[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D209/42
C07D409/04 A61K 31/405
C07D409/04
//(C07D333/00,209:00)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02806337.6

[43] 公开日 2004 年 5 月 12 日

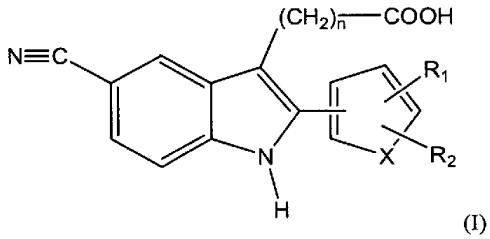
[11] 公开号 CN 1496348A

[22] 申请日 2002.5.16 [21] 申请号 02806337.6
[30] 优先权
[32] 2001.5.17 [33] FR [31] 01/06506
[86] 国际申请 PCT/FR2002/001647 2002.5.16
[87] 国际公布 WO02/092568 法 2002.11.21
[85] 进入国家阶段日期 2003.9.11
[71] 申请人 实验室富尼耶公司
地址 法国舍尼弗
[72] 发明人 马汀·巴斯 皮耶·朵迪易
吉恩-卢卡·帕凯
[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司
代理人 丁香兰
权利要求书 3 页 说明书 23 页

[54] 发明名称 白介素-8 受体的拮抗剂 5-氰基-1H-吲哚的新型衍生物

[57] 摘要

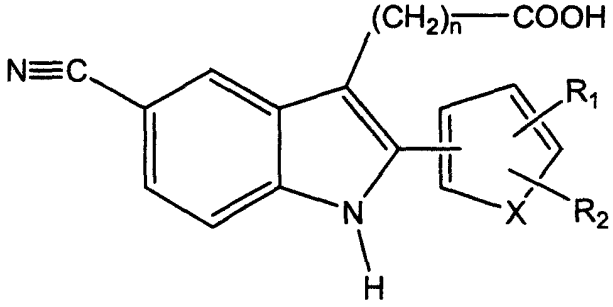
本发明涉及如式(I)表示的 5-氰基-1H-吲哚的衍生物及其可药用盐、溶剂化物和水合物，其中 R_1、R_2、X 和 n 的定义与权利要求 1 相同。本发明还涉及含有该类物质的药物组合物，并涉及该类物质在制药方面的用途，该药物可用于与白介素-8 的 CXCR2 受体的活化及与其同族的趋化因子的活化有关的疾病的预防和治疗。



(I)

ISSN1008-4274

1. 如式(I)表示的化合物及其可药用盐、溶剂化物和水合物：



(I)

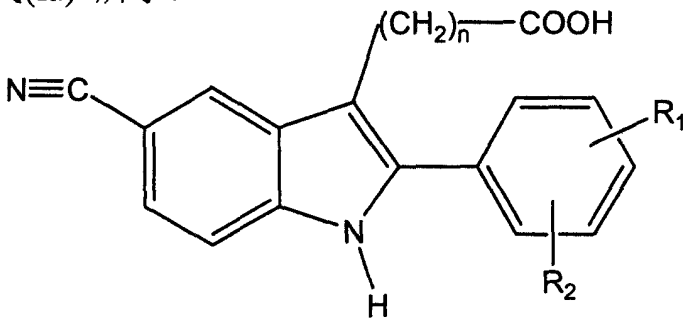
其中：

-X 代表双键-C=C-或硫原子；

-R_1 和 R_2 彼此独立地代表氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或硝基；

-n 等于 2 或 3。

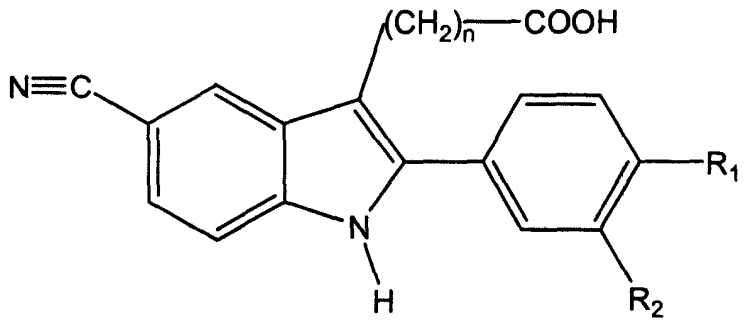
2. 如权利要求 1 所述的化合物及其可药用盐、溶剂化物和水合物，所述化合物如式(Ia) 所示：



(Ia)

其中 R_1、R_2 和 n 的定义与权利要求 1 中的(I)相同。

3. 如权利要求 2 所述的化合物及其可药用盐、溶剂化物和水合物，所述化合物如式(Ib)所示：



(Ib)

其中 R_1、R_2 和 n 的定义与权利要求 1 中的(I)相同。

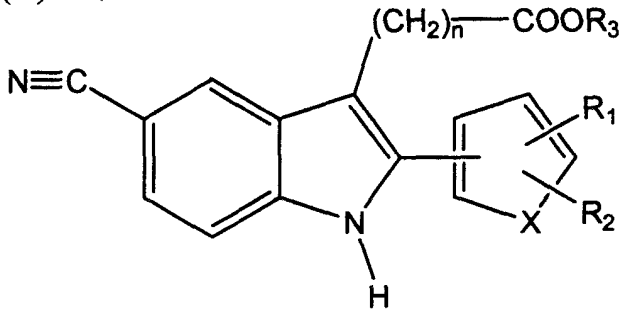
4. 如权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物，其特征在于 R_1 和 R_2 均独立地代表氢原子、氯原子或氟原子或 C_1-C_2 烷基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或硝基。

5. 如权利要求 4 所述的化合物，其特征在于 R_1 和 R_2 均独立地代表氢原子、氯原子或氟原子或甲基。

6. 如权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物，其特征在于 n 等于 3。

7. 如权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物，其特征在于 R_1 代表氯原子或氟原子。

8. 如式(II)表示的酯：



(II)

其中 R_1、R_2、X 和 n 的定义与(I)相同，而 R_3 代表 C_1-C_4 烷基。

9. 用作药物的如权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物。

10. 包含权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物及可药用介质、载体或赋形剂的药物组合物。

11. 如权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物在制备预防或治疗疾病的药物中的应用，所述的疾病与白介素的 CXCR2 受体的活化及与其同族的趋化因子的活化有关。

12. 如权利要求11所述的在制备预防或治疗疾病的药物中的应用，所述的疾病有特应性皮炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、哮喘、慢性肺阻塞、急性呼吸道疾病综合征、结肠炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、中风发作、心肌梗塞、感染性休克、多发性硬化、内毒素休克、银屑病、与革兰氏阴性细菌有关的败血病、中毒休克综合征、心脏、肺或肾的局部缺血和再灌注现象、肾小球性肾炎、血栓形成、移植物与移植接受体的反应、阿尔茨海默氏病、同种异体移植的排斥、疟疾、再狭窄、血管生成、动脉粥样硬化症、骨质疏松症、龈炎、骨髓干细胞的非生理性释放、由呼吸道病毒、疱疹病毒和肝病毒引起的疾病。

白介素-8 受体的拮抗剂 5-氰基-1*H*-吲哚的新型衍生物

技术领域

本发明涉及 5-氰基-1*H*-吲哚的新型衍生物和含所述衍生物的药物组合物，以及它们在制药方面的用途，所述的药物用于治疗与白介素-8 受体有关的疾病。

背景技术

IL-8(白介素-8)是由 72 个氨基酸组成的蛋白质，其属于能吸引白细胞的蛋白质超家族，所述的蛋白质超家族也被称为 C-X-C 或 C-C 细胞因子、intercrine 细胞因子，近来又被称为趋化因子(Oppenheim 等, *Annu. Rev Immunol.*(免疫学年鉴), 1991. 9, 617-648 页) 。白介素-8 拥有多种名称，例如 NAP-1("嗜中性白细胞活化肽-1"、NAF("嗜中性白细胞活化因子")和"T 淋巴细胞趋化因子"。人们认为趋化因子家族的许多成员与炎性过程和白细胞迁移有关。趋化因子家族是由两个截然不同的亚家族组成：α-趋化因子和 β-趋化因子。α-趋化因子例如 IL-8、NAP-2("嗜中性白细胞活化肽-2")、MGSA/Gro 或 Gro-α("黑素瘤生长刺激活性")和 ENA-78("上皮细胞衍生的嗜中性白细胞活化蛋白 78")的作用全在于吸引和活化白细胞，特别是中性白细胞。所述的亚家族还包括本身不对中性白细胞产生作用的 PF-4("血小板因子-4")、β-血栓球蛋白和 CTAPIII("结缔组织活化蛋白 III")。

最初是通过 IL-8 吸引和活化多形核白细胞(中性白细胞)的能力来对 IL-8 进行鉴别。最近已经证实，受促炎细胞因子例如 α-或 β-IL-1、TNF α("肿瘤坏死因子")或其他促炎剂例如 LPS("脂多糖")的影响，在多种组织或细胞例如巨噬细胞、成纤维细胞、内皮和上皮细胞甚至中性白细胞中，可迅速地诱导 IL-8 的表达(Van Damme J., *Interleukin-8 and related chemotactic cytokines*(白介素-8 和相关的趋化细胞因子); 1994; *The*

Cytokines Handbook(细胞因子手册), 第二版，A. W. Thomson 编, Academic Press(学术出版社), 伦敦，185-208 页)。此外，所述文献中的某些数据还证实，与中性白细胞有关的某些炎症中存在着高系统性水平的 IL-8，这表明 IL-8 及与其同族的其他趋化因子可能是中性白细胞活化过程中的基本介体((Van Damme, *Interleukin-8 and related chemotactic cytokines*; 1994; *The Cytokines Handbook*, 第三版，A. W. Thomson 编，Academic Press, 伦敦，271-311 页)。

Gro-α、Gro-β、Gro-γ 和 NAP-2 均属于趋化因子家族，与 IL-8 一样，这些蛋白质也有多种名称。也即，Gro-α、β 和 γ 分别被称为 MGSA("黑素瘤生长刺激活性")a、b 和 g(Richmond 和 Thomas, *J. Cell Physiol.*(细胞生理学杂志), 1986, 129, 375-384; Cheng 等, *J. Immunol.*(免疫学杂志), 1992, 148, 451-456)。这些趋化因子均属于以 CXC 单元为特征，并具有 ELR(天冬氨酸-亮氨酸-精氨酸)单元的 α-趋化因子组。这些趋化因子均与 2 型受体即 CXCR2 结合。

已对两种 IL-8 受体进行过表征和克隆，所述的 IL-8 受体属于具有 7 个跨膜区域的 G 蛋白偶联受体家族：以高亲和力与 IL-8 和 GCP-2 "粒细胞趋化吸引剂蛋白质 2" 结合的 A 型 IL-8 受体(IL-8RA)即 CXCR1；和以 IL-8、GCP-2、Gro-α、Gro-β、Gro-γ 和 NAP-2 为特定配体的 B 型 IL-8 受体(IL-8RB)即 CXCR2(Ponath, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 1998, 7, 1-18)。这两种受体的氨基酸序列的同源性为 77%。已有大量的出版物显示，在类风湿性关节炎、感染性休克、哮喘、粘稠物阻塞症、心肌梗塞和银屑病中存在着异常高水平的 IL-8(Baggiolini 等，*FEBS Lett.*(欧洲生物化学协会联合会快报), 1992, 307, 97-101; Mille 和 Krangel., *Crit. Rev. Immunol.*(免疫学评论), 1992, 12, 17-46; Oppenheim 等，*Annu. Rev. Immunol.*, 1991, 9, 617-648; Seitz 等，*J. Clin. Invest.*(临床研究杂志), 1991, 87, 463-469; Miller 等，*Am. Rev. Resp. Dis.*(美国呼吸道疾病评论), 1992, 146, 427-432; Donnelly 等，*Lancet*(柳叶刀), 1993, 341, 643-647)。IL-8 似乎与肺部的局部缺血-再灌注现象有关(Sekido 等，*Nature*(自然)，1993, 365, 654-657)。一种能阻断由 IL-8 诱导的家兔中性白细胞体外迁移的 IL-8 抗体可防止由

家兔的肺局部缺血-再灌注过程导致的组织损伤。IL-8 似乎在由心肌缺氧-再灌注引起的变化中起到了主要作用(Kukelka 等，*J. Clin. Invest.*, 1995, 95, 89-103)。

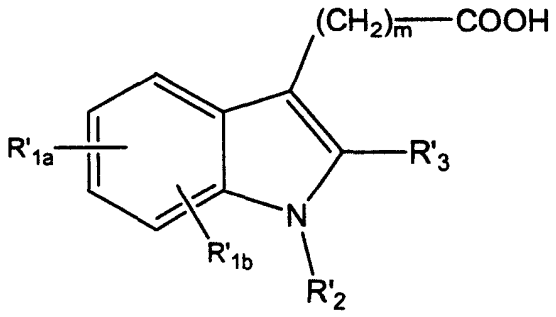
另一项研究证实了 IL-8 的一种中和抗体在内毒素诱发的家兔胸膜炎模型中的有益效果(Broadus 等，*J. Immunol.*, 1994, 152, 2960-2967)。借助于 IL-8 的中和抗体在用酸滴注家兔肺而诱发的肺侵蚀模型(Folkesson 等，*J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 107-116)和由内毒素诱发的急性呼吸道疾病综合征模型(Yokoi 等，*Lab. Invest.*, 1997, 76, 375-384)中的作用，已证实 IL-8 与肺炎有关及其有害作用。其他的报告也以 IL-8 的中和抗体在皮肤病、关节炎和肾小球性肾炎的动物模型中的作用，证实其相似的有益效果(Akahoshi 等，*Lymphokine and Cytokine Res.*(淋巴因子与细胞因子的研究), 1994, 13, 113-116; Nishimura 等，*J. Leukoc. Biol.*(白细胞生物学杂志), 1997, 62, 444-449; Wada 等., *J. Exp. Med.*(实验医学杂志), 1994, 180, 1135-1140)。此外，通过除去用于编码鼠 IL-8 受体的基因，可产生缺乏白介素-8 受体的小鼠，所述的鼠 IL-8 受体与人的 2 型受体(CXCR2)同源(Cacalano 等，*Science*(科学), 1994, 265, 682-684)。尽管这些小鼠是健康的，但其中性白细胞的特性已经被改变了。实际上，受腹膜内注射巯基乙酸盐的影响，其中性白细胞向腹膜内迁移的能力减弱了。

所有这些结果均表明，在某些炎性条件下，IL-8 家族的趋化因子是中性白细胞及其他类型的细胞例如内皮细胞迁移和活化的重要介体。此外，在很多种癌症中，IL-8 家族的趋化因子被认为对肿瘤生长、转移灶的形成和肿瘤的血管生成起到了重要的作用(Hebert 和 Baker, *Cancer Invest.*(癌症研究)，1993, 11, 743-750; Richards 等，*Am. J. Surg.*(美国外科杂志), 1997, 174, 507-512)。

现有技术中描述了某些能和 IL-8 受体结合的化合物：例如，WO 96/18393 公开了 1-苄基-2-吲哚羧酸的衍生物，所述的衍生物能与某些 IL-8 受体结合而具有抑制效果。最近公开的 WO 99/06354 也提出，脲衍生物或硫脲衍生化合物可用作 IL-8 受体的拮抗剂。

此外，国际公开号为 WO 00/51984 的专利申请公开了式(A)某吲哚衍

生物：



(A)

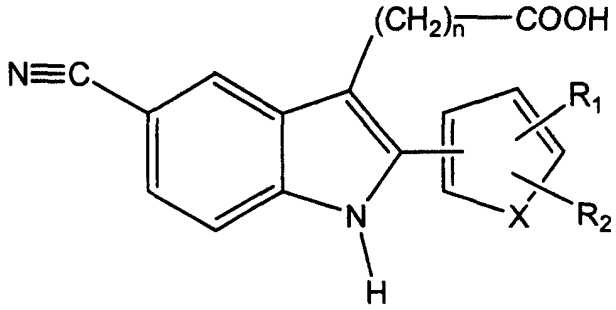
所述的衍生物可作为中间体用于合成速激肽拮抗剂。

然而，必须注意的是，该式(A)化合物中，没有提到 R'_{1a} 或 R'_{1b} 为处于 5 位上的氰基的化合物。

发明内容

本发明提供的是新型非肽类化合物，所述的化合物为 5-氰基-1*H*-吲哚的衍生物，其具有以拮抗剂的方式与 IL-8 的 CXCR2 受体及与其同族的其他趋化因子例如 NAP-2、Gro-α 或 ENA-78 结合的特性。

因此，本发明的一项主题是式(I)5-氰基-1*H*-吲哚的新型衍生物及其可药用盐、溶剂化物和水合物：



(I)

其中：

-X 代表双键-C=C-或硫原子；

$-R_1$ 和 R_2 彼此独立地代表氢原子、卤素原子或 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或硝基；

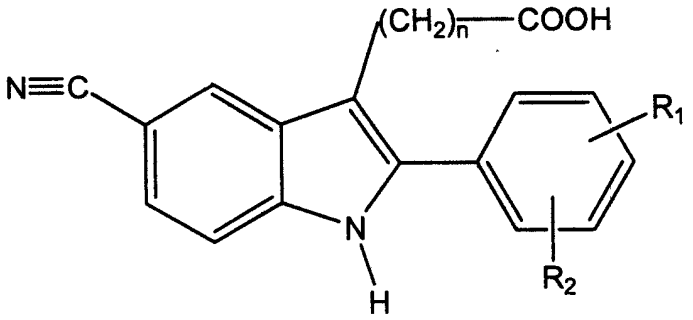
-n 等于 2 或 3。

所述的“烷基”应理解为线性或支化的饱和单价烃基。

所述的“C_1-C_3 烷基”应理解为具有 1 至 3 个碳原子的烷基。

所述的“卤素原子”应理解为氟、碘、氯或溴原子，优选氟和氯原子。

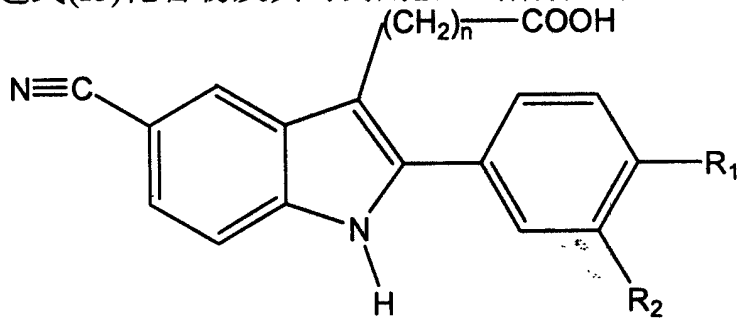
在本发明的化合物中通常优选式(Ia)化合物及其可药用盐、溶剂化物和水合物：



(Ia)

其中 R_1、R_2 和 n 的定义与(I)相同。

通常更优选式(Ib)化合物及其可药用盐、溶剂化物和水合物：



(Ib)

其中 R_1、R_2 和 n 的定义与(I)相同。

式(I)、(Ia)和(Ib)化合物中，优选 R_1 和 R_2 均独立地代表氢原子、氯原子或氟原子或 C_1-C_2 烷基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或硝基，且 n 等于 2 或 3 的化合物及其可药用盐、溶剂化物和水合物。

在上述优选的式(I)、(Ia)和(Ib)化合物中，更优选 R_1 和 R_2 均独立地代表氢原子、氯原子或氟原子或甲基，且 n 等于 2 或 3 的化合物及其可药用盐、溶剂化物和水合物。

更优选的式(I)、(Ia)和(Ib)化合物为满足至少一项以下条件的化合物及其可药用盐、溶剂化物和水合物：

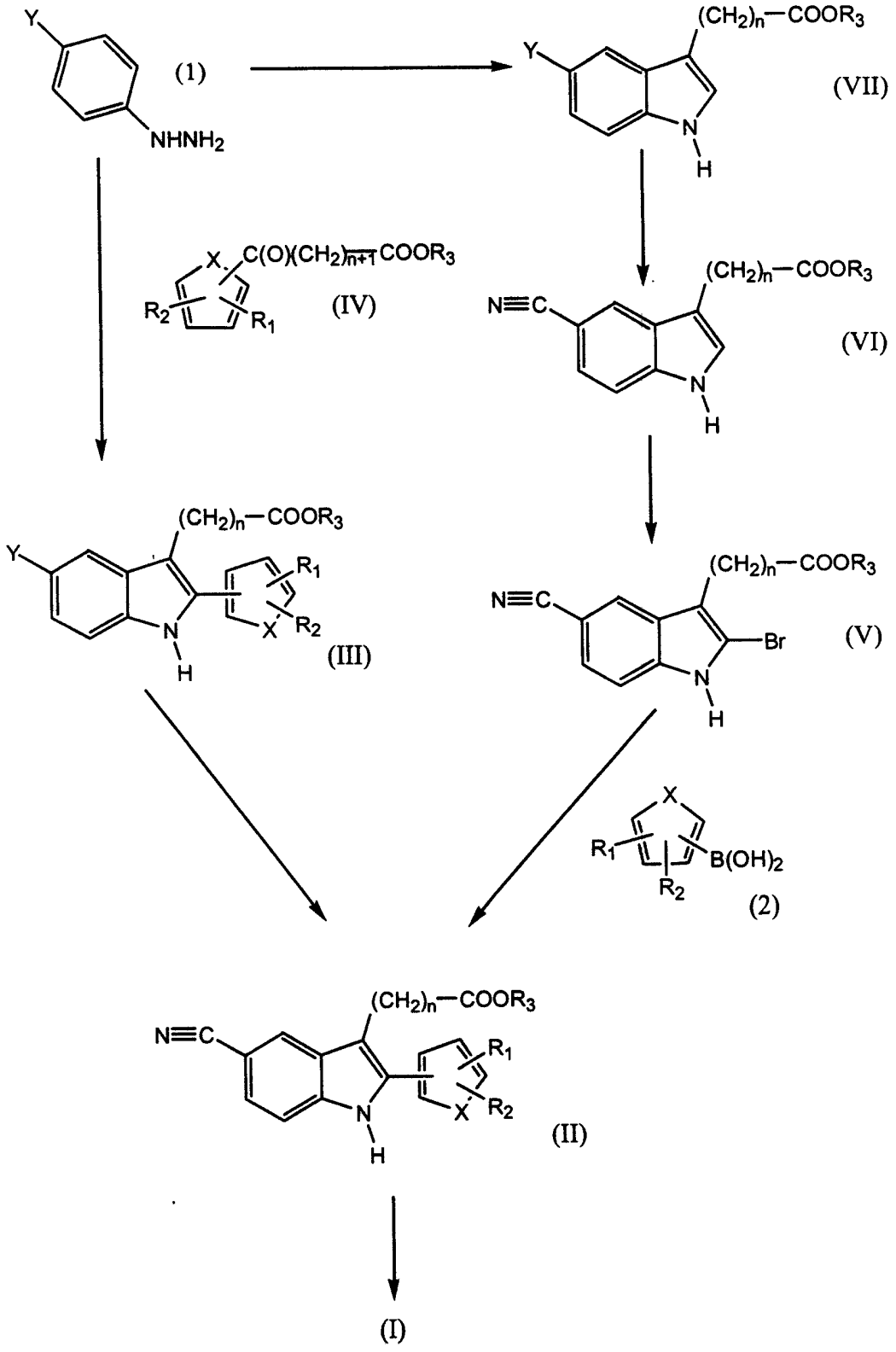
n 等于 3；以及

R_1代表氯原子或氟原子。

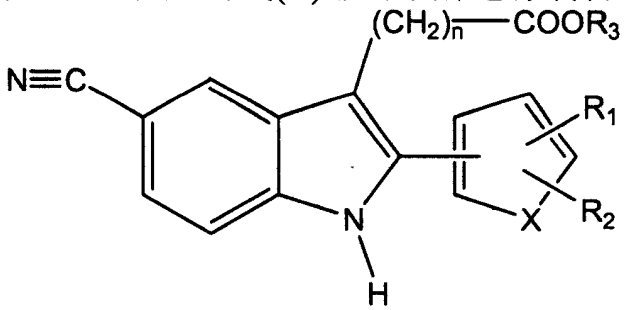
通过本领域的技术人员公知的技术，可采用可药用无机碱或有机碱使式(I)、(Ia)和(Ib)化合物变成盐。术语“无机碱”应理解为碱金属碱例如碳酸钠、碳酸钾、氧化锂或碱土金属碱例如石灰。术语“有机碱”应理解为伯、仲或叔胺、氨基醇、某些无毒性的含氮杂环以及碱性的氨基酸。在这些盐中，优选钠盐或钾盐和赖氨酸与精氨酸的盐或 2-氨基-2-甲基-1,3-丙二醇。

举例来说，本发明的式(I)化合物可根据以下的示意图 1 进行制备，其中 R_1、R_2、X 和 n 的定义与(I)相同，R_3代表 C_1-C_4烷基，而 Y 代表溴或碘原子。

示意图 1


Y
(1)
NHNH2
(CH2)n—COOR3
(VII)
N
H
X
C(O)(CH2)n+1COOR3
R2
R1
(IV)
N≡C
(VI)
Br
(V)
(III)
(2)
B(OH)2
(II)
(I)

式(I)化合物可通过相应的式(II)酯的水解进行制备：



(II)

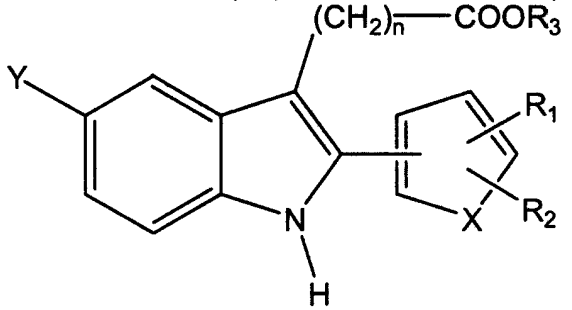
其中 R_1、R_2、X 和 n 的定义与(I)相同，R_3 代表 C_1-C_4 烷基，特别是甲基或乙基。

化合物(II)是新型中间体，而且是本发明的一个完整的组成部分。

根据本领域的技术人员公知的技术，例如通过氢氧化钠的水-醇溶液的作用，可将化合物(II)水解为酸(I)。

根据以下的方法可制备式(II)化合物：

a) 通过氰化物的作用，使式(III)化合物转换为式(II)化合物：

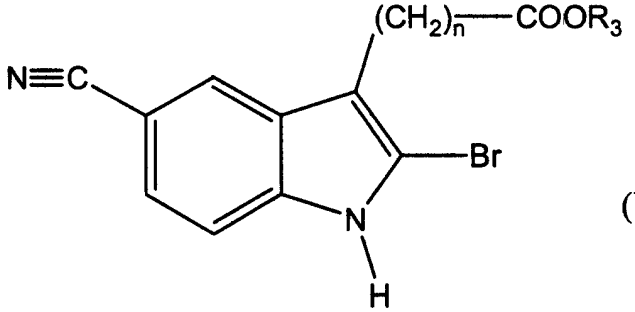


(III)

其中 R_1、R_2、X 和 n 的定义与(I)相同，R_3 代表 C_1-C_4 烷基，而 Y 代表溴或碘原子，

b) 或者在有钯催化剂例如四(三苯基膦)钯的条件下，通过式(V)溴化衍生物与式(2)硼酸之间的铃木偶联(Suzuki coupling)进行制备，

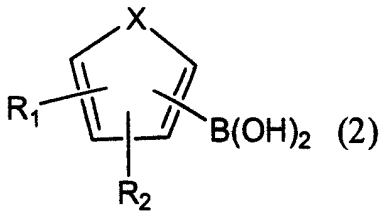
所述的式(V)为：



(V)

其中 n 的定义与(I)相同，而 R_3 代表 C_1-C_4 烷基。

所述的式(2)为：



(2)

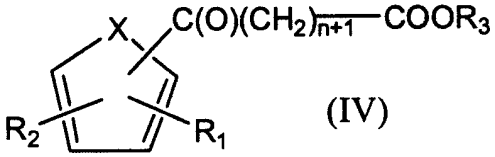
其中 R_1、R_2 和 X 的定义与(I)相同。

在 a)描述的步骤中，举例来说，可在有 *N*-甲基-2-吡咯烷酮存在的条件下，使氰化亚铜参与反应。也可在有钯催化剂存在的条件下，使用氰化钾。在这种情况下，举例来说，可使所述的反应在有四(三苯基膦)钯和碘化铜存在的条件下、在溶剂例如四氢呋喃中进行。

b)所描述的步骤优选在有氯化锂和碳酸钠存在的条件下进行。

举例来说，式(III)化合物可通过式(IV)化合物与式(1)苯肼之间的费歇尔(Fischer)反应制得。

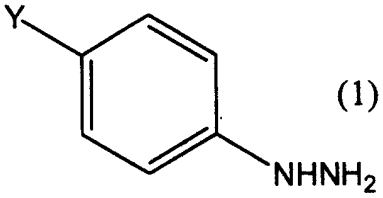
所述的式(IV)为：



(IV)

其中 n、R_1、R_2 和 X 的定义与(I)相同，R_3 代表 C_1-C_4 烷基，

所述的式(1)为：



(1)

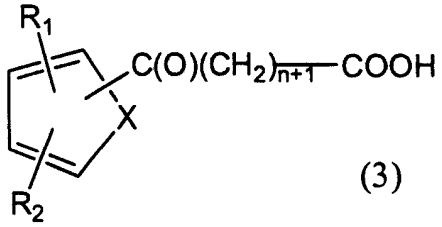
其中 Y 代表溴或碘原子。

举例来说，所述的费歇尔反应可在有二氯化锌存在的条件下，在乙酸中进行，其反应温度为 20 至 80℃。

所述的式(1)化合物可选用已商品化的产品或可根据本领域的技术人员公知的技术制得。

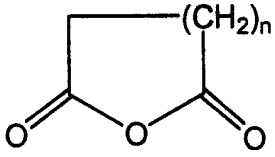
举例来说，化合物(IV)可由以下方法制得：

a)根据本领域的技术人员公知的反应，可通过醇 R_3OH 的作用使所述的式(3)酸发生酯化反应，其中的 R_3 代表 C_1-C_4 烷基，所述的式(3)为：



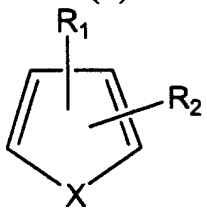
(3)

其中 R_1、R_2、X 和 n 的定义与(I)相同，所述的酸(3)可在有路易斯酸存在的条件下，通过式(4)环二酸酐与式(5)化合物之间的弗瑞德-克来福特(Friedel-Crafts)反应制得，所述的式(4)为：



(4)

其中 n 的定义与(I)相同，所述的式(5)为：



(5)

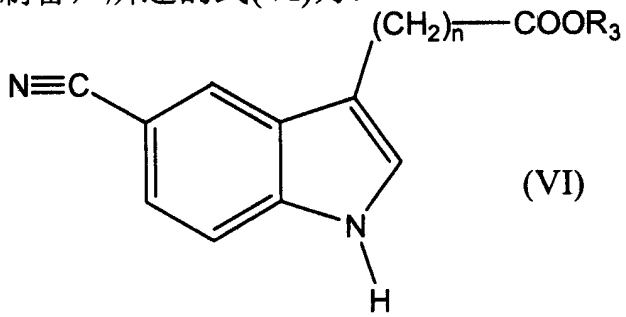
其中 R_1、R_2 和 X 的定义与(I)相同；举例来说，也可使所述的弗瑞德-克来福特反应在有三氯化铝存在的条件下、在溶剂例如二氯甲烷中进行，

b)或者在有路易斯酸例如三氯化铝存在的条件下，直接通过式(6)酰基氯与式(5)化合物之间的弗瑞德-克来福特反应制得，所述的式(6)为：

$$Cl\text{-}C(O)(CH_2)_{n+1}\text{-}COOR_3 \qquad (6)$$

其中 n 的定义与(I)相同，而 R_3 代表 C_1-C_4 烷基。

式(V)化合物可通过式(VI)化合物的溴化反应例如通过 *N*-溴代琥珀酰亚胺的作用，进行制备，所述的式(VI)为：

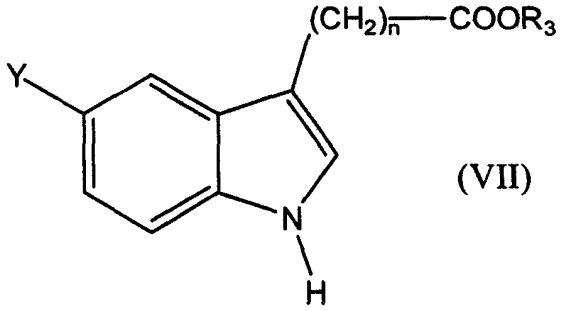


(VI)

其中 n 的定义的与(I)相同，而 R_3 代表 C_1-C_4 烷基。

举例来说，式(VI)化合物可在有钯催化剂存在的条件下，通过氰化物

例如氰化钾的作用，以式(VII)卤化衍生物为原料进行制备，所述的式(VII)为：



(VII)

其中 Y 代表溴或碘原子，优选为碘原子。举例来说，所述的反应可在有四(三苯基膦)钯和碘化铜存在的条件下、在溶剂例如四氢呋喃中进行。

可根据类似于制备化合物(III)的方法，即肼(1)与醛(7)：$HC(O)(CH_2)_{n+1}$-$COOR_3$之间的费歇尔反应，制备化合物(VII)，其中 n 的定义的与(I)相同，而 R_3 代表 C_1-C_4 烷基。

所用的硼酸(2)是商品化的或公知的化合物。

将本发明的式(I)化合物作为生物学研究的对象，通过以下的体外检测，可测得所述化合物对趋化因子 IL-8 和 Gro-α 的抑制效果：

A)IL-8 受体结合检测

以 ^{125}I 标记的人 IL-8($[^{125}I]$-IL-8)(NEN, Les Ulis, 法国)具有接近 2,200 Ci/mmol(居里/毫摩尔)的比活性。在 HEK 293(ATCC, CRL-1573)、K-562(ATCC, CCL-243)或 THP-1(ATCC, TIB-202)细胞中表达重组的人 CXCR2 受体。将所述的 HEK 293 细胞置于 DMEM 介质("达尔伯克改良伊格尔培养基")(GIBCO)中培养，所述的培养基中含有 4.5g/l 葡萄糖、10%的胎牛血清、1%的 Glutamax、1%非必需的氨基酸、1 mM 的丙酮酸钠、100 IU/ml 的青霉素和 100 μg/ml 的链霉素。将所述的 K-562 和 THP-1 细胞置于 RPMI1640 培养基(GIBCO)中培养，所述的培养基中含有 10%的胎牛血清、1%非必需的氨基酸、1 mM 的丙酮酸钠、100 IU/ml 的青霉素和 100 μg/ml 的链霉素。当培养物达到 80%的融合时，即可使用所述的细胞。

根据现有的方法(Bastian 等，*Br. J. Pharmacol*(英国药理学杂志). 1997,

122, 393-399)制备膜，不同的是，此处采用 pH 8.0 的缓冲盐溶液取代均化缓冲溶液，所述的盐溶液含有 20 mM 的 Tris(三羟甲基氨基甲烷)、1.2 mM 的 $MgSO_4$(硫酸镁)、0.1 mM 的 EDTA(乙二胺四乙酸)和 25 mM 的 NaCl(氯化钠)。室温下，在每孔为 1ml 的 96 孔板中进行竞争实验，其最终体积为 0.25 ml。将所述的膜置于由 20 mM 的二-三丙烷和 0.4 mM 的 Tris-HCl 组成的 pH 值为 8.0 的缓冲溶液中稀释，再将所述的膜与浓度递减 (从 100 μM 到 0.01 nM)的待测化合物和 150 pM 的[^{125}I]-IL-8 放在一起培育，所述的缓冲溶液含有 1.2 mM 的 $MgSO_4$、0.1 mM 的 EDTA、25 mM 的 NaCl 和 0.03%的 CHAPS{3-[(胆酰胺基丙基)二甲基氨溶]-1-丙烷磺酸盐}。在有 300 nM 的无标记的 IL-8 的条件下，测定非特异性的结合。室温下培育 60 分钟后，使用华特门(Whatman)GF/C 滤器，通过真空快速过滤停止反应，所用的滤器已预先在＋4℃下、在由 1%(重量/体积)聚氮丙啶和 0.5%(重量/体积)的 BSA(牛血清白蛋白)组成的溶液中培育 1 小时。使用含 25 mM NaCl、1 mM $MgSO_4$、0.5 mM EDTA 和 10 mM Tris-HCl 且 pH 值为 7.4 的缓冲溶液清洗所述的滤器。在 γ 粒子计数管中测定所述滤器上保留的放射性。

还通过整体细胞结合检测方法，测定本发明所描述的化合物的亲和性。将转染的 THP-1 或 K-562 细胞悬浮于含 0.5%(体积/重量)BSA 而不含钙或镁的结合检测用的 PBS(缓冲磷酸盐)缓冲液中，所述的缓冲液 pH 值为 7.4，所得悬浮液浓度为 2.5×10^6 个细胞/ml。在每孔为 1 ml 的 96 孔板中进行竞争实验，其最终体积为 0.25 ml。使 0.5×10^6 个细胞与浓度递减(从 100 μM 到 0.01 nM)的待测化合物和 150 pM 的[^{125}I]-IL-8 一起培育。在有 300 nM 的无放射性标记的趋化因子的条件下，测定非特异性的结合。＋4℃下培育 90 分钟后，使用华特门 GF/C 滤器，通过真空快速过滤停止反应，所用的滤器已预先在＋4℃下、3%(重量/体积)的聚氮丙啶溶液中培育 1 小时。使用含 0.5 M NaCl 且 pH 值为 7.4 的 PBS 溶液清洗所述的滤器。在 γ 粒子计数管中测定所述滤器上保留的放射性。

在浓度为 10μM 的检测条件下，本发明所描述的式(I)化合物抑制了至少 95%的[^{125}I]-IL-8 与所述 CXCR2 受体的结合。

B)钙流动速率的测定

根据由 IL-8 或 Gro-α 诱导的钙的流动速率，可对本发明的化合物的作用进行评估。

在有荧光指示剂 Fura-2 AM 存在的条件下，以 5μM 的浓度，将用于表达重组 CXCR2 受体的 THP-1 细胞、以 1%(体积/体积)的 DMSO(二甲基亚砜)分化的 U937 细胞或 Eol3 细胞在 37℃下培育 1 小时。在此装料期之后，清洗所述的细胞，并将其以 1×10^6 个细胞/ml 的浓度悬浮于盐溶液中，所述的盐溶液 pH 值为 7.4，并含有：136 mM 的 NaCl、4.7 nM 的 KCl、1.2 mM 的 $MgSO_4$、1.6 mM 的 $CaCl_2$、1.2 mM 的 KH_2PO_4、11 mM 的葡萄糖和 5 mM 的 HEPES(*N*-[2-羟基乙基]哌嗪-*N'*-[2-乙烷磺酸])。将该细胞悬浮液(2 ml)装入石英池，在用 340 nm 和 380 nm 的激发波长交替激发后，用 LS50B(Perkin-Elmer)型分光荧光计测定样品在 510 nm 处的荧光强度。确定以 340 nm 和 380 nm 激发后的荧光强度的比率，根据下式计算细胞内的钙浓度$[Ca^{2+}]i$：

$$[Ca^{2+}]i = K_d \frac{(R-Rmin)}{(Rmax-R)} (Sf2/Sb2)$$

其中：

K_d 代表 Fura-2 和钙络合物的亲和常数，Rmax 为加入 1 μM 离子载体 Bromo-A23187 后的最大荧光强度，Rmin 是加入离子载体后，再加入 10 mM EGTA(乙烯二(氧乙烯基次氮基)四乙酸)后所测定的最小比率，而 Sf2/Sb2 是在 380 nm 的激发波长下，Rmin 和 Rmax 时分别测定的荧光值的比率。

在 1 分钟的稳定期内测定细胞内的基准钙浓度，之后，向细胞中加入待测的化合物或对照用的载体。在 2 分钟的培育期内测定所述的钙浓度，之后，使用各种激动剂(IL-8 或 Gro-α)刺激所述细胞。再过两分钟后，测定钙浓度。

本发明所描述的式(I)化合物抑制了由 IL-8 或 Gro-α 诱导的钙的释放。

经生物学测试证实，本发明的化合物的活性表现出对 IL-8 的拮抗作用，从而使其具有治疗用途。

由此，将化合物(I)及其可药用盐、溶剂化物和水合物用作药物成为

本发明的另一主题。

由本发明的另一方面可知，本发明还涉及到式(I)化合物或所述化合物的可药用盐、溶剂化物或水合物在制备用于哺乳动物特别是人的预防疗法或根治疗法的药物方面的用途，所述的疗法可用于治疗由 IL-8 的 CXCR2 受体及与其同族的趋化因子的活化决定的疾病，所述疾病的一般特征是大量中性白细胞的侵入。

通过服用治疗有效量的至少一种式(I)化合物，可治疗许多疾病，其中可列举的是：特应性皮炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、哮喘、慢性肺阻塞、急性呼吸道疾病综合征、结肠炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、中风发作、心肌梗塞、感染性休克、多发性硬化、内毒素休克、银屑病、与革兰氏阴性细菌有关的败血病、中毒休克综合征、心脏、肺或肾的局部缺血和再灌注现象、肾小球性肾炎、血栓形成、移植物与移植接受体的反应、阿尔茨海默氏病、同种异体移植的排斥、疟疾、再狭窄、血管生成、动脉粥样硬化症、骨质疏松症、龈炎、骨髓干细胞的非生理性释放、由呼吸道病毒、疱疹病毒和肝病毒引起的疾病、脑膜炎、脑疱疹、CNS(中枢神经系统)血管炎、脑创伤、CNS 肿瘤、蛛网膜下腔出血、外科手术后创伤、粘稠物阻塞症、早产、咳嗽、瘙痒症、间质性肺炎、过敏、由结晶诱发的关节炎、莱姆关节炎、进行性骨化纤维发育不良、急性和慢性胰腺炎、急性酒精性肝炎、坏死性小肠结肠炎、慢性窦炎、葡萄膜炎、多肌炎、血管增生(Vascularites)、痤疮、胃溃疡和十二指肠溃疡、腹部疾病、食道炎、舌炎、肺阻塞、肺反应过度、导致肺炎的细支气管炎、支气管扩张、细支气管炎、增生性细支气管炎、慢性支气管炎、呼吸困难、肺气肿、高碳酸血症、低氧血症、低氧症、由外科手术导致的肺活量的降低、肺纤维化、肺动脉高压、右心室肥大症、结节病、小细支气管炎发作、换气-灌注缺陷、呼吸道喘鸣、狼疮(lupi)、与病理性血管生成有关的疾病例如癌症、肿瘤细胞的增生以及例如在黑素瘤与局部脑缺血时转移灶的形成。

由此，本发明涉及式(I)化合物或所述化合物的可药用盐、溶剂化物或水合物在制备用于预防或治疗以下疾病的药物方面的用途：特应性皮

炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、哮喘、慢性肺阻塞、急性呼吸道疾病综合征、结肠炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、中风发作、心肌梗塞、感染性休克、多发性硬化、内毒素休克、银屑病、与革兰氏阴性细菌有关的败血病、中毒休克综合征、心脏、肺或肾的局部缺血和再灌注现象、肾小球性肾炎、血栓形成、移植物与移植接受体的反应、阿尔茨海默氏病、同种异体移植的排斥、疟疾、再狭窄、血管生成、动脉粥样硬化症、骨质疏松症、龈炎、骨髓干细胞的非生理性释放、由呼吸道病毒、疱疹病毒和肝病毒引起的疾病。

式(I)化合物的服用量必须足以竞争性地令其自身固着于受体上，从而起到对抗 IL-8 的作用。有效成分的剂量取决于给药方式和病理类型，通常在 0.01 mg/kg 和 10 mg/kg 之间。式(I)化合物还可与另一活性成分合用。

在式(I)化合物的治疗用途范围以内，一般来说，可将所述的化合物与普通所用的赋形剂结合，从而使用多种给药形式。包含式(I)化合物或其一种可药用盐、溶剂化物和水合物以及可药用介质、载体或赋形剂的药物组合物，也是本发明的另一主题。

对于口服形式中所用的制剂，举例来说，可以是含有粉状或微粉状的固体活性成分的胶囊或片剂，或者含有溶液形式、悬浮液形式、乳液形式或微乳液形式的活性成分的糖浆或溶液。

所述的制剂也可采用局部施用的给药形式，例如乳剂或洗液或经皮肤吸收的方式例如粘合片。所述的有效成分也可按皮下注射、肌肉注射或静脉内注射的给药形式制剂。

具体实施方式

以下的制备例和实施例只用于对本发明进行举例说明，而决不是用来限制本发明。下文使用的缩写形式有：s=单峰、m=多峰、d=双峰、t=三重峰、quad=四重峰和 q=五重峰。

制备例 1

4-氟代-ε-氧代苯基己酸甲酯，化合物 IV.1

将 2.59 克氯化铝加入 4 ml 二氯甲烷制成悬浮液，并将所得的悬浮液冷却至-5℃，逐渐加入由 0.97 ml 的氟苯、1.31 ml 的 6-氯代-6-氧代己酸甲酯和 3 ml 二氯甲烷组成的混合物，并同时将温度保持在-4℃至-7℃之间。然后将温度升高至 20℃，15 小时后，酸化冰水中的水解即可完成。使用二氯甲烷萃取所得的混合物，用水洗涤所得的有机相，然后将其用硫酸镁干燥后，进行减压浓缩。由此可回收得到 2 克的粗产物，再使用硅胶色谱法纯化所得粗产物，所述的色谱法采用 96/4(体积比)的石油醚/乙酸乙酯混合物作为洗脱剂。由此可得到 1.26 克的白色粉末状的目标产物。(产率＝63％)

熔点＝58-59℃

按相同的方法制备以下的化合物：

3,4-二氯-ε-氧代苯基己酸甲酯，化合物 IV.2；熔点＝41-44℃。

3,4-二氟-ε-氧代苯基己酸甲酯，化合物 IV.3；熔点＝41-43℃。

4-氯代-3-乙基-ε-氧代苯基己酸甲酯，化合物 IV.4。

制备例 2

3,4-二氯-δ-氧代苯基戊酸乙酯，化合物 IV.5

将 5 克 3,4-二氯-δ-氧代-苯基戊酸加入 60 ml 的乙醇制成悬浮液，并加入 1 ml 的浓硫酸。将所得的混合物在加热回流的条件下搅拌 5 小时。然后对所得的反应混合物实施减压浓缩，再用乙醚吸收所得残余物。用水洗涤所得的有机相，然后用稀氢氧化钠溶液洗涤，最后用水再洗一次。用硫酸镁干燥所得的混合物，减压蒸去溶剂，即可得到 2.6 克棕色油状的目标产物(产率＝47％)。

^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$)：8.05(d, J=1.5 Hz, 1H); 7.80(dd, J=1.5 Hz, J=8.1 Hz, 1H); 7.56(d, J=8.1 Hz, 1H); 4.13(q, J=7.4 Hz, 2H); 3.02(t, J=6.6 Hz, 2H); 2.42(t, J=6.6 Hz, 2H); 2.05(q, J=6.6 Hz, 2H); 1.25(t, J=7.4 Hz, 3H)。

制备例 3

4-氯代-3-甲氧基-ε-氧代苯基己酸甲酯，化合物 IV.6

a) α-乙酰基-4-氯代-3-甲氧基-β-氧代苯基丙酸乙酯

将 500 μl 乙醇和 48 μl 四氯化碳加入 237 mg 镁中，然后加入 4 ml 甲

苯、1 ml 乙醇和 920 μl 乙酰乙酸乙酯。搅拌所得的反应混合物直至镁消失。将所得的反应混合物冷却至-5℃，然后加入含 2 克(4-氯代-3-甲氧基)苯甲酰氯的 1 ml 甲苯。在此温度下搅拌 2 小时 30 分钟后，将所得的反应混合物在 50℃下持续加热 30 分钟。加入冰/硫酸混合物。所得的混合物用甲苯萃取后，减压蒸去溶剂。

b) 4-氯代-3-甲氧基-β-氧代苯基丙酸乙酯

向 2.2 克 a)所得的化合物中，相继加入由 295 mg 氢氧化钠与 10 ml 水组成的溶液、787 mg 氯化铵和 1 ml 氢氧化铵。将反应混合物在 50℃下加热 3 小时，再使其回流 1 小时 30 分钟，最后在室温下放置 48 小时。所得的混合物用乙酸乙酯萃取后，减压蒸去溶剂。为了重新溶解沉淀，加入几滴乙酸乙酯，然后加入石油醚。滤除沉淀，对滤液实施减压蒸馏。

c) 2-(4-氯代-3-甲氧基-苯甲酰基)己二酸二乙酯

将 b)所得的残余物逐滴加入由在 4 ml 乙醇中加入 206 mg 钠而得到的乙醇钠溶液。将所得的反应混合物加热回流 45 分钟，然后将其冷却至 40℃，并在此温度下加入 1.28 ml 4-溴代丁酸乙酯。将所得的反应混合物加热回流 4 小时 30 分钟。等反应混合物冷却到室温后，将其过滤再用乙醇洗涤。所得的混合物用乙酸乙酯萃取后，减压蒸去溶剂。将所得的残余物用硅胶色谱法纯化，所述硅胶色谱法的洗脱剂先后为 95/5 和 9/1 的石油醚/乙酸乙酯混合物(体积比)。

^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$)：7.48(d, 1H); 7.43(dd, 1H); 7.36(d, 1H); 4.17(t, 1H); 4.05(quad, 2H); 4.01(quad, 2H); 3.87(s, 3H); 2.26(t, 2H); 1.94(m, 2H); 1.58(m, 2H); 1.14(t, 3H); 1.08(t, 3H)。

d) 4-氯代-3-羟基-ε-氧代苯基己酸

将 2.3 ml 氢溴酸加入 390 mg 由 c)所得的化合物。将所得的反应混合物加热回流 4 小时。等所得的混合物冷却到室温并用乙酸乙酯萃取后，再用 10%碳酸钠水溶液洗涤所得的有机相。采用 1N 盐酸水溶液将所得的水相酸化至 pH=1，然后用乙酸乙酯进行萃取。干燥所得的有机相，然后对其实施减压浓缩。

^{1}H NMR(300 MHz, DMSO)：7.50(m, 3H); 2.58(m, 2H); 2.25(m, 2H);

1.55(m, 4H)。

e) 化合物 IV.6

将 150 mg 由 d)中所得的化合物、182 mg 碳酸钾和 110 μl 硫酸二甲酯加入 2 ml 丙酮制成混合物，并将其加热回流 15 小时。将其过滤后，减压蒸去溶剂。用乙酸乙酯萃取后，再次蒸去溶剂。用乙酸乙酯重新溶解所得的残余物，并加入几滴石油醚。滤除沉淀，并蒸发所得的滤液。

^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$)：7.54(d, 1H); 7.46(m, 2H); 3.97(s, 3H); 3.67(s, 3H); 2.98(t, 2H); 2.39(t, 2H); 1.75(m, 4H)。

制备例 4

5-溴代-2-(3,4-二氯苯基)-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 III.1

将 1.5 克化合物 IV.2、1.74 克 4-溴代苯肼盐酸盐和 0.71 克氯化锌加入 10 ml 乙酸，从而制得混合物。将所得的混合物加热至 65-70℃，并在此温度下持续搅拌 5 小时。将其冷却后，加入 15 ml 水和 20 ml 乙酸乙酯，然后将所得的反应混合物过滤。所得的滤液用 20 ml 乙酸乙酯萃取两次。用水洗涤所得的有机相，将其用硫酸镁干燥后，减压蒸去溶剂。由此得到 1.55 克米黄色固体。

熔点＝112-114℃。

按相同的方法制备以下的化合物：

2-(3,4-二氟苯基)-5-碘代-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 III.2；熔点＝118-120℃。

2-(4-氯苯基)-5-碘代-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 III.3；熔点＝160-165℃。

5-溴代-2-(4-氟代苯基)-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 III.4；熔点＝96-98℃。

2-(3,4-二氯苯基)-5-碘代-1*H*-吲哚-3-丙酸乙酯，化合物 III.5；熔点＝135-138℃。

2-(5-氯代-2-噻吩基)-5-碘代-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 III.6；

^{1}H NMR(300 MHz, DMSO)：11.50(s, 1H); 7.92(d, 1H); 7.37(dd, 1H); 7.33(d, 1H); 7.24(d, 1H); 7.18(d, 1H); 3.58(s, 3H); 2.85(t, 2H); 2.39(t, 2H);

1.82(q, 2H)。

2-(4-氯代-3-乙基苯基)-5-碘代-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 III.7；

^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$)：7.97(s, 1H); 7.87(d, 1H); 7.39(dd, 1H); 7.36(d, 1H); 7.33(d, 1H); 7.23(dd, 1H); 7.08(d, 1H); 3.55(s, 3H); 2.75(m, 4H); 2.27(t, 2H); 1.93(q, 2H); 1.22(t, 3H)。

2-(4-氯代-3-甲氧基苯基)-5-碘代-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 III.8；

^{1}H NMR(300 MHz, DMSO)：11.4(s, 1H); 7.95(s, 1H); 7.55(d, 1H); 7.38(dd, 1H); 7.32(d, 1H); 7.24(d, 1H); 7.21(dd, 1H); 3.95(s, 3H); 3.58(s, 3H); 2.85(t, 2H); 2.40(t, 2H); 1.85(m, 2H)。

制备例 5

2-(3,4-二氯苯基)-5-氰基-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 II.1

将由 1.6 克化合物 III.1、2.66 克氰化亚铜和 7 ml *N*-甲基-2-吡咯烷酮组成的混合物加热回流 16 小时。然后将所得的反应混合物冷却，并加入 30 ml 水。将所得的混合物在室温下持续搅拌 15 分钟，然后加入 20 ml 乙二胺。随后将所得的混合物用 40 ml 甲苯萃取两次，将所得的有机相合并后，用 30 ml 饱和氯化钠溶液洗涤三次，然后用硫酸镁干燥。将所得的混合物过滤后，减压蒸去溶剂。用乙酸乙酯溶解上述蒸发残余物，然后加入几滴环己烷。滤出目标产物，并对其实施减压干燥；熔点＝158-160℃。

按相同的方法制备以下的化合物：

5-氰基-2-(3,4-二氟苯基)-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 II.2；

^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$)：8.3(s, 1H); 7.99(s, 1H); 7.45(dd, 1H); 7.42(d, 1H); 7.36(m, 1H); 7.28(m, 2H); 3.65(s, 3H); 2.88(t, 2H); 2.37(t, 2H); 2.00(q, 2H)。

2-(4-氯苯基)-5-氰基-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 II.3；熔点＝135-137℃

5-氰基-2-(4-氟代苯基)-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 II.4；

^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$)：7.98(s, 1H); 7.53(m, 2H); 7.42(m, 2H); 7.19(m, 2H); 3.60(s, 3H); 2.88(t, 2H); 2.36(t, 2H); 2.00(q, 2H)。

5-氰基-2-(3,4-二氯苯基)-1*H*-吲哚-3-丙酸乙酯，化合物 II.5；熔点＝148-151℃。

2-(5-氯代-2-噻吩基)-5-氰基-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 II.6；熔点＝143-144℃。

2-(4-氯代-3-乙基苯基)-5-氰基-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 II.7；

^{1}H NMR(300 MHz, DMSO)：11.90(s, 1H); 8.17(s, 1H); 7.61(d, 1H); 7.57(d, 1H); 7.50(m, 3H); 3.55(s, 3H); 2.88(t, 2H); 2.79(quad, 2H); 2.40(t, 2H); 1.86(q, 2H); 1.25(t, 3H)。

制备例 6

5-碘代-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 VII.1

根据类似于制备例 4 描述的方法，以 4-碘代苯肼和 6-氧代己酸甲酯为原料，制备化合物 VII.1。

^{1}H NMR(300 MHz, DMSO)：10.95(s, 1H); 7.85(s, 1H); 7.32(dd, 1H); 7.19(d, 1H); 7.13(d, 1H); 3.59(s, 3H); 2.66(t, 2H); 2.35(t, 2H); 1.85(q, 2H)。

制备例 7

5-氰基-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 VI.1

将由 1.586 克化合物 VII.1、602 mg 氰化钾、88 mg 碘化铜、267 mg 四(三苯基膦)钯及 6 ml 四氢呋喃组成的混合物在加热回流的条件下搅拌 8 小时。搅拌 2 小时和 6 小时后，再加入 88 mg 碘化铜和 267 mg 四(三苯基膦)钯。等反应混合物冷却到室温后，加入 200 ml 乙酸乙酯，然后用硅藻土过滤所得的混合物。所得的有机相用水洗涤两次，再用饱和氯化钠溶液进行洗涤，然后用硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂。用硅胶色谱法纯化所得的残余物，所述色谱法的洗脱剂为 7/3(体积比)的石油醚/乙酸乙酯混合物；熔点＝75-76℃。

制备例 8

2-溴代-5-氰基-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 V.1

将 3 克化合物 VI.1 加入 125 ml 四氯化碳并制成溶液，向所得溶液中加入 2.56 克 *N*-溴代琥珀酰亚胺。将所得的反应混合物在加热回流的条件下搅拌 4 小时，然后将其冷却至室温。加入 200 ml 乙酸乙酯和 200 ml 热

水。用热水洗涤所得的有机相，然后将其用硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂。所得的残余物用石油醚和二氯甲烷吸收溶解。除去上述的石油醚后，滤除生成的沉淀，并用甲苯洗涤。蒸发所得的滤液，并将所得的残余物用硅胶色谱法纯化，所述的色谱法的洗脱剂为 8/2(体积比)的石油醚/乙酸乙酯混合物；熔点＝105-106℃。

制备例 9

2-(4-氯代-3-甲基苯基)-5-氰基-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 II.8

将 73 mg 化合物 V.1 和 58 mg 4-氯代-3-甲基苯基硼酸加入 4.7 ml 甲醇和 4.7 ml 甲苯中，从而制成溶液。然后边搅拌边加入 29 mg 氯化锂、13 mg 四(三苯基膦)钯和 0.57 ml 1M 的碳酸钠溶液。将所得的反应混合物在回流的条件下持续搅拌 1 小时，然后减压蒸去溶剂。所得的残余固体用硅胶色谱法纯化，所述色谱法的洗脱剂为 85/15(体积比)的石油醚/乙酸乙酯混合物。

^{1}H NMR(300 MHz, DMSO)：11.80(s, 1H); 8.17(s, 1H); 7.65(s, 1H); 7.58(d, 1H); 7.48(m, 3H); 3.55(s, 3H); 2.88(t, 2H); 2.38(t, 2H); 1.89(q, 2H)。

按类似的方法制备以下的化合物：

5-氰基-2-(4-氟代-3-甲基苯基)-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 II.9；

^{1}H NMR(300 MHz, DMSO)：11.88(s, 1H); 8.13(s, 1H); 7.58(d, 1H); 7.54(m, 3H); 7.31(m, 1H); 3.58(s, 3H); 2.88(t, 2H); 2.38(t, 2H); 1.86(q, 2H)。

2-[4-氯代-3-(三氟甲基)苯基]-5-氰基-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 II.10；

2-(3-氯代-4-氟代苯基)-5-氰基-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 II.11；

^{1}H NMR(300 MHz, DMSO)：11.90(s, 1H); 8.20(s, 1H); 7.85(d, 1H); 7.66(m, 1H); 7.61(d, 1H); 7.49(m, 2H); 3.55(s, 3H); 2.88(t, 2H); 2.40(t, 2H); 1.85(q, 2H)。

2-(4-氯代-3-氟代苯基)-5-氰基-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 II.12；

^{1}H NMR(300 MHz, DMSO)：11.93(s, 1H); 8.21(s, 1H); 7.76(d, 1H); 7.68(dd, 1H); 7.50(m, 3H); 3.55(s, 3H); 2.90(t, 2H); 2.39(t, 2H); 1.84(q, 2H)。

2-(4-硝基苯基)-5-氰基-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 II.13；

^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$)：12.10(s, 1H); 8.38(d, 2H); 8.27(s, 1H); 7.95(d, 2H); 7.54(m, 2H); 3.56(s, 3H); 2.95(t, 2H); 2.42(t, 2H); 1.88(q, 2H)。

2-(4-氰基苯基)-5-氰基-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 II.14；熔点＝149-151℃

2-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-氰基-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 II.15；熔点＝142-143℃

制备例 10

2-(4-氯代-3-甲氧基苯基)-5-氰基-1*H*-吲哚-3-丁酸甲酯，化合物 II.16

根据类似于制备例 7 所用的方法，由化合物 III.8 制备化合物 II.16。

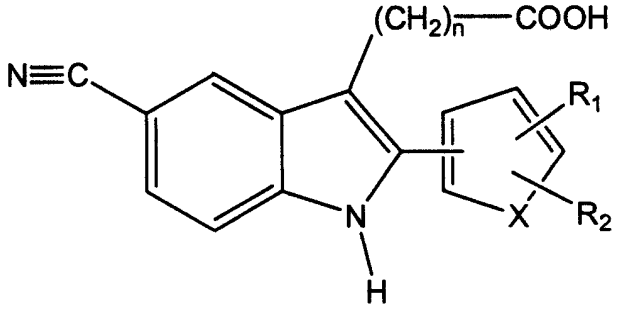
^{1}H NMR(300 MHz, DMSO)：11.90(s, 1H); 8.19(s, 1H); 7.58(d, 1H); 7.52(d, 1H); 7.48(dd, 1H); 7.35(dd, 1H); 7.24(dd, 1H); 3.98(s, 1H); 3.57(s, 3H); 2.91(t, 2H); 2.40(t, 2H); 1.88(m, 2H)。

实施例 1

2-(3,4-二氯苯基)-5-氰基-1*H*-吲哚-3-丁酸

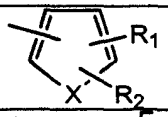
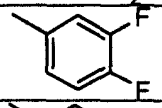
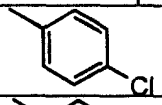
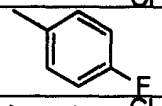
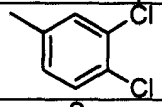
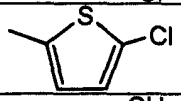
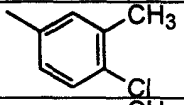
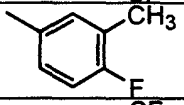
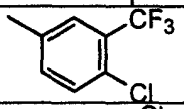
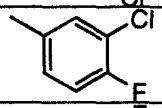
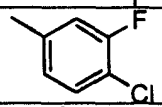
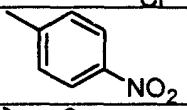
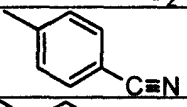
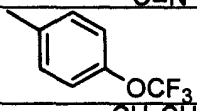
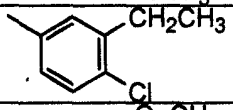
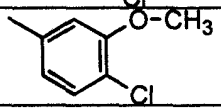
将 80 mg 化合物 II.1 加入 3 ml 二氧六环，制得混合物。在其中加入 1 ml 的 1N 氢氧化钠水溶液，再将所得的反应混合物在回流的条件下搅拌 1 小时 30 分钟。然后减压除去溶剂，并用 3 ml 水吸收溶解所得的残余物。所得的溶液用 1N 盐酸酸化至 pH＝1。过滤分离出沉淀，并用硅胶色谱法纯化所得沉淀，所述色谱法的洗脱剂为 9/1(体积比)的二氯甲烷/甲醇混合物；熔点=190-195℃。

按类似的方法，制备以下表 1 所示的实施例 2 至 16 中的目标产物：



(I)

表 1

实施例		n	熔点(℃)
2		3	223-224
3		3	225-230
4		3	167-169
5		2	198-200
6		3	204-206
7		3	196-198
8		3	179-180
9		3	100-102
10		3	195-197
11		3	255-257
12		3	296
13		3	262-264
14		3	198-199
15		3	143-146
16		3	187-189