, 熔点: 228-229 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.56 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.12-7.18 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.61-8.68 (4H, m), 11.67 (1H, br-s).

实施例 4 8

1 - 甲基 - 7 - 苄基 - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 58.9%, 熔点: 265-267 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.07 (3H, s), 7.27 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.41-7.75 (7H, m), 7.89 (1H, s), 8.50 (4H, br-s), 11.77 (1H, br-s).

实施例 4 9

4 - 乙酰基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 45.4%, 熔点: 288-289 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.71 (3H, s), 4.07 (3H, s),
7.50-7.56 (1H, m), 7.91-7.97 (2H, m), 8.25 (1H,
s), 8.53 (4H, br-s), 11.71 (1H, br-s).

实施例 5 0

6 - 苄基氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 42.7%, 熔点: 269-270 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.99 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.89
(1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.35-7.58 (6H,
m), 7.62-7.67 (1H, m), 8.4 (4H, br-s), 11.35
(1H, br-s).

实施例 5 1

4 - 乙氧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 69.8%, 熔点: 262-263 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.42 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.99
(3H, s), 4.19 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 6.62 (1H, d,
 $J=7.6\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.28-7.34 (1H,
m), 7.77 (1H, s), 8.51 (4H, br-s), 11.60 (1H,
br-s).

实施例 5 2

1 - (2 - 氨基甲酰基乙基) - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 30.0%, 熔点: 285-286 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.55 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.74 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.85 (1H, br-s), 7.17 (1H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 7.33 (1H, br-s), 7.39 (1H, ddd, $J=1.0, 7.3, 7.8\text{Hz}$), 7.70 (2H, dd, $J=8.4, 17.7\text{Hz}$), 7.82 (1H, s), 8.46 (2H, br-s), 8.64 (2H, br-s), 11.85

实施例 5 3

1 - 丙基 - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 53.2%, 熔点: 218-219 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.85 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.66-1.77 (2H, m), 4.51 (2H, dd, $J=6.9, 7.6\text{Hz}$), 7.10-7.23 (1H, m), 7.32-7.45 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.97 (1H, s), 8.52 (2H, br-s), 8.77 (2H, br-s), 12.01 (1H, br-s).

实施例 5 4

1 - (2 - 甲氧基乙基) - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 15.0%, 熔点: 174-176 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.16 (3H, s), 3.63 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.72 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 7.11-7.22 (1H, m), 7.31-7.44 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.89 (1H, s), 8.49 (2H, br-s), 8.70 (2H, br-s), 11.96 (1H, br-s).

实施例 5 5

5-氟-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 53.1%, 熔点: 281-282 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.04 (3H, s), 6.97 (1H, dd, $J=7.6, 10.2\text{Hz}$), 7.35-7.43 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.89 (1H, s), 8.48-8.60 (4H, m), 11.92 (1H, br-s).

实施例 5 6

4-溴-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 58.2%, 熔点: 306-307 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.04 (3H, s), 7.30-7.36 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.78 (1H, s), 8.56 (4H br-s), 11.91 (1H, br-s).

实施例 5 7

4-异丁基氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 58.1%, 熔点: 245-247 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.05 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.06-2.16 (1H, m), 3.90 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.99 (3H, s), 6.61 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.28-7.34 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.51 (4H, br-s), 11.65 (1H, br-s).

实施例 5 8

4-异丙氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 62.3%, 熔点: 269-270 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.35 (6H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.99 (3H, s), 4.75-4.84 (1H, m), 6.65 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.28-7.34 (1H, m), 7.75 (1H, s), 8.53 (4H, br-s), 11.59 (1H, br-s).

实施例 5 9

1-甲基-7-(2-苯基己氧基)-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 24.3%, 熔点: 155-156 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.21 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.13 (3H, s), 4.43 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.08 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.25-7.44 (6H, m), 7.60 (1H, s), 8.44 (4H, br-s), 11.62 (1H, br-s).

实施例 6 0

1-甲基-7-(3-苯基丙氧基)-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 46.1%, 熔点: 165-166 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.12-2.17 (2H, m), 2.79-2.85 (2H, m), 4.09-4.13 (2H, m), 4.31 (3H, s), 6.83 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.19-7.32 (6H, m), 7.67 (1H, s), 8.56 (4H, br-s), 11.75 (1H, br-s).

实施例 6 1

7-苄基氧基-4-氯-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 54.4%, 熔点: 264 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.27 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.32-

7.54 (5H, m), 7.78 (1H, s), 8.5-8.6 (4H, m),
11.94 (1H, br-s).

实施例 6 2

4-羟基-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 40.5%, 熔点: 302-303 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.07 (3H, s), 7.48-7.54 (1H, m),
7.86-7.95 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.3-8.7 (4H,
m), 11.58 (1H, br-s), 13.0 (0.7H, br-s).

实施例 6 3

7-氨基甲酰基甲氧基-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 56.7%, 熔点: 268-269 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.32 (3H, s), 4.61 (2H, s), 6.76
(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.30
(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.40 (1H, br-s), 7.58 (1H,
br-s), 7.68 (1H, s), 8.54 (4H, m), 11.74 (1H,
br-s).

实施例 6 4

7-氨基甲酰基甲氧基-4-氯-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 29.7%, 熔点: 270-271 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.33 (3H, s), 4.61 (2H, s), 6.73
(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.39
(1H, br-s), 7.58 (1H, br-s), 7.74 (1H, s), 8.57
(4H, br-s), 11.93 (1H, br-s).

实施例 6 5

4-氯-7-(2-二甲基氨基乙氧基)-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 50.8%, 熔点: 287-288 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.86 (6H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.62-3.64 (2H, m), 4.29 (3H, s), 4.51-4.55 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.88 (1H, s), 8.6-8.9 (4H, m), 11.01 (1H, br-s), 12.13 (1H, br-s).

实施例 6 6

6-氨基甲酰基甲氧基-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 26.8%, 熔点: 275 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.98 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.90-6.95 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.45 (1H, br-s), 7.58 (1H, br-s), 7.65 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.77 (1H, s), 8.38-8.58 (4H, m), 11.72 (1H, br-s).

实施例 6 7

1-甲基-6-(2-苯基乙氧基)-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 48.6%, 熔点: 219-221 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.07-3.12 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.29 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 6.79-6.83 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.23-7.39 (5H, m), 7.60 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.74 (1H, s), 8.36-8.56 (4H, m), 11.67 (1H, br-s).

实施例 68

1-甲基-6-(3-苯基丙氧基)-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 72.4%, 熔点: 232-233 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.02-2.13 (2H, m), 2.75-2.81 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 6.82-6.86 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.16-7.33 (5H, m), 7.61 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.75 (1H, s), 8.36-8.58 (4H, m), 11.69 (1H, br-s).

实施例 69

1-甲基-6-甲磺酰基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 30.7%, 熔点: 303-304 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.25 (3H, s), 4.12 (3H, s), 7.65 (1H, dd, $J=1.3, 8.6\text{Hz}$), 7.97-8.00 (2H, m), 8.24 (1H, s), 8.57 (2H, br-s), 8.74 (2H, br-s), 12.23 (1H, br-s).

实施例 70

1-甲基-4-甲磺酰基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 19.4%, 熔点: 313-314 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.30 (3H, s), 4.10 (3H, s), 7.60 (1H, dd, $J=7.6, 8.3\text{Hz}$), 7.72-7.75 (1H, m), 8.04-8.07 (2H, m), 8.63 (4H, br-s), 12.29 (1H, br-s).

实施例 71

4-氯-1-(2-甲氧基乙基)-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 27.0%, 熔点: 147-150 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.15 (3H, s), 3.63 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 4.73 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.31-7.44 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.60 (2H, br-s), 8.67 (2H, br-s), 12.05 (1H, br-s).

实施例 7 2

1 - (2 - 氨基甲酰基乙基) - 4 - 氯 - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 11.0%, 熔点: 295 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.56 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.76 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 6.84 (1H, br-s), 7.26 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.30-7.46 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.89 (1H, s), 8.56 (2H, br-s), 8.62 (2H, br-s), 11.95 (1H, br-s).

实施例 7 3

4 - 氯 - 1 - 甲基 - 7 - [2 - (吡咯烷基) 乙氧基] - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 53.8%, 熔点: 250 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.93-2.03 (4H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.61-3.71 (4H, m), 4.30 (3H, s), 4.51-4.54 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.6-8.7 (4H, m), 11.20

实施例 7 4

4 - 氯 - 7 - (3 - 二甲基氧基丙氧基) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基

胍盐酸盐:

产率: 35.4%, 熔点: 250 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.24-2.30 (2H, m), 2.78 (6H, s),
3.2-3.3 (2H, m), 4.20 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.29
(3H, s), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.11 (1H, d,
 $J=8.3\text{Hz}$), 7.82 (1H, s), 8.5-8.7 (4H, m), 10.74
(1H, br-s), 12.04 (1H, br-s).

实施例 7 5

7 - [2 - (N - 苄基 - N - 甲基氨基) 乙氧基] - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 43.5%, 熔点: 230 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.80 (3H, s), 3.61 (2H, br-s),
4.20 (3H, s), 4.40-4.57 (4H, m), 6.89 (1H, d,
 $J=8.3\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.45-7.47 (3H,
m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.5-8.7 (4H,
m), 11.10 (1H, br-s), 12.04 (1H, br-s).

实施例 7 6

4 - 异丙烯基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 41.5%, 熔点: 235 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.24 (3H, s), 4.03 (3H, s),
5.35-5.36 (1H, m), 5.48 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.15
(1H, dd, $J=0.7, 7.3\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=7.3,$
8.6Hz), 7.56 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.07 (1H, s),
8.45-8.70 (4H, m), 12.03 (1H, br-s).

实施例 7 7

4 - 异丙烯基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 75.6%, 熔点: 255 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.35 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.27-3.37 (1H, m), 4.02 (3H, s), 7.03 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.31-7.37 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.08 (1H, s), 8.42-8.70 (4H, m), 11.97 (1H, br-s).

实施例 7 8

1 - (2 - 二乙基氨基乙基) - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 19.3%, 熔点: 250 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.28 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.10-3.43 (6H, m), 4.88-5.10 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.46 (1H, ddd, $J=1.0, 8.3, 8.7\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.09 (1H, br-s), 8.61 (2H, br-s), 8.79 (2H, br-s), 11.27 (1H, br-s), 12.3 (1H, br-s).

实施例 7 9

4 - 氯 - 1 - (2 - 二乙基氨基乙基) - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 36.0%, 熔点: 260-261 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.28 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.10-3.48 (6H, m), 4.90-5.15 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=7.7, 8.3\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.14 (1H, br-s), 8.72 (2H, br-s),

8.75 (2H, br-s), 11.38 (1H, br-s), 12.33 (1H, br-s).

实施例 8 0

1 - (2 - 二甲基氨基乙基) - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 27.0%, 熔点: 239-242 °C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.84 (6H, s), 3.23-3.53 (2H, m), 4.85-5.08 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=7.3, 7.9Hz), 7.41-7.43 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=7.9Hz), 7.88 (1H, d, J=8.3Hz), 8.11 (1H, s), 8.64 (2H, br-s), 8.81 (2H, br-s), 11.09 (1H, br-s), 12.26 (1H, br-s).

实施例 8 1

4 - 氯 - 1 - (2 - 二甲基氨基乙基) - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 26.0%, 熔点: 245-248 °C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.84 (6H, s), 3.31-3.52 (2H, m), 4.88-5.08 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=7.6Hz), 7.46 (1H, dd, J=7.6, 8.3Hz), 7.91 (1H, d, J=8.3Hz), 8.16 (1H, s), 8.71 (2H, br-s), 8.77 (2H, br-s), 11.19 (1H, m), 12.32 (1H, br-s).

实施例 8 2

1 - 苄基 - 5 - 吡啶酮基胍的制备

2.24 g (23.4 mmol) 胍盐酸盐加到 1.26 g (23.4 mmol) 甲醇钠的 50 ml 甲醇溶液中后, 向所得混合物中加入 0.80 g (2.34 mmol) 1 - 苄基 - 5 - 吡啶羧酸苄酯。然后搅拌混合物

30分钟,同时于50到60℃加热。减压下蒸出甲醇,通过硅胶柱色谱纯化残余物,随后用2N盐酸处理,得到0.08g(10.4%) 1-苄基-5-吲哚酰基胍盐酸盐。

熔点: 216-222℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 5.51 (2H, s), 6.69 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.20-7.34 (5H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.88 (1H, dd, $J=1.7, 8.9\text{Hz}$), 8.43-8.48 (3H, m), 8.72 (2H, br-s), 11.7 (1H, br-s).

实施例 8 3

7-甲氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐的制备

a) 用类似于参考实施例 1-a) 的方法进行该反应,只是使用 24.6g(0.20 mmol) 2-甲氧基苯胺, 15.2g(0.22 mmol) 硝酸钠, 84 ml 浓盐酸, 28.8g(0.20 mmol) 2-甲基乙酰乙酸乙酯和 20 ml 乙醇。得到 23.0g 粗 2-(2-甲氧基苯基亚胍基)-丙酸乙酯。

b) 23.0g 上面得到的粗 2-(2-甲氧基苯基亚胍基)丙酸乙酯加到 150 ml 10% 氯化氢/乙醇中后,混合物回流 30 分钟。冷却后,反应混合物倒入冰水中,用醚萃取混合物 3 次。用水洗后,然后用饱和碳酸氢钠水溶液洗,在无水硫酸镁上干燥萃取液。然后减压下蒸出溶剂,通过硅胶柱色谱粗纯化所得残余物,得到 8.00g 粗 7-甲氧基-2-吲哚羧酸乙酯。

c) 用类似于参考实施例 5 的方法进行该反应,只是使用 8.00g(36.5 mmol) 上面得到的 7-甲氧基-2-吲哚羧酸乙酯, 1.44g(36 mmol) 60% 氢化钠, 7.76g(54.7 mmol) 碘

甲烷和 50 ml 二甲基甲酰胺。因此得到 4.4 g 粗 7-甲氧基-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯。

d) 用类似于实施例 1 的方法进行该反应, 只是使用 4.40 g (18.9 mmol) 上面得到的粗 7-甲氧基-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯, 18.0 g (189 mmol) 胍盐酸盐和 10.2 g (189 mmol) 甲醇钠的 150 ml 甲醇溶液。因此得到 1.58 g 7-甲氧基-1-甲基-2-吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 5.6%, 基于 2-甲氧基苯胺。

熔点: 252-253 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.93 (3H, s), 4.28 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.05 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.74 (1H, s), 8.5 (2H, br-s), 8.6 (2H, br-s), 11.8 (1H, br-s).

实施例 84

1-异丙基-2-吡啶酰基胍的制备

含 2.00 g (9.84 mmol) 1-异丙基-2-吡啶羧酸和 2.39 g (14.8 mmol) 羰基二咪唑的 60 ml 四氢呋喃溶液在室温下搅拌 2 小时, 然后在 45 到 50 °C 下搅 1 小时。冷到室温后, 5.64 g (59.0 mmol) 胍盐酸盐和 5.97 g (59.0 mmol) 三乙胺的 30 ml 二甲基甲酰胺溶液加到此反应混合物中, 随后在室温下搅拌 12 小时。减压下蒸出混合物, 水加到残余物中。用 2 N 盐酸调 pH 值到 5 至 6, 用乙酸乙酯萃取混合物 3 次。在无水硫酸镁上干燥后, 用氯化氢/醚酸化萃取液。过滤沉淀出的结晶, 干燥, 得到 1.31 g (47.4%) 所需的 1-异丙基-2-吡啶酰基-胍盐酸盐。

熔点: 150-151 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.61 (6H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 5.46-5.57 (1H, m), 7.15 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.32-7.38 (1H, m), 7.68-7.78 (3H, m), 8.5 (2H, br-s), 8.7 (2H, br-s), 11.8-11.9 (1H, m).

用类似于实施例 8 4 的方法进行该反应得到实施例 8 5 的化合物。
实施例 8 5

1 - 氨基甲酰基甲基 - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 2.1%, 熔点: 261-262 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 5.17 (2H, s), 7.10-7.28 (2H, m), 7.32-7.45 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.59 (1H, br-s), 7.75 (1H, dd, $J=0.7, 7.0\text{Hz}$), 7.81 (1H, s), 8.45 (2H, br-s), 8.61 (2H, br-s), 11.90 (1H, br-s).

实施例 8 6

5 - 氯 - 2 - 吡啶酰基胍的制备

用类似于实施例 8 4 的方法进行该反应, 只是使用 2.00 g (10.2 mmol) 5 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸, 1.82 g (11.3 mmol) 羰基二咪唑, 5.86 g (61.3 mmol) 胍盐酸盐, 6.20 g (61.3 mmol) 三乙胺, 50 ml 四氢呋喃和 50 ml 二甲基甲酰胺。因此得到 1.85 g (66.2%) 5 - 氯 - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐。

熔点: 250 °C 或更高

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.32 (1H, dd, $J=2.0, 8.9\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.82 (2H, s), 8.53 (2H,

br-s), 8.68 (2H, br-s), 12.2 (1H, br-s), 12.3
(1H, br-s).

实施例 8 7

6-氨基-1-甲基-2-吡啶酮基胍的制备

1. 10 g (4.21 mmol) 1-甲基-6-硝基-2-吡啶酮基胍溶解于 100 ml 四氢呋喃和 100 ml 甲醇的混合溶剂中后, 在室温下 0.50 g 10% 钨/碳加入通有氮气流 的溶液中, 同时搅拌。然后在室温常压下进行催化氢化。反应完成后, 滤出催化剂, 然后在减压下浓缩滤液。氯化氢/甲醇加到所得残余物中以便将此化合物转变成盐酸盐, 因此得到 0.73 g (64.7%) 6-氨基-1-甲基-2-吡啶酮基-胍盐酸盐。

熔点: 282-283 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.00 (3H, s), 7.06 (1H, dd, $J=1.7, 8.6\text{Hz}$), 7.39 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.93 (1H, s), 8.5 (2H, br-s), 8.7 (2H, br-s), 9.0-10.3 (2H, br), 12.0 (1H, br-s).

用类似于实施例 8 7 的方法进行反应以制备下面实施例 8 8 到 9 0 的化合物。

实施例 8 8

4-氨基-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: >99%, 熔点: 279-283 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.00 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.20-7.31 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.5 (2H, br-s), 8.6 (2H, br-s), 11.9 (1H, br-s).

实施例 89

5-氨基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 89.8%, 熔点: 301-302 °C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 4.04 (3H, s), 7.35-7.39 (1H, m),
7.72-7.79 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.5 (2H, br-s),
8.7 (2H, br-s), 10.1 (2H, br-s), 12.1 (1H, br).

实施例 90

7-氨基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 66.7%, 熔点: 299-300 °C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 4.28 (3H, s), 7.08-7.14 (1H, m),
7.24 (1H, d, J=7.3Hz), 7.55 (1H, d, J=7.9Hz),
7.76 (1H, s), 8.5 (2H, br-s), 8.6 (2H, br-s),
12.0 (1H, br-s).

实施例 91

5-羟基-1-甲基-2-吲哚酰基胍的制备

实施例 32 中得到的 0.83 g (2.58 mmol) 5-苄基氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍溶解在 50 ml 甲醇中, 在室温下搅拌的同时, 0.30 g 10% 钨/碳加到通有氮气流的此溶液中, 然后在室温常压下进行催化氢化。反应完成后, 滤出催化剂, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化所得的残余物, 得到 5-羟基-1-甲基-2-吲哚酰基胍。用氯化氢/甲醇进一步处理 5-羟基-1-甲基-2-吲哚酰基胍, 得到 0.37 g (68.6%) 5-羟基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐。

熔点: 288-289 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.96 (3H, s), 6.93-6.98 (2H, m),
7.43-7.47 (1H, m), 7.65 (1H, s), 8.43 (2H,
br-s), 8.65 (2H, br-s), 9.18 (1H, s), 11.76 (1H,
br-s).

用类似于实施例 9 1 的方法进行反应制备下面实施例 9 2 到 9 6 的化合物。

实施例 9 2

7-羟基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 53.0%, 熔点: 244-246 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.29 (3H, s), 6.71 (1H, d,
 $J=7.6\text{Hz}$), 6.88-6.94 (1H, m), 7.12 (1H, d,
 $J=7.9\text{Hz}$), 7.65 (1H, s), 8.42-8.56 (4H, m), 10.08
(1H, s), 11.70 (1H, br-s).

实施例 9 3

4-羟基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 27.4%, 熔点: 267-268 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.96 (3H, s), 6.50 (1H, d,
 $J=7.6\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.16-7.22 (1H,
m), 7.71 (1H, s), 8.42 (4H, br-s), 10.14 (1H,
br-s), 11.51 (1H, br-s).

实施例 9 4

6-羟基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 73.4%, 熔点: 270-271 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.90 (3H, s), 6.72-6.76 (1H, m),
6.81 (1H, s), 7.53-7.61 (2H, m), 8.4 (4H, br-s),
9.76 (1H, br-s), 11.39 (1H, br-s).

实施例 9 5

4-氯-7-羟基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 23.9%, 熔点: 280 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.30 (3H, s), 6.70 (1H, d,
 $J=7.9\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.68 (1H, s),
8.54 (4H, br-s), 10.37 (1H, s), 11.79 (1H,
br-s).

实施例 9 6

4-氯-6-羟基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 40.1%, 熔点: 270 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.91 (3H, s), 6.83-6.84 (2H, m),
7.77 (1H, s), 8.3-8.7 (4H, m), 10.14 (1H, s),
11.72 (1H, br-s).

实施例 9 7

4-乙酰氨基-1-甲基-2-吲哚酰基胍的制备

a) 4-氨基-1-甲基-2-吲哚羧酸乙酯的制备

在 50 ml 四氢呋喃和 50 ml 甲醇的混合溶剂中溶解 1.37 g
(5.52 mmol) 1-甲基-4-硝基-2-吲哚羧酸乙酯。此后
0.30 g 10% 钨/碳加入此溶液中, 在室温常压下进行催化氢化。
反应完成后, 滤出催化剂, 在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化
所得残余物, 得到 1.2 g (79.9%) 4-氨基-1-甲基-2-吲

咪羧酸乙酯。

b) 乙基-4-乙酰氨基-1-甲基-2-咪咪羧酸酯的制备

1.2 g (5.52 mmol) 4-氨基-1-甲基-2-咪咪羧酸乙酯溶解在 20 ml 吡啶中。室温下搅拌的同时, 10 ml 无水乙酸加到此溶液中。室温下搅 2 小时后, 反应混合物倒入冰水中。用乙酸乙酯萃取混合物 3 次。先用 1 N 盐酸然后用饱和硫酸氢钠溶液洗合并的萃取液。然后在减压下蒸出溶剂, 通过硅胶柱色谱纯化残余物, 得到 1.40 g (97.9%) 4-乙酰氨基-1-甲基-2-咪咪羧酸乙酯。

c) 4-乙酰氨基-1-甲基-2-咪咪酰基胍的制备

用类似于实施例 1 的方法进行反应。只是使用 1.40 g (5.38 mmol) 4-乙酰氨基-1-甲基-2-咪咪羧酸乙酯, 5.14 g (53.8 mmol) 胍盐酸盐和 2.91 g (53.8 mmol) 甲醇钠的 50 ml 甲醇溶液。因此得到 1.15 g (69.0%) 4-乙酰氨基-1-甲基-2-咪咪酰基胍盐酸盐。

熔点: 277-279 °C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.15 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.30-7.35 (2H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.79 (1H, s), 8.4-8.7 (4H, m), 10.00 (1H, br-s), 11.68 (1H, br-s).

用类似于实施例 97 的方法进行反应制备下面实施例 98 到 100 的化合物。

实施例 98

5-乙酰氨基-1-甲基-2-咪咪酰基胍盐酸盐:

产率: 49.2%, 熔点: 260-261 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.06 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.46 (1H, dd, $J=2.0$, 8.9Hz), 7.56 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.47 (2H, br-s), 8.71 (2H, br-s), 9.97 (1H, br-s), 11.92 (1H, br-s).

实施例 9 9

7 - 乙酰氨基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 17.1%, 熔点: 285 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 4.07 (3H, s), 7.07-7.15 (2H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 7.76 (1H, s), 8.45 (2H, br-s), 8.60 (2H, br-s), 9.90 (1H, br-s), 11.86 (1H, br-s).

实施例 1 0 0

6 - 乙酰氨基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 63.8%, 熔点: 280-281 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.09 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.18 (1H, dd, $J=1.7$, 8.6Hz), 7.64 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.72 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.2-8.8 (4H, m), 10.17 (1H, br-s), 11.75 (1H, br-s).

实施例 1 0 1

1 - 羟基 - 2 - 吡啶酰基胍的制备

a) 1 - 羟基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯的制备

用类似于参考实施例 6 的方法进行反应, 只是使用 3.99 g (22.5 mmol) 1 - 羟基 - 2 - 吡啶羧酸, 5.36 g (45.0

mmol) 亚硫氯和 100 ml 甲醇。因此得到 2.56 g (59.5%) 1-羟基-2-吡啶羧酸甲酯。

b) 1-羟基-2-吡啶酰基胍的制备

用类似于实施例 1 的方法进行反应, 只是使用 1.00 g (5.23 mmol) 1-羟基-2-吡啶羧酸甲酯, 5.00 g (52.3 mmol) 胍盐酸盐和 2.82 g (52.3 mmol) 甲醇钠的 50 ml 甲醇溶液。得到 0.56 g (42.0%) 1-羟基-2-吡啶酰基胍盐酸盐。

熔点: 217 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.13-7.19 (1H, m), 7.37-7.52 (2H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 8.45 (2H, br-s), 8.70 (2H, br-s), 11.4-11.8 (2H, m).

实施例 102

1-甲氧基-2-吡啶酰基胍的制备

a) 1-甲氧基-2-吡啶羧酸甲酯的制备

室温下在氮气流中 0.56 g (2.93 mmol) 1-羟基-2-吡啶羧酸甲酯加到 0.12 g (2.93 mmol) 60% 氢化钠在 20 ml 四氢呋喃中的悬浮液中。反应混合物变透明后, 0.83 g (5.86 mmol) 碘甲烷加到反应混合物中。然后混合物回流 2 小时。冷到室温后, 反应混合物倒入冰水中, 随后用乙酸乙酯洗 3 次。用饱和氯化钠溶液洗合并的萃取液, 在无水硫酸镁上干燥后, 减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱纯化所得残余物, 得到 0.46 g (76.5%) 1-甲氧基-2-吡啶羧酸甲酯。

b) 1-甲氧基-2-吡啶酰基胍的制备

用类似于实施例 1 的方法进行该反应, 只是使用 0.46 g (2.24

mmol) 1-甲氧基-2-吡啶羧酸甲酯, 2.14 g (22.4 mmol) 胍盐酸盐和 1.21 g (22.4 mmol) 甲醇钠的 15 ml 甲醇溶液。因此得到 0.15 g (24.9%) 1-甲氧基-2-吡啶酰基胍盐酸盐。

熔点: 214 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.16 (3H, s), 7.21-7.26 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.74-7.79 (2H, m), 8.48 (2H, br-s), 8.66 (2H, br-s), 11.93 (1H, br-s).

实施例 103

5-苯甲酰氨基-1-甲基-2-吡啶酰基胍的制备

a) 乙基-5-苯甲酰氨基-1-甲基-2-吡啶羧酸酯的制备

0.80 g (3.67 mmol) 5-氨基-1-甲基-2-吡啶-羧酸乙酯溶解在 20 ml 吡啶中。在室温搅拌的同时, 0.57 g (4.03 mmol) 苯甲酰氯加到此溶液中。于 70 °C 搅 2 小时后, 反应混合物冷到室温, 然后倒入冰水中。用乙酸乙酯萃取混合物 3 次, 用 1 N 盐酸然后用饱和碳酸氢钠溶液洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后, 减压下蒸出溶剂, 通过硅胶柱色谱纯化残余物, 得到 0.62 g (52.5%) 5-苯甲酰氨基-1-甲基-2-吡啶-羧酸乙酯。

b) 5-苯甲酰氨基-2-吡啶酰基胍的制备

用类似于实施例 1 的方法进行反应, 只是使用 0.62 g (1.92 mmol) 5-苯甲酰氨基-1-甲基-2-吡啶-羧酸乙酯, 3.68 g (38.4 mmol) 胍盐酸盐和 2.08 g (38.4 mmol) 甲醇钠的 50 ml 甲醇溶液。得到 0.38 g (53.1%) 5-苯甲酰氨基-1-甲基-2-吡啶酰基胍盐酸盐。

熔点: 185-190 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.03 (3H, s), 7.50-7.60 (4H, m),
7.63-7.74 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.96-8.00 (2H,
m), 8.25 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.44 (2H, br-s), 8.62
(2H, br-s), 10.26 (1H, br-s), 11.82 (1H, br-s).

用类似于实施例 103 的方法进行反应以制备下面实施例 104 到 106 的化合物。

实施例 104

4-苯甲酰氨基-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 54.7%, 熔点: 302-303 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.04 (3H, s), 7.37-7.64 (6H, m),
7.87 (1H, s), 8.05-8.09 (2H, m), 8.52 (4H,
br-s), 10.35 (1H, br-s), 11.70 (1H, br-s).

实施例 105

7-苯甲酰氨基-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 45.7%, 熔点: 318-319 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.07 (3H, s), 7.16-7.24 (2H, m),
7.53-7.72 (4H, m), 7.80 (1H, m), 8.04-8.06 (2H,
m), 8.45 (2H, br-s), 8.61 (2H, br-s), 10.44 (1H,
br-s), 11.88 (1H, br-s).

实施例 106

6-苯甲酰氨基-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 40.1%, 熔点: 309 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.00 (3H, s), 7.48-7.62 (4H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.98-8.01 (2H, m), 8.27 (1H, s), 8.2-8.8 (4H, m), 10.45 (1H, br-s), 11.73 (1H, br-s).

实施例 107

1 - (4 - 氨基苄基) - 2 - 吲哚酰基胍的制备

用类似于实施例 87 的方法进行反应, 只是使用 0.45 g (1.20 mmol) 1 - (4 - 硝基苄基) - 2 - 吲哚酰基胍, 0.50 g 10% 钯/碳, 25 ml 四氢呋喃和 25 ml 甲醇。因此得到 0.33 g (79.7%) 1 - (4 - 氨基苄基) - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐。

熔点: 226-228 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 5.83 (2H, s), 7.00-7.13 (4H, m), 7.17-7.23 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.50 (2H, br-s), 8.66 (2H, br-s), 9.0-9.8 (2H, m), 12.01 (1H, br-s).

实施例 108

1 - (2 - 羟基乙基) - 2 - 吲哚酰基胍的制备

用类似于实施例 1 的方法进行反应, 只是使用 1.00 g (3.30 mmol) 1 - [2 - (2 - 四氢吡喃基) 氧基乙基] - 2 - 吲哚羧酸甲酯, 3.15 g (33.0 mmol) 胍盐酸盐和 1.78 g (33.0 mmol) 甲醇钠的甲醇溶液。得到 0.85 g 1 - [2 - (2 - 四氢吡喃基) - 氧基乙基] - 2 - 吲哚酰基胍。此后 0.69 g 由此获得的化合物溶解在盐酸/甲醇中。在室温下搅溶液 5.5 小时。在减压下浓缩

反应混合物，甲醇和乙醚的混合溶剂加到所得残余物中。过滤形成的沉淀并在减压下干燥，得到 0.49 g (65%) 1-(2-羟基乙基)-2-吡啶酮基胍盐酸盐。

熔点: 190-193 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.60-3.82 (2H, m), 4.60 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.74-4.97 (1H, br-s), 7.17 (1H, dt, $J=7.0, 7.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, dt, $J=7.0, 7.8\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.20-8.90 (4H, m), 11.87 (1H, br-s).

用类似于实施例 108 的方法进行反应以制备下面实施例 109 到 110 的化合物。

实施例 109

1-(3-羟基丙基)-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 81.0%, 熔点: 206-207 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.90 (2H, dt, $J=6.9, 7.3\text{Hz}$), 3.39 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.60 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=7.0, 7.8\text{Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=7.1, 8.5\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.88 (1H, s), 8.28-8.85 (4H, m), 11.87 (1H, br-s).

实施例 110

1-(4-羟基丁基)-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 84.0%, 熔点: 226 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.30-1.50 (2H, m), 1.62-1.86 (2H, m), 3.38 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.43 (1H, br-s), 4.56 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.17 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.40 (1H, ddd, $J=1.0, 6.9, 7.4\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.52 (2H, br-s), 8.76 (2H, br-s), 12.00 (1H, s).

实施例 1 1 1

3 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍的制备

a) 2 - 苯基亚胍基丁酸乙酯的制备

用类似于参考实施例 1 的方法只是使用苯胺和 2 - 乙基乙酰乙酸乙酯代替邻氯苯胺和 2 - 甲基乙酰乙酸乙酯而得到 2 - 苯基亚胍基丁酸乙酯。

b) 3 - 甲基 - 2 - 吲哚羧酸乙酯的制备

25.0 g 2 - 苯基亚胍基丁酸乙酯溶解在 80 ml 盐酸/甲醇后, 溶液回流 1 小时。冷到室温后, 反应混合物倒入冰水中, 随后用乙醚洗 3 次。用水然后用饱和碳酸氢钠溶液洗合并的萃取液, 在无水硫酸镁上干燥后, 减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱纯化所得残余物, 得到 14.0 g (69.0%) 3 - 甲基 - 2 - 吲哚羧酸乙酯。

c) 3 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍的制备

用类似于实施例 1 的方法进行反应, 只是使用 1.50 g (7.38 mmol) 3 - 甲基 - 2 - 吲哚羧酸乙酯, 7.05 g (73.8 mmol) 胍盐酸盐和 3.99 g (73.8 mmol) 甲醇钠的 50 ml 甲醇溶液。因此得到 1.61 g (86.3%) 3 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐。

熔点: 285-286 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.60 (3H, s), 7.12 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.31-7.44 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.46 (4H, br-s), 11.78 (1H, br-s), 11.94 (1H, br-s).

实施例 1 1 2

1-甲基-7-(3-苯基丙酰胺基)-2-吲哚酰基胍的制备

a) 1-甲基-7-(3-苯基-丙酰胺基)-2-吲哚羧酸乙酯的制备

0.20 g (0.92 mmol) 7-氨基-1-甲基-2-吲哚羧酸乙酯, 0.14 g (0.94 mmol) 3-苯基丙酸, 0.11 g (0.94 mmol) 4-二甲基氨基吡啶和 0.19 g (0.94 mmol) 二环己基碳化二亚胺在 5 ml 二氯甲烷中的悬浮液于室温下搅拌 24 小时。反应溶液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取所得的混合物 3 次。用 1 N 盐酸、再用 5% 碳酸氢钠溶液洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后, 减压下蒸除溶剂。通过硅胶柱色谱纯化所得的残余物, 得到 1-甲基-7-(3-苯基丙酰胺基)-2-吲哚羧酸乙酯。

b) 1-甲基-7-(3-苯基丙酰胺基)-2-吲哚酰基胍的制备

用类似于 1 实施例进行的方法进行反应, 只是使用 0.42 g (1.21 mmol) 1-甲基-7-(3-苯基丙酰胺基)-2-吲哚羧酸乙酯, 2.31 g (24.2 mmol) 胍盐酸盐和 1.31 g (24.2 mmol) 甲醇钠在 30 ml 甲醇中的溶液。得到 0.16 g (34.9%) 1-甲基-7-(3-苯基丙酰胺基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐。

熔点: 279-280 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.72 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.34 (3H, s), 7.03-7.14 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.29-7.31 (4H, m), 7.62 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.53 (4H, m), 9.89 (1H, s), 11.76 (1H, br-s).

用类似于实施例 112 的方法制备实施例 113 的化合物。

实施例 113

1-甲基-6-(3-苯基丙酰胺基)-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 34.6%, 熔点: 245-247 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.66-2.71 (2H, m), 2.91-2.97 (2H, m), 2.91-2.97 (2H, m), 3.95 (3H, s), 7.16-7.30 (6H, m), 7.63-7.71 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.36-8.52 (4H, m), 10.16 (1H, br-s), 11.67 (1H, br-s).

实施例 114

1-(3-氨基丙基)-2-吡啶酮基胍的制备

用类似于实施例 1 的方法进行反应, 只是使用 1.50 g (4.51 mmol) 1-(3-叔丁氧基羰基氨基丙基)-2-吡啶羧酸甲酯, 4.31 g (45.1 mmol) 胍盐酸盐和 2.44 g (45.1 mmol) 甲醇钠的 60 ml 甲醇溶液。得到 1.57 g 1-(3-叔丁氧基羰基氨基丙基)-2-吡啶酮基胍盐酸盐。1.55 g 此化合物溶解在盐酸/甲醇中后, 于 70 °C 搅此溶液 3.5 小时。在减压下浓缩反应混合物, 所得残余物用水重结晶得到 0.65 g (46.0%) 1-(3-氨基丙基)-2-吡啶酮基胍盐酸盐。

熔点: 296-297 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.05 (2H, ddd, $J=7.6, 11.4, 14.5\text{Hz}$), 2.63-2.86 (2H, m), 4.65 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.19 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.42 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.74 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.83-8.16 (4H, m), 8.27-9.03 (4H, m), 12.00-12.30 (1H, br-s).

用类似于实施例 114 的方法制备实施例 115 的化合物。

实施例 115

1 - (2 - 氨基乙基) - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 54.0 %, 熔点: 240 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.14-3.30 (2H, m), 4.77 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=7.3, 7.6\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=7.3, 7.6\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.03 (1H, br-s), 8.20 (3H, br-s), 8.58 (2H, br-s), 8.74 (2H, br-s), 12.14 (1H, br-s).

实施例 116

4 - 氨基甲基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酰基胍的制备

用类似于实施例 1 的方法进行反应, 只是使用 1.40 g (4.21 mmol) 1 - 甲基 - 4 - 叔丁基氧基羰基氨基甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯, 4.02 g (42.1 mmol) 胍盐酸盐和 2.27 g (42.1 mmol) 甲醇钠的 60 ml 甲醇溶液。得到 1.50 g 1 - 甲基 - 4 - 叔丁基氧基羰基氨基甲基 - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐。此化合物溶于 35 ml 三氟乙酸和 70 ml 二氯甲烷后, 室温下搅拌此溶液 2 小时。减压下浓

缩反应混合物。此后冰水倒入所得残余物中，用28%氨水使水呈碱性。用乙酸乙酯萃取混合物3次，用饱和的氯化钠溶液洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后，减压下蒸出溶剂。用氯化氢/醚把所得残余物转变成盐酸盐。因此得到0.58 g (43.2%) 4-氨基乙基-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐。

熔点: 283-284 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.06 (3H, s), 4.28 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.43-7.49 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.28 (1H, s), 8.5-8.7 (5H, m), 8.79 (2H, br-s), 12.28 (1H, br-s).

用类似于实施例116的方法制备实施例117到122的下面化合物。

实施例 1 1 7

7-(3-氨基丙氧基)-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 51.8%, 熔点: 287-288 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.09-2.17 (2H, m), 3.32 (2H, br-s), 4.21 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.28 (3H, s), 6.86 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.05 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.76 (1H, s), 7.98 (3H, br-s), 8.47-8.67 (4H, m), 11.92 (1H, br-s).

实施例 1 1 8

7-(3-氨基丙氧基)-4-氯-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 41.7%, 熔点: 299-300 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.14-2.19 (2H, m), 3.00-3.02 (2H, m), 4.21-4.26 (2H, m), 4.28 (3H, s), 6.83 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.88 (1H, s), 8.18 (3H, br-s), 8.6-8.7 (4H, m), 12.12 (1H, br-s).

实施例 119

6-(3-氨基丙氧基)-1-甲基-2-吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 61.3%, 熔点: 280-281 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.09-2.16 (2H, m), 3.01 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.02 (3H, s), 4.19-4.24 (2H, m), 6.87 (1H, dd, $J=2.0, 8.9\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.95 (1H, s), 8.07 (3H, br-s), 8.51-8.80 (4H, m), 12.00 (1H, br-s).

实施例 120

1-(3-氨基丙基)-4-氯-2-吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 46.0%, 熔点: 280-282 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.95-2.16 (2H, m), 2.65-2.88 (2H, m), 4.66 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=7.6, 8.3\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.02 (3H, br-s), 8.11 (1H, s), 8.68 (2H, br-s), 8.78 (2H, br-s), 12.2 (1H, br-s).

实施例 121

7-(2-氨基乙氧基)-4-氯-1-甲基-2-吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 31.9%, 熔点: 285 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.2-3.4 (2H, m), 4.30 (3H, s),
4.33-4.37 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.13
(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.33 (3H, br-s),
8.6-8.7 (4H, m), 12.06 (1H, br-s).

实施例 1 2 2

6 - (3 - 氨基丙氧基) - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 38.7%, 熔点: 230 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.06-2.11 (2H, m), 2.97-2.99
(2H, m), 4.00 (3H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 6.96
(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.14 (1H, s), 7.95 (1H, s),
8.09 (3H, br-s), 8.5-8.7 (4H, m), 12.03 (1H, br-s).

实施例 1 2 3

4 - 羟基甲基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酮基胍的合成

用类似于实施例 1 的方法进行反应, 只是使用 1.50 g (4.73 mmol) 1 - 甲基 - 4 - (2 - 四氢吡喃基) 氧基甲基 - 2 - 吡啶酮羧酸乙酯, 6.02 g (63.0 mmol) 胍盐酸盐和 3.40 g (63.0 mmol) 甲醇钠在 60 ml 甲醇中的溶液。得到 1 - 甲基 - 4 - (2 - 四氢吡喃基) 氧基甲基 - 2 - 吡啶酮基胍。此化合物溶于 30 ml 2 N 盐酸和 60 ml 四氢吡喃的混合物后, 混合物于室温下搅 1 小时。反应混合物倒入冰水中, 用 28 % 氨水使水层呈碱性, 随后用乙酸乙酯洗 3 次。用饱和氯化钠溶液洗合并的萃取液, 在无水硫酸镁上干燥

后，减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱纯化所得残余物，得到4-羟基甲基-1-甲基-2-吡啶酮基胍。其次，用氯化氢/甲醇处理此化合物使其转变成盐酸盐。因此得到0.58 g (44.2%) 4-羟基甲基-1-甲基-2-吡啶酮基-胍盐酸盐。

熔点：226-229 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.03 (3H, s), 4.80 (2H, s), 5.26 (1H, br-s), 7.17 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.34-7.39 (1H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.93 (1H, s), 8.48-8.60 (4H, m), 11.81 (1H, br-s).

用类似于实施例123的方法制备下面实施例124到133的化合物。

实施例124

7-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 62.5%, 熔点: 243-244 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.82 (2H, br-s), 4.12-4.15 (2H, m), 4.31 (3H, s), 4.94 (1H, br-s), 6.86 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.73 (1H, s), 8.45-8.63 (4H, m), 11.82 (1H, br-s).

实施例125

4-氯-7-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 17.7%, 熔点: 277-279 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.79-3.83 (2H, m), 4.12-4.15 (2H, m), 4.31 (3H, s), 4.9 (1H, br-s), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.75 (1H, s), 8.58 (4H, br-s), 11.88 (1H, br-s).

实施例 1 2 6

6 - (2 - 羟基乙氧基) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 59.8%, 熔点: 265-268 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.32-3.77 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.08-4.11 (2H, m), 4.91 (2H, m), 4.91 (1H, br-s), 6.81-6.85 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.81 (1H, s), 8.39-8.64 (4H, m), 11.77 (1H, br-s).

实施例 1 2 7

4 - 氯 - 7 - (2, 3 - 羟基丙氧基) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 40.2%, 熔点: 237-238 °C

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.50 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.88-3.91 (1H, m), 4.03 (1H, dd, $J=5.6, 9.9\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=4.0, 9.9\text{Hz}$), 4.30 (3H, s), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.68 (1H, s), 8.50 (4H, br-s), 11.76 (1H, br-s).

实施例 1 2 8

4 - 氯 - 7 - (3 - 羟基丙氧基) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 53.2%, 熔点: 210-212 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.93-2.02 (2H, m), 3.60-3.64 (2H, m), 4.15-4.20 (2H, m), 4.28 (3H, s), 6.84 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.77 (1H, s), 8.5-8.6 (4H, m), 11.92 (1H, br-s).

实施例 1 2 9

4-氯-7-(4-羟基丁氧基)-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 69.5%, 熔点: 220-222 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.59-1.67 (2H, m), 1.84-1.89 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 4.29 (3H, s), 6.84 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.71 (1H, s), 8.52 (4H, br-s), 11.80 (1H, br-s).

实施例 1 3 0

4-氯-1-(3-羟基丙基)-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 60.0%, 熔点: 213-215 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.78-1.98 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 4.61 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.68 (1H, br-s), 7.27 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=7.3, 8.6\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.93 (1H, s), 8.55 (2H, br-s), 8.64 (2H, br-s), 11.96 (1H, br-s).

实施例 1 3 1

4-氯-1-(4-羟基丁基)-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 48.0%, 熔点: 226-227 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.28-1.51 (2H, m), 1.60-1.84 (2H, m), 3.37 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.44 (1H, br-s), 4.58 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J=7.6, 8.6\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.92 (1H, s), 8.53 (2H, br-s), 8.63 (2H, br-s), 11.92 (1H, br-s).

实施例 132

4-氯-6-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 51.9%, 熔点: 250-252 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.74-3.77 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.11 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.3-8.7 (4H, m), 11.76 (1H, br-s).

实施例 133

1-(3,4-二羟基丁基)-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 73.0%, 熔点: 219-222 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.53-1.73 (1H, m), 1.85-2.04 (1H, m), 3.12-3.55 (3H, m), 4.37-4.88 (4H, m), 7.18 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.40 (1H, ddd, $J=1.0, 7.3, 7.8\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.21 (2H, br-s), 8.67 (2H, br-s), 11.87 (1H, br-s).

实施例 1 3 4

1 - (2 - 羧基乙基) - 2 - 吡啶酮基胍的制备

0.80 g (2.23 mmol) 1 - [2 - [1 - (4 - 甲基 - 2, 6, 7 - 三氧杂双环 [2, 2, 2] 辛基)] 乙基] - 2 - 吡啶酮基胍悬浮在 80 ml 1, 2 - 二甲氧基乙烷中后, 8 ml 1N 盐酸加到悬浮液中。室温下搅拌混合物 20 分钟。随后 10 ml 4N 氢氧化钠溶液加到此混合物中, 再在室温下搅拌 40 分钟。然后 10 ml 4N 盐酸加到混合物中, 随后在室温下搅拌 1 小时。在减压下浓缩反应混合物。用水洗残余物后, 滤出水。过滤的物质从 0.5 N 盐酸中重结晶, 得到 0.44 g (64.0%) 1 - (2 - 羧基乙基) - 2 - 吡啶酮基 - 胍盐酸盐。

熔点: 254 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.72 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.76 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.17 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.40 (1H, ddd, $J=1.0, 6.9, 7.4\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.50 (2H, br-s), 8.72 (2H, br-s), 12.22 (1.5H, br-s).

实施例 1 3 5

7 - 羧基甲氧基 - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酮基胍的制备

0.40 g (1.11 mmol) 在实施例 6 4 中得到的 7 - 氨基甲酰基甲氧基 - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酮基胍在 100 ml 2N 盐酸中的悬浮液回流 1 小时。逐渐冷却反应混合物。过滤沉淀出来的结晶并在减压下干燥, 得到 0.39 g (97.2%) 7 - 羧基甲氧基 - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐。

熔点: 283-284 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.34 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.82 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.69 (1H, s), 8.48 (4H, br-s), 11.5-13.5 (1.3H, br-s).

用类似于实施例 1 3 5 的方法制备下面实施例 1 3 6 和 1 3 7 的化合物。

实施例 1 3 6

7-羧基甲氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 41.5%, 熔点: 264 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 4.34 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.74 (1H, s), 8.47-8.63 (4H, m), 11.71-12.07 (1H, m), 12.6-13.3 (1H, m).

实施例 1 3 7

6-羧基甲氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 53.0%, 熔点: 298 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.97 (3H, s), 4.79 (2H, s), 6.85 (1H, dd, $J=2.0, 8.9\text{Hz}$), 7.09 (1H, s), 7.63 (1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.72 (1H, s), 8.34-8.51 (4H, m), 10-13 (2H, m).

实施例 1 3 8

1-甲基-7-(2-苯基乙基氨基)-2-吲哚酰基胍的制备

a) 1-甲基-7-(2-苯基乙基氨基)-2-吲哚羧酸乙酯的制

备

0.10 g (0.46 mmol) 7-氨基-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯, 0.12 g (0.50 mmol) 苯基乙醛的 50% 异丙醇溶液, 0.043 g (0.69 mmol) 氰基硼氢化钠和 0.1 ml 乙酸在 5 ml 乙腈中的混合物于室温下搅拌 15 分钟。此后 0.2 ml 乙酸加到此反应混合物中。让所得的混合物在室温下放置 15 分钟。1 N 氢氧化钠溶液加到反应混合物中后, 用乙醚萃取混合物 3 次。然后用 1 N 氢氧化钾溶液洗合并的萃取液。在无水晶硫酸镁上干燥后, 减压下蒸除溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残余物, 得到 0.045 g (30.5%) 1-甲基-7-(2-苯基乙基氨基)-2-吡啶羧酸乙酯。

b) 1-甲基-7-(2-苯基乙基氨基)-2-吡啶酰基胍的制备

0.16 g (0.51 mmol) 1-甲基-7-(2-苯基乙基氨基)-2-吡啶羧酸乙酯, 0.49 g (5.09 mmol) 胍盐酸盐和 10 ml 甲醇中 0.28 g (5.09 mmol) 甲醇钠的混合物以类似于实施例 1 的方法反应, 得到 0.075 g (39.5%) 1-甲基-7-(2-苯基乙基氨基)-2-吡啶酰基胍盐酸盐。

熔点: 220-223 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.96-3.02 (2H, m), 3.29-3.35

(2H, m), 4.18 (3H, s), 6.60-6.95 (1H, m), 6.99

(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.20-

7.25 (1H, m), 7.31-7.33 (4H, m), 7.64 (1H, s),

8.42-8.59 (4H, m), 11.73 (1H, br-s).

用类似于实施例 138 的方法进行反应以制备实施例 139 的化合物。

实施例 1 3 9

1 - 甲基 - 6 - (2 - 苯基乙基氨基) - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 26.6%, 熔点: 243-246 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.91-2.97 (2H, m), 3.38-3.51

(2H, m), 3.92 (3H, s), 6.70 (1H, s), 6.79 (1H, d,

$J=7.9\text{Hz}$), 7.20-7.29 (1H, m), 7.31 (4H, m), 7.49

(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.76 (1H, s), 8.35-8.63 (4H,

m), 11.64 (1H, br-s).

实施例 1 4 0

1 - (3 - 氨基丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶酰基胍的制备

a) 1 - (3 - 叔丁氧基羰基氨基丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯的制备

用类似于参考实施例 5 (25) 的方法进行反应, 只是使用 2.60 g (10.11 mmol) 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶 - 羧酸乙酯, 0.445 g (11.12 mmol) 60% 氢氧化钠, 4.32 g (15.17 mmol) N - (3 - 异丙基) - 氨基甲酸叔丁酯和 100 ml 二甲基甲酰胺。得到 2.81 g (67.1%) 1 - (3 - 叔丁氧基羰基氨基丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯。

b) 1 - (3 - 氨基丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶酰基胍的制备

用类似于实施例 1 的方法进行反应, 只是使用 2.81 g (6.78 mmol) 1 - (3 - 叔丁氧基羰基氨基丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯, 6.48 g (67.8 mmol) 胍盐酸盐和 3.66 g (67.8 mmol) 甲醇钠的 100 ml 甲醇溶液。得到 2.83 g 1 - (3 - 叔丁氧基羰基氨基丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶酰基胍。

用类似于实施例 1 1 4 的方法处理 2.72 g 此化合物, 得到 1.45 g (57.0 %) 1 - (3 - 氨基丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐。

熔点: 245 °C (分钟)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.99-2.20 (2H, m), 2.70-2.89 (2H, m), 4.72 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 7.51-7.68 (2H, m), 8.06 (3H, br-s), 8.06-8.27 (2H, m), 8.71 (2H, br-s), 8.80 (2H, br-s), 12.30 (1H, br-s).

实施例 1 4 1

1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶酰基胍的制备

a) 1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯的制备

用类似于参考实施例 5 的方法只是使用 2.07 g (4.84 mmol) 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯, 0.43 g (10.7 mmol) 60 % 氢氧化钠, 1.15 g (7.26 mmol) 3 - 氯丙基二甲基胺盐酸盐和 80 ml 二甲基甲酰胺, 得到 1.77 g (74 %) 的 1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯。

b) 1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶酰基胍的制备

用类似于实施例 1 的方法只是使用 1.77 g (3.45 mmol) 1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶 - 羧酸乙酯, 3.30 g (34.5 mmol) 胍盐酸盐和 1.87 g (34.5 mmol) 甲醇钠的 100 ml 甲醇溶液, 得到 0.42 g (28 %) 1 - (3 - 二甲

基氨基丙基)-4-三氟甲基-2-吡啶酮基胍盐酸盐。

熔点: 252-255 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.07-2.30 (2H, m), 2.58-2.60 (6H, m), 3.00-3.19 (2H, m), 4.59-4.81 (2H, m), 7.49-8.67 (2H, m), 8.04-8.26 (2H, m), 8.71 (2H, br-s), 8.79 (2H, br-s), 10.69 (1H, br-s), 12.29 (1H, br-s).

用类似于实施例 1 4 1 的方法制备下面实施例 1 4 2 到 1 4 7 的化合物。

实施例 1 4 2

1-(3-甲基氨基丙基)-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 12.3%, 熔点: 240 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.04-2.27 (2H, m), 2.60-2.78 (6H, m), 2.98-3.17 (2H, m), 4.51-4.72 (2H, m), 7.12-7.28 (1H, m), 7.37-7.49 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.60 (2H, br-s), 8.81 (2H, br-s), 10.50 (1H, br-s), 12.15 (1H, br-s).

实施例 1 4 3

4-氯-1-(3-二甲基氨基丙基)-2-吡啶酮基胍盐酸盐:

产率: 47.6%, 熔点: 237-240 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.07-2.27 (2H, m), 2.70 (6H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 3.02-3.14 (2H, m), 4.55-4.72 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.38-7.48 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.06 (1H, s), 8.61 (2H, br-s),

8.68 (2H, br-s), 10.36 (1H, br-s), 12.11 (1H, br-s).

实施例 1 4 4

1 - [2 - [(N - 吡咯烷基) 乙基] - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 23.8%, 熔点: 236-239 °C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.75-2.11 (4H, m), 2.88-3.13 (2H, m), 3.40-3.68 (4H, m), 4.85-5.04 (2H, m), 7.16-7.29 (1H, m), 7.40-7.54 (1H, m), 7.78 (1H, d, J=7.9Hz), 7.87 (1H, d, J=7.9Hz), 8.10 (1H, s), 8.62 (2H, br-s), 8.81 (2H, br-s), 11.17 (1H, br-s), 12.24 (1H, br-s).

实施例 1 4 5

4 - 氯 - 1 - [2 - [(N - 吡咯烷基) 乙基] - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 6.1%, 熔点: 220 °C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.72-2.10 (4H, m), 2.83-3.13 (2H, m), 3.41-3.69 (4H, m), 4.86-5.05 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=7.7Hz), 7.45 (1H, dd, J=8.3, 7.7Hz), 7.89 (1H, d, J=8.3Hz), 8.14 (1H, br-s), 8.67 (2H, br-s), 8.74 (2H, br-s), 11.35 (1H, br-s), 12.28 (1H, br-s).

实施例 1 4 6

1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 30.8%, 熔点: 222-225 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.18 (6H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.08-2.30 (2H, m), 2.92-3.20 (6H, m), 4.57-4.80 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 8.07-8.24 (2H, m), 8.66 (2H, br-s), 8.78 (2H, br-s), 10.58 (1H, br-s), 12.30 (1H, br-s).

实施例 147

1 - [2 - (N - 吡咯烷基) 乙基] - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

产率: 20.5%, 熔点: 180 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.00-3.27 (2H, m), 3.27-3.70 (4H, m), 3.70-4.10 (4H, m), 4.88-5.14 (2H, m), 7.15-7.30 (1H, m), 7.39-7.52 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.10 (1H, s), 8.65 (2H, br-s), 8.81 (2H, br-s), 11.85 (1H, br-s), 12.26 (1H, br-s).

实施例 148

6 - (3 - 氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶酰基胍的制备

a) 6 - 苄基氧基 - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯的制备

用类似于参考实施例 5 的方法只是使用 2.20 g (6.06 mmol) 6 - 苄基氧基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯, 0.24 g (6.06 mmol) 60% 氢化钠, 1.72 g (12.1 mmol) 碘甲烷和 50 ml 二甲基甲酰胺, 得到 2.25 g 6 - 苄基氧基 - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲

基-2-吡啶羧酸乙酯。

b) 6-羟基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶羧酸乙酯的制备
用类似于参考实施例 15 a) 的方法进行反应, 只是使用 2.23 g (5.91 mmol) 6-苄基氧基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶羧酸乙酯, 0.3 g 10% 钨/碳和 50 ml 四氢呋喃。得到 1.70 g 6-羟基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶羧酸乙酯。

c) 6-(3-叔丁氧基羰基氨基丙氧基)-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶羧酸乙酯的制备

用类似于参考实施例 5 的方法进行反应, 只是使用 1.00 g (3.48 mmol) 6-羟基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶羧酸乙酯, 0.14 g (3.48 mmol) 60% 氢化钠, 0.99 g (3.48 mmol) N-(3-碘代丙基)氨基甲酸叔丁酯和 40 ml 二甲基甲酰胺。得到 1.28 g 6-(3-叔丁氧基羰基氨基丙氧基)-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶羧酸乙酯。

d) 6-(3-氨基丙氧基)-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶酰基胍的制备

用类似于实施例 1 的方法进行反应, 只是使用 1.28 g (2.88 mmol) 6-(3-叔丁氧基羰基氨基丙氧基)-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶羧酸乙酯, 5.50 g (57.6 mmol) 胍盐酸盐和 3.11 g (57.6 mmol) 甲醇钠的 60 ml 甲醇溶液。得到 0.41 g 6-(3-叔丁氧基羰基氨基丙氧基)-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶酰基胍。用类似于实施例 114 的方法处理 0.41 g 此化合物, 得到 0.27 g (21.8%) 6-(3-氨基丙氧基)-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶酰基胍盐酸盐。

熔点: 272-274 °C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.08-2.13 (2H, m), 2.99-3.01 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.24-4.28 (2H, m), 7.21 (1H, s); 7.48 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.07 (3H, br-s), 8.56-8.70 (4H, m), 12.6 (1H, br-s).

用类似于实施例 1 4 8 的方法得到实施例 1 4 9 的化合物。

实施例 1 4 9

6 - (3 - 氨基丙氧基) - 1 , 4 - 二甲基 - 2 - 吡啶酰基胍盐酸盐:

熔点: 265-267 °C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.04-2.09 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.96-2.99 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.13-4.18 (2H, m), 6.65 (1H, s), 6.91 (1H, s), 8.00-8.04 (4H, m), 8.44 (2H, br-s), 8.73 (2H, br-s), 11.92 (1H, br-s).

实施例 1 5 0

6 - (3 - 三甲基氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶酰基胍的制备

a) 6 - (3 - 二甲氧氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶酰基羧酸乙酯的制备

用类似于参考实施例 4 的方法只是使用 1.00 g (3.48 mmol) 6 - 羟基 - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯, 0.35 g (8.70 mmol) 60 % 氢氧化钠, 0.82 g (5.22 mmol) 3 - 氯丙基二甲胺盐酸盐和 40 ml 二甲基甲酰胺, 得到 0.72 g 6 - (3 - 二甲基氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙

酯。

b) 6 - (3 - 二甲基氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶酮基胍的制备

用类似于实施例 1 的方法进行反应, 只是使用 0.72 g (1.93 mmol) 6 - (3 - 二甲基氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯, 3.69 g (38.7 mmol) 胍盐酸盐和 2.09 g (38.7 mmol) 甲醇钠的 50 ml 甲醇溶液。得到 0.40 g 6 - (3 - 二甲基氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶酮基胍。用类似于实施例 1 的方法处理 0.40 g 此化合物, 得到 0.31 g (35.0%) 6 - (3 - 二甲基氨基丙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐。

熔点: 264-265 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.17-2.23 (2H, m), 2.80 (6H, s), 3.2-3.4 (2H, m), 4.06 (3H, s), 4.23-4.27 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.5-8.7 (4H, m), 10.27 (1H, br-s), 11.90 (1H, br-s).

用类似于实施例 150 的方法得到实施例 151 的化合物。

实施例 151

1, 4 - 二甲基 - 6 - (3 - 二甲基氨基丙氧基) - 2 - 吡啶酮基胍盐酸盐:

熔点: 282-284 °C

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.14-2.20 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.79-2.80 (6H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 3.98 (3H,

s), 4.13-4.17 (2H, m), 6.66 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.42-8.74 (4H, m), 10.26 (1H, br-s), 11.85 (1H, br-s).

实验 1

在体外 Na^+/H^+ 交换活性的抑制作用

方法:

通过修改 Yamori 等在 J. Hypension, 8, 153 (1990) 中描述的方法进行实验。即: 使用从大鼠胸主动脉中分离出来的血管平滑肌细胞通过在填酸过程中细胞内 pH 的变化来评价 Na^+/H^+ 交换活性的抑制作用。

结果:

试验的抑制 Na^+/H^+ 交换活性的 IC_{50} 结果列于下表 1 中。

表 1

化合物	IC_{50} (μM)
实施例 1 的化合物	0.058
实施例 8 的化合物	0.05
实施例 22 的化合物	2.1
实施例 29 的化合物	0.0009
实施例 55 的化合物	0.02
实施例 118 的化合物	0.01
用于对照的氨氯吡咪	0.60
用于对照的 5-环己基氨氯吡咪	0.14

实验 2

体内 Na^+ / M^+ 交换活性抑制作用

方法:

通过修改 Mungre 等在 Exp. Cell. Res., 193, 236 (1991) 中描述的方法进行实验。即: 使用从大鼠胸主动脉分离出来的血管平滑肌细胞通过在填酸过程中细胞生存力的改变来评价 Na^+ / H^+ 交换活性的抑制作用。

结果:

通过抑制 Na^+ / H^+ 交换活性的最低有效浓度 (MEC) 来评价实施例中所示的本发明化合物。结果列于表 2 中。

表 2

Na⁺/H⁺ 交换活性抑制作用

化合物		Na ⁺ /H ⁺ 交换抑制 MEC (μM)	化合物		Na ⁺ /H ⁺ 交换抑制 MEC (μM)
实施例	1	1.0	实施例	25	0.3
"	2	10	"	26	0.3
"	3	>10	"	27	3.0
"	4	>10	"	28	>10
"	5	0.03	"	29	0.03
"	6	0.3	"	30	1.0
"	7	0.3	"	31	>10
"	8	0.3	"	32	>10
"	9	0.1	"	33	1.0
"	10	10	"	34	3.0
"	11	0.3	"	35	1.0
"	12	0.3	"	36	0.1
"	13	1.0	"	37	*
"	14	>10	"	38	3.0
"	15	0.3	"	39	0.3
"	16	3.0	"	40	1.0
"	17	3.0	"	41	1.0
"	18	10	"	42	10
"	19	>10	"	43	10
"	20	1.0	"	44	>10
"	21	1.0	"	45	>10
"	22	0.3	"	46	*
"	23	0.3	"	47	3.0
"	24	0.3	"	48	3.0

表 2 (续)

化合物	Na ⁺ /H ⁺ 交换抑制		化合物	Na ⁺ /H ⁺ 交换抑制	
	MEC (μM)			MEC (μM)	
实施例 49	3.0		实施例 74	0.1	
” 50	1.0		” 75	0.3	
” 51	1.0		” 76	0.3	
” 52	1.0		” 77	0.3	
” 53	1.0		” 78	>10	
” 54	0.3		” 79	3.0	
” 55	0.1		” 80	3.0	
” 56	0.03		” 81	>10	
” 57	1.0		” 82	3.0	
” 58	0.3		” 83	0.3	
” 59	1.0		” 84	1.0	
” 60	*		” 86	10	
” 61	0.3		” 87	1.0	
” 62	>10		” 88	>10	
” 63	0.3		” 89	>10	
” 64	0.01		” 90	10	
” 65	0.3		” 91	3.0	
” 66	0.3		” 92	0.3	
” 67	1.0		” 93	1.0	
” 68	*		” 94	1.0	
” 69	3.0		” 95	0.003	
” 70	3.0		” 96	0.03	
” 71	0.03		” 97	>10	
” 72	0.1		” 98	>10	
” 73	0.3		” 99	10	

表 2 (续)

化合物		Na ⁺ /H ⁺ 交换抑制 MEC (μM)	化合物		Na ⁺ /H ⁺ 交换抑制 MEC (μM)
实施例	100	3.0	实施例	122	0.03
"	101	>10	"	123	3.0
"	102	10	"	124	0.3
"	103	>10	"	125	0.01
"	104	>10	"	126	0.3
"	105	*	"	127	0.1
"	106	*	"	128	0.03
"	107	0.1	"	129	0.03
"	108	>10	"	130	0.03
"	109	1.0	"	131	0.1
"	110	0.3	"	132	0.1
"	111	10	"	133	1.0
"	112	>10	"	134	0.3
"	113	3.0	"	135	0.1
"	114	1.0	"	136	1.0
"	115	>10	"	137	>1
"	116	>10	"	138	3.0
"	117	0.3	"	139	3.0
"	118	0.01	"	140	1.0
"	119	0.1	"	85	10
"	120	0.1	二甲基氮氮吡咪	3.0	
"	121	0.1	5-环己基氮氮吡咪	0.3	

* 由于细胞毒性未测量

实验 3

体内局部缺血和再输血诱发的心律不齐的抑制作用,

方法:

通过修改 Crome 等在 J. Cardiovasc. pharmacol., 8, 1249 (1986) 中描述的方法进行实验。即: 通过心室性心搏过速和心室纤维颤动的发病率及死亡率来评价由鼠冠状动脉闭塞后再输血诱发的心律不齐的预防作用。

结果:

通过上述方法对于心室性心搏过速和心室纤维颤动的发病率和死亡率来评价本发明实施例 1 的化合物。结果列于下面 3 中。

表 3. 再输血诱发心律不齐的抑制作用

化合物	剂 量 (mg/kg)	心室性心搏 过速发病率 (%)	心室纤维颤 动发病率 (%)	死亡率 (%)
实施例 1	0.3	50	0	0
	0.1	70	10	10
EIPA*	1	43	0	0
	0.3	100	56	44
对照**	—	100	95	76

* EIPA: 5-N-乙基-N-异丙基氨基吡咪

** 对照: 未治疗

式(1)的吡啶酮基胍衍生物抑制 Na^+/H^+ 交换活性且用于预防和治疗由增大的 Na^+/H^+ 交换活性引起的疾病, 例如, 高血压, 心肌局部缺血性再输血损伤, 心律不齐, 脑水肿, 心肌肥大, 血管损伤, 动脉粥样硬化, 等。