

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96199901.2

C07D401/12

A61K 31/40 C07D403/12

C07D471/04 C07D413/12

C07D413/14 C07D401/14

[43]公开日 1999年2月17日

[11]公开号 CN 1208413A

[22]申请日 96.12.10 [21]申请号 96199901.2

[30]优先权

[32]95.12.14 [33]US[31]60/008,634

[32]96.2.16 [33]GB[31]9603369.1

[86]国际申请 PCT/US96/19443 96.12.10

[87]国际公布 WO97/21703 英 97.6.19

[85]进入国家阶段日期 98.8.6

[71]申请人 麦克公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 M·高勒特 祝琳 M·H·菲舍

N·N·吉罗特拉 P·林

T·F·瓦尔斯 M·J·怀维拉特

W·T·阿斯顿

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

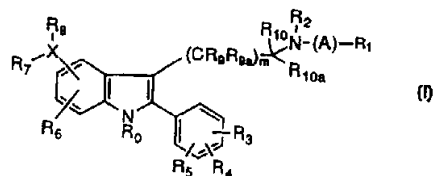
代理人 刘元金 周慧敏

权利要求书 32 页 说明书 89 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 促性腺激素释放激素拮抗剂

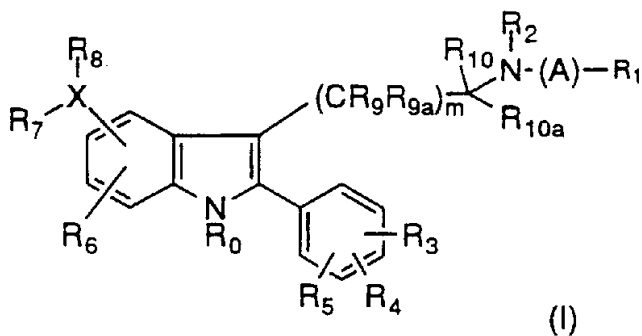
[57]摘要

公开了式(I)化合物及其医药上可接受的盐,这些可用作 GnRH 的拮抗药(剂),而且原样就可用于治疗各种各样与性激素有关的病症及其它病症,对男人和女人都适用。



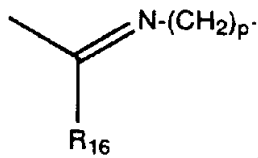
权利要求书

1. 下式所示的化合物，或其医药上可接受的盐和/或水合物，或其几何或光学异构体或外消旋混合物：



式中

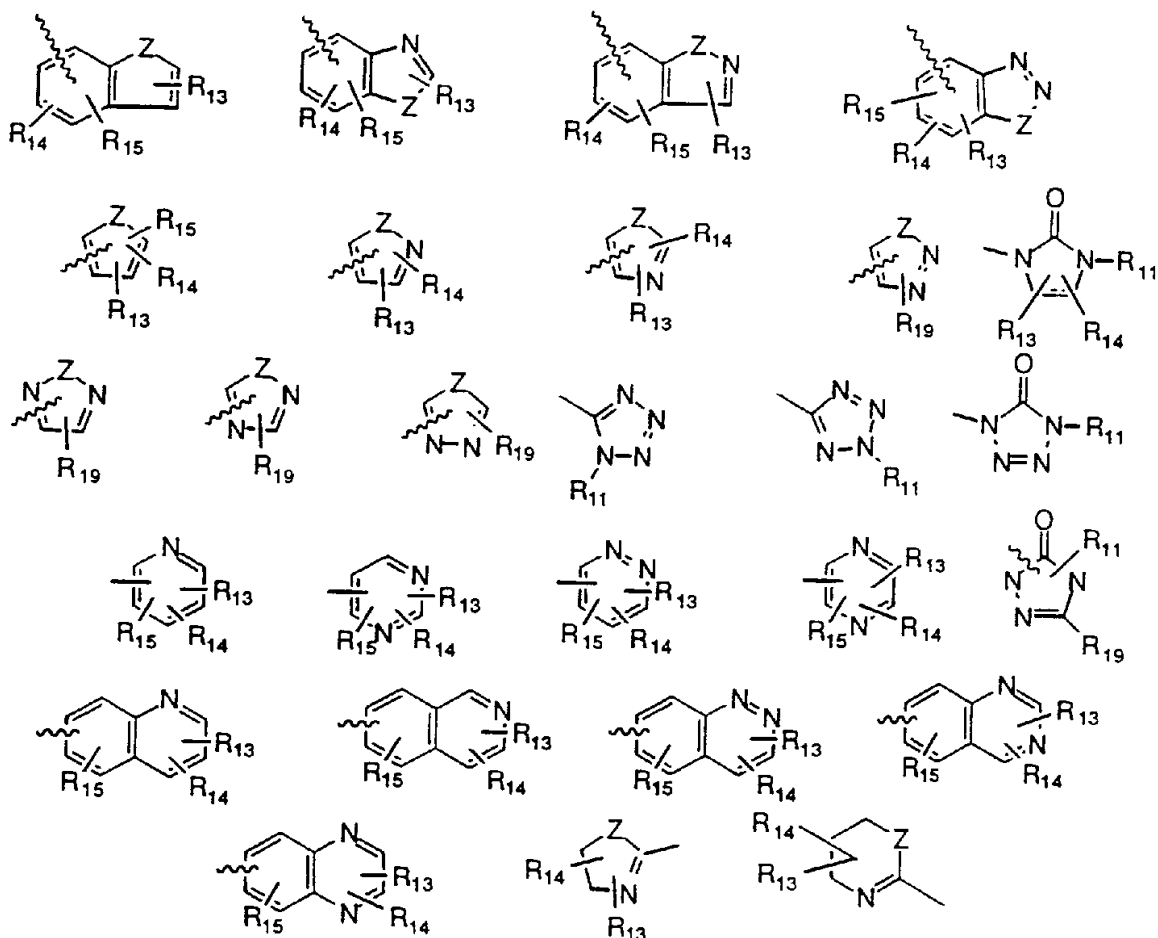
A 是 C₁ - C₆ 烷基，有取代的 C₁ - C₆ 烷基，C₃ - C₇ 环烷基，有取代的 C₃ - C₇ 环烷基，C₃ - C₆ 链烯基，有取代的 C₃ - C₆ 链烯基，C₃ - C₆ 链炔基，有取代的 C₃ - C₆ 链炔基，C₁ - C₆ 烷氧基，或 C₀ - C₅ 烷基 - S(O)_n - C₀ - C₅ 烷基，C₀ - C₅ 烷基 - O - C₀ - C₅ 烷基，C₀ - C₅ 烷基 - NR₁₈ - C₀ - C₅ 烷基，其中 R₁₈ 和 C₀ - C₅ 烷基可以合在一起而形成一个环，



或一个单键；

R₀ 是氢，C₁ - C₆ 烷基，有取代的 C₁ - C₆ 烷基，其中取代基如下所定义；芳基，有取代的芳基，芳烷基或有取代的芳烷基，其中取代基如下对 R₃、R₄ 和 R₅ 所定义的；

R_1 是



R_2 是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, 有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, 芳烷基, 有取代的芳烷基, 芳基, 有取代的芳基, 烷基 - OR_{11} , $C_1 - C_6(NR_{11}R_{12})$,

$C_1 - C_6(CONR_{11}R_{12})$ 或 $C(NR_{11}R_{12})NH$;

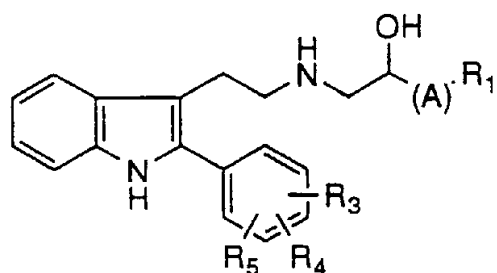
R_2 和 A 合在一起形成一个 5 ~ 7 个原子的环;

R_3 、 R_4 和 R_5 独立地是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, 有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, $C_2 - C_6$ 链烯基, 有取代的 $C_2 - C_6$ 链烯基, CN, 硝基, $C_1 - C_3$ 全氟烷基, $C_1 - C_3$ 全氟烷氧基, 芳基, 有取代的芳基, 芳烷基, 有取代的芳烷基, $R_{11}O(CH_2)_p -$, $R_{11}C(O)O(CH_2)_p -$, $R_{11}OC(O)(CH_2)_p -$, $-(CH_2)_pS(O)_nR_{17}$, $-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{12}$ 或卤素; 其中 R_{17} 是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_3$ 全氟烷基, 芳基或有取代的芳基;

R_3 和 R_4 合在一起形成一个 3 ~ 7 个碳原子的碳环式环, 或一个含有 1 ~ 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环式环;

R_6 是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, 有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, 芳基, 有取代的芳基, $C_1 - C_3$ 全氟烷基, CN, NO_2 , 卤素, $R_{11}O(CH_2)_p -$, $NR_{12}C(O)R_{11}$, $NR_{12}C(O)NR_{11}R_{12}$ 或 SO_nR_{11} ;

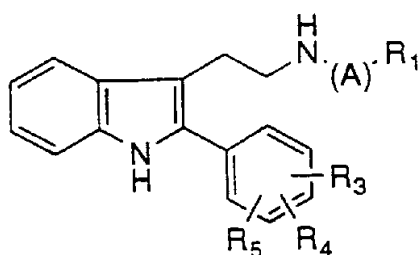
2. 下式所示的按照权利要求 1 的化合物



其中 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 A 是如下表中所指出的：

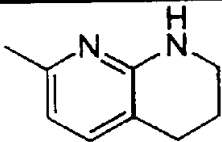
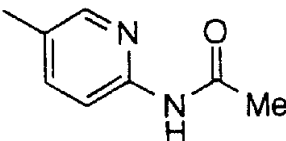
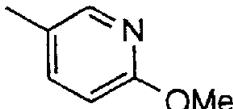
R_1	R_3, R_4, R_5	A
吡啶-NH-COCH ₃	3,4-OMe	CH ₂ -O
吡啶-NH ₂	3,4-OMe	CH ₂ -O

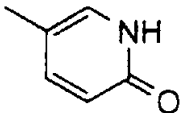
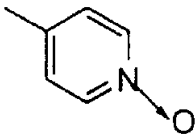
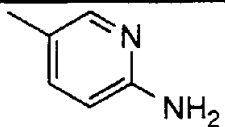
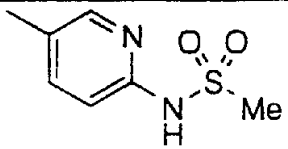
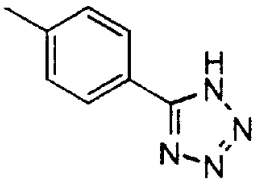
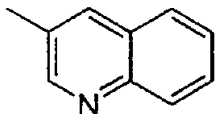
3. 下式所示的按照权利要求 1 的化合物



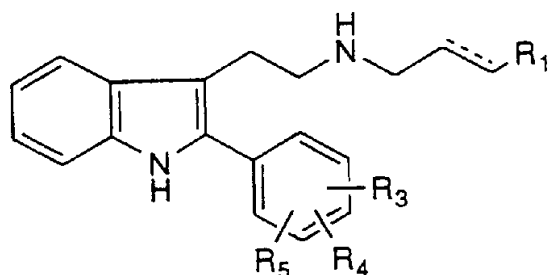
其中 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 A 是如下表中所指出的：

Age Group	Male	Female
18-24	8	6
25-34	10	8
35-44	9	7
45-54	7	5
55-64	6	4
65-74	5	3

R ₁	R ₃ ,R ₄ ,R ₅	A=(CH ₂) _n
3-苯基三嗪	3,4-OMe	1
5-𪗇噪	3,4-OMe	1
5-苯并咪唑	3,4-OMe	1
4-𪗇噪	3,4-OMe	1
3-吡啶基	3,5-Me	5
4-吡啶基	3,5-Me	4
2-吡啶基	3,5-Me	4
3-吡啶基	3,5-Me	4
5-噻啶	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
	3,5-Me	4

	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
4-吡啶基	3,5-Me	2
3-吡啶基	3,5-Me	2
2-吡啶基	3,5-Me	2
4-咪唑基	3,5-Me	2
4-吡啶基	3,5-Me	1
2-吡啶基	3,5-Me	1
3-吡啶基	3,5-Me	1
3-吡啶基	3,5-Me	3
4-吡啶基	3,5-Me	3
3-喹啉基	3,5-Me	4
	3,5-Me	4
4-吡啶基	3,5-Me	5
5-吲哚基	3,4-OMe	3
	3,5-Me	4

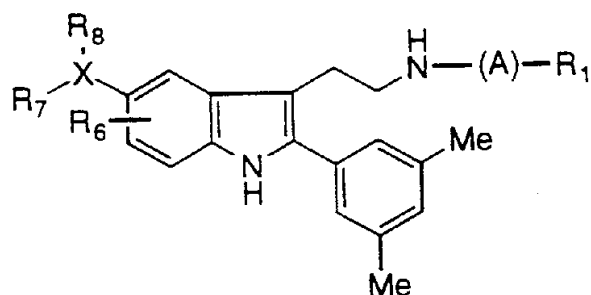
4. 下式所示的按照权利要求 1 的化合物



其中 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 $X - R_7$ 、 R_8 是如下表中所指出的：

X- R_7, R_8	R_1	R_3, R_4, R_5
H	5-苯并咪唑 -N-SO ₂ Me	3,4-OMe
H	5-苯并咪唑	3,4-OMe

5. 下式所示的按照权利要求 1 的化合物

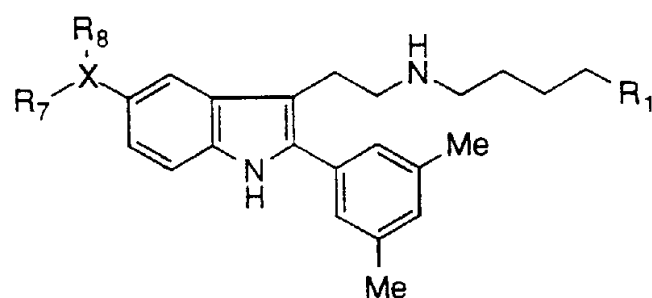


其中 A 、 R_1 、 R_6 和 $X - R_7$ 、 R_8 是如下表中所指出的：

X- R_7, R_8	$A = (CH_2)_n$	R_1
*	4	4-吡啶基
Br	**	4-吡啶基
-NH ₂	4	4-吡啶基
-NH-CO-CH ₃	4	4-吡啶基
-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	4-吡啶基
-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	3-吡啶基

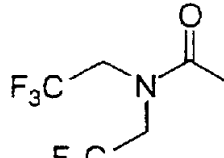
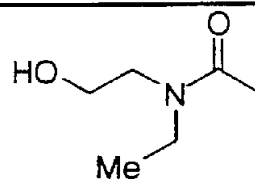
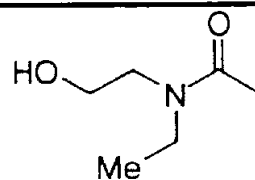
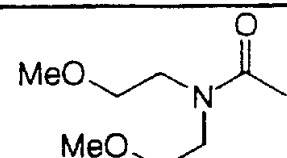
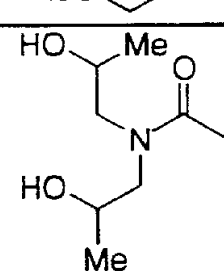
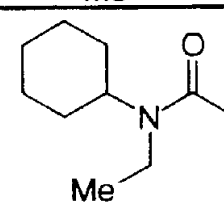
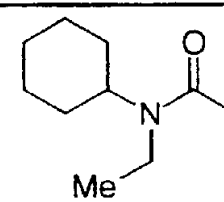
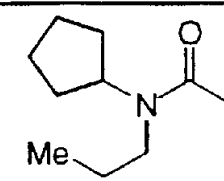
10
$$(**) - R_6 = Br$$

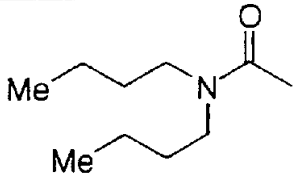
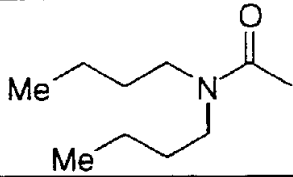
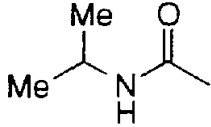
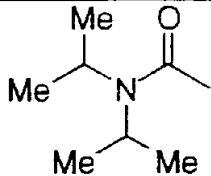
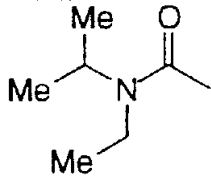
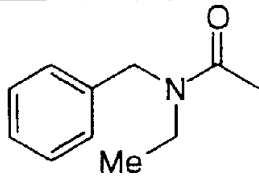
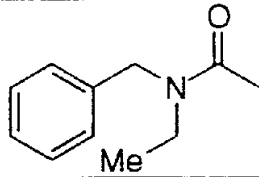
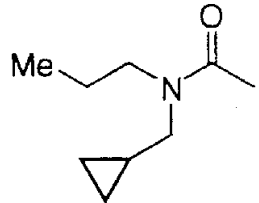
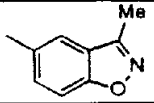
6. 下式所示的按照权利要求 1 的化合物

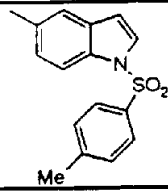
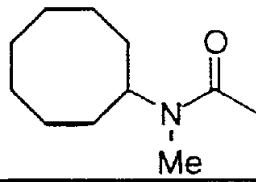


其中 R_1 、 R_7 和 R_8 是如下表中所指出的：

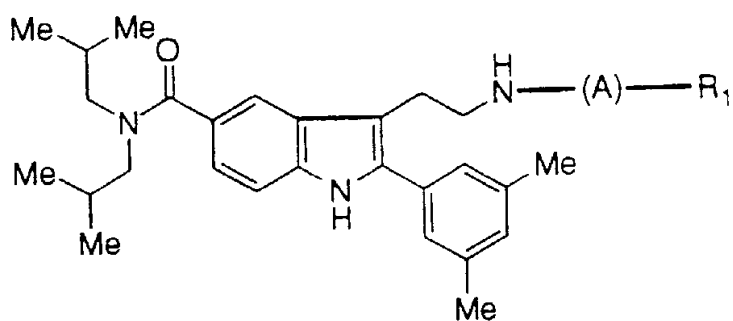
X- R_7, R_8	R_6	R_1
	H	4-吡啶基
	H	3-吡啶基
	H	3-吡啶基
	H	4-吡啶基
	H	3-吡啶基

	H	4-吡啶基
	H	3-吡啶基
	H	4-吡啶基
	H	3-吡啶基
	H	3-吡啶基
	H	3-吡啶基
	H	4-吡啶基
	H	4-吡啶基

	H	3-吡啶基
	H	4-吡啶基
	H	3-吡啶基
	H	4-吡啶基
	H	3-吡啶基
	H	3-吡啶基
	H	4-吡啶基
	H	3-吡啶基
-CON(Et) ₂	H	
-COOMe	6-Cl	4-吡啶基
-CON(iBu) ₂	6-Cl	4-吡啶基

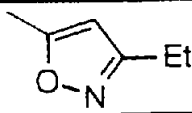
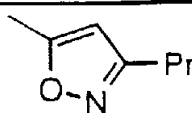
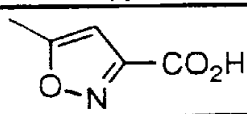
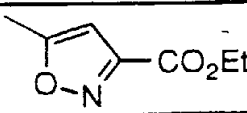
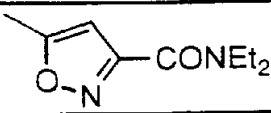
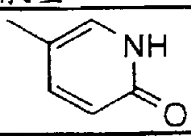
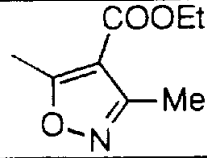
-CON(Et) ₂	H	
-CON(CH ₂ CH ₂ CN)-cyclohexyl	H	4-吡啶基
	H	4-吡啶基
-COOMe	4-Cl	4-吡啶基
-CON(iBu) ₂	4-Cl	4-吡啶基
-CON(Et) ₂	6-Cl	4-吡啶基

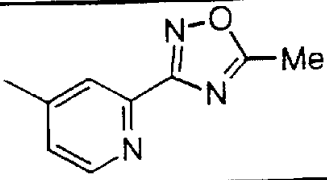
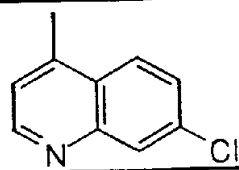
7. 下式所示的按照权利要求 1 的化合物



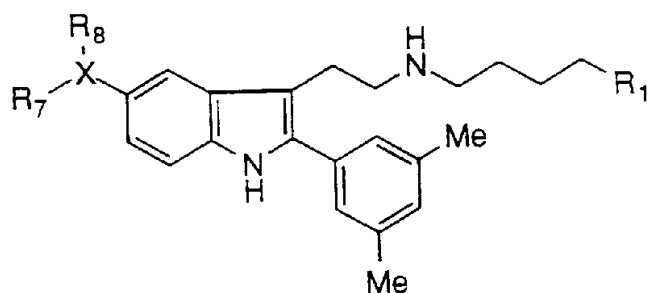
其中 R₁ 和 A 是如下表中所指出的:

A = (CH ₂) _n	R ₁
4	4-吡啶基
4	3-吡啶基
4	6-氨基-3-吡啶基
4	6-氨基-3-吡啶基

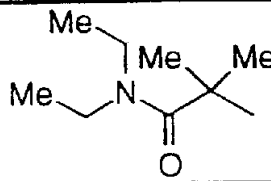
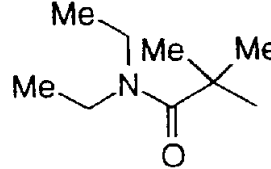
4	6-甲氧基-3-吡啶基
4	
4	
4	
4	
4	
4	2-氟基-4-吡啶基
4	
4	
4	2-(CH2NH-Boc)-4-吡啶基
4	2-(CH2NH2)-4-吡啶基
4	6-(SMe)-3-吡啶基
4	5-羧乙氧基-3-吡啶基
4	6-(NHCOOEt)-3-吡啶基
4	2,3,5,6-四氟-4-吡啶基
3	3-吡啶基
4	6-[NHS(O)2CF3]-3-吡啶基

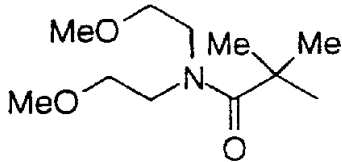
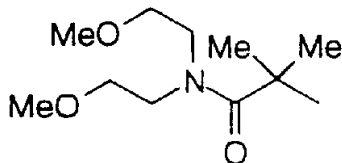
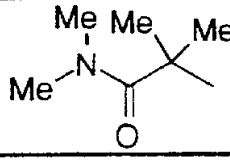
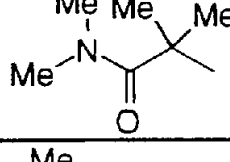
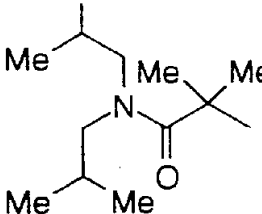
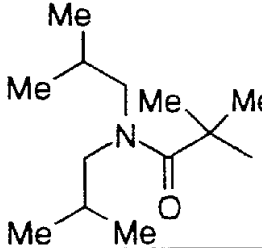
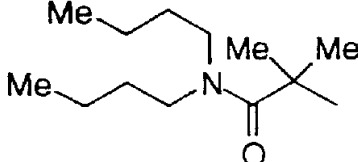
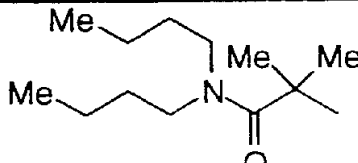
4	6-[NHS(O) ₂ CH ₃]-3-吡啶基
4	5- 氟基-3-吡啶基
4	
4	3,5- 二氯 -4-吡啶基
4	

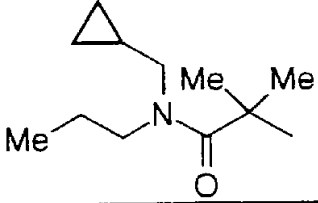
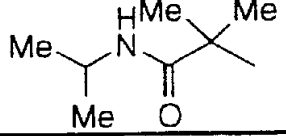
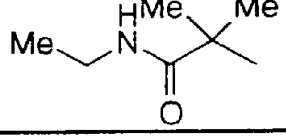
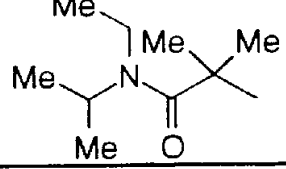
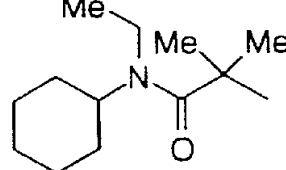
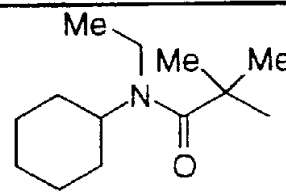
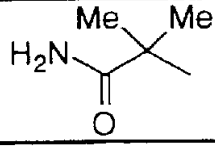
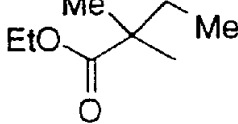
8. 下式所示的按照权利要求 1 的化合物



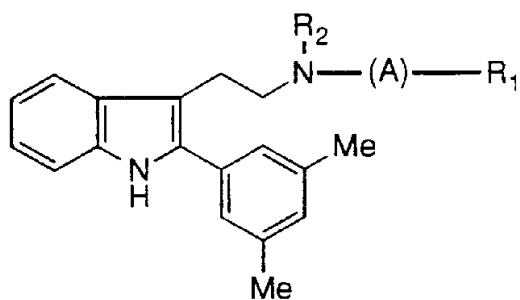
其中 R₁ 和 X - R₇, R₈ 是如下表中所指出的:

X-R ₇ ,R ₈	R ₁
	4-吡啶基
	3-吡啶基

	3-吡啶基
	4-吡啶基
	4-吡啶基
	3-吡啶基
	4-吡啶基
	3-吡啶基
	4-吡啶基
	3-吡啶基

	3-吡啶基
	3-吡啶基
	3-吡啶基
	3-吡啶基
	3-吡啶基
	4-吡啶基
	3-吡啶基
	4-吡啶基

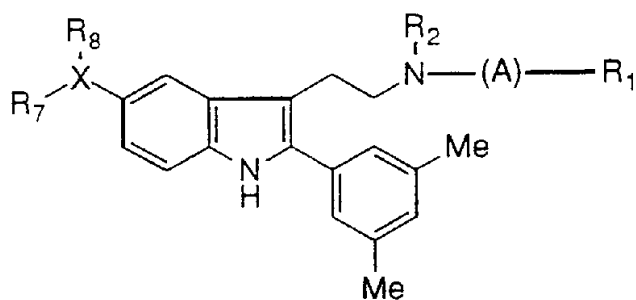
9. 下式所示的按照权利要求 1 的化合物



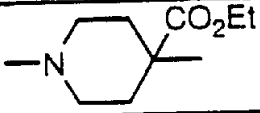
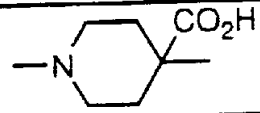
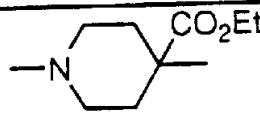
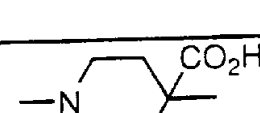
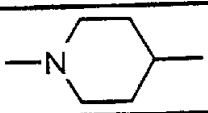
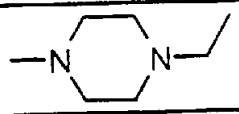
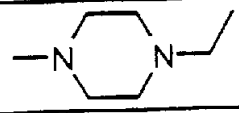
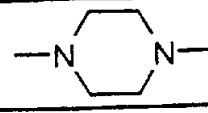
其中 R_1 、 R_2 和 A 是如下表中所指出的：

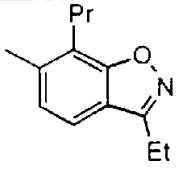
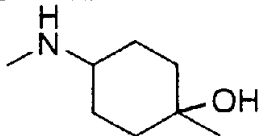
(A)	R_2	R_1
$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_4-$ (苯基-4-OMe)	4-吡啶基
$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_4-$ (苯基-4-OH)	4-吡啶基
$-\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	-H	4-吡啶基
	-H	3-吡啶基
	-H	3-吡啶基
	-H	3-吡啶基

10. 下式所示的按照权利要求 1 的化合物



其中 A、 R_1 、 R_2 和 X- R_7 、 R_8 是如下表中所指出的：

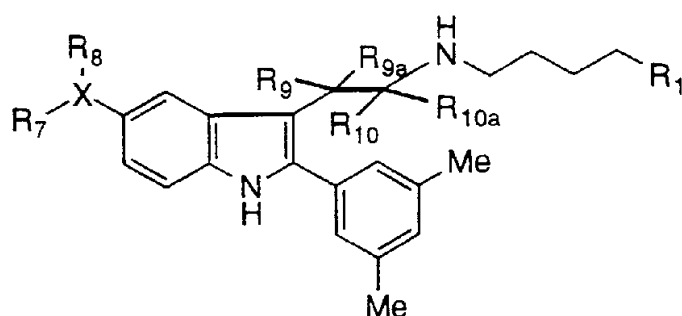
	-N(R ₂)-(A)-	XR ₇ ,R ₈	R ₁
5		-NH-CO-N(Et) ₂	3-吡啶基
		-NH-CO-N(Et) ₂	3-吡啶基
10		-NH-CO-(4-吗啉)	3-吡啶基
		-NH-CO-(4-吗啉)	3-吡啶基
15		-NH-CO-N(Et) ₂	3-吡啶基
		-H	3-吡啶基
		-H	4-吡啶基
20		-H	4-吡啶基

-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	-COOEt	
	C(O)N-(iBu) ₂	4-吡啶基
-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基
-NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基
-NH-CH(Me)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	4-吡啶基
(顺) -NHCH ₂ CH=CH-	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基
(反式) -NHCH ₂ CH=CH-	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基
-NHCH ₂ CH ₂ CH(Me)-	C(O)N-(iBu) ₂	4-吡啶基
-NHCH ₂ CH ₂ CH(Me)-	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基
-NHCH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基
-N(Et)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ -C(O)N-(iBu) ₂	4-吡啶基
-NHCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基
-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CH(CH ₃)-	C(O)N-(iBu) ₂	4-吡啶基
-NHCH ₂ CH ₂ -CH(CH ₃)CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基

-NHCH(CH ₃)CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基
-N(Me)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(O)N-(Et) ₂	4-吡啶基
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ -CH(OH)-	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基
-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH-CH(OH)-	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -	C(Me) ₂ -C(O)N-(Et) ₂	3-吡啶基
-NHCH ₂ CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基
-NHCH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ -C(O)N-(Et) ₂	3-吡啶基
-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH-CH(OH)-	C(O)N-(iBu) ₂	4-吡啶基
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ -CH(OH)-	C(O)N-(iBu) ₂	4-吡啶基
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	4-吡啶基
-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH-CH(OH)-	C(Me) ₂ -C(O)N-(Et) ₂	4-吡啶基
-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ -CH ₂ -	C(Me) ₂ -C(O)N-(Et) ₂	4-吡啶基
-NHCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	4-吡啶基

-NHCH ₂ - CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-吡啶基
-NHCH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	4-吡啶基
-NHCH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-吡啶基

11. 下式所示的按照权利要求 1 的化合物

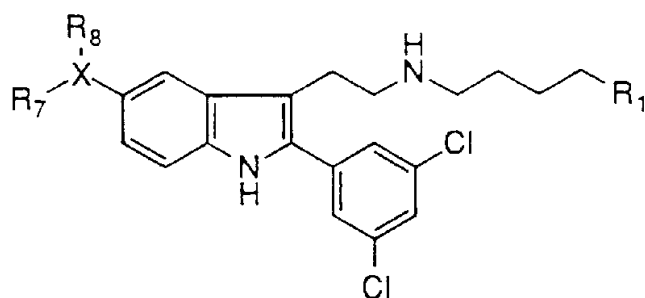


其中 R₁、XR₇、R₈、R₉、R_{9a}、R₁₀ 和 R_{10a} 是如下表中所指出的:

	XR ₇ , R ₈	-(CH ₂) _n -	R ₁
	-NHC(O)Ph	4	4-吡啶基
		4	4-吡啶基
		4	4-吡啶基

		4	3-吡啶基
		4	4-吡啶基
		4	4-吡啶基
		4	4-吡啶基
		4	3-吡啶基
		2	3-吡啶基

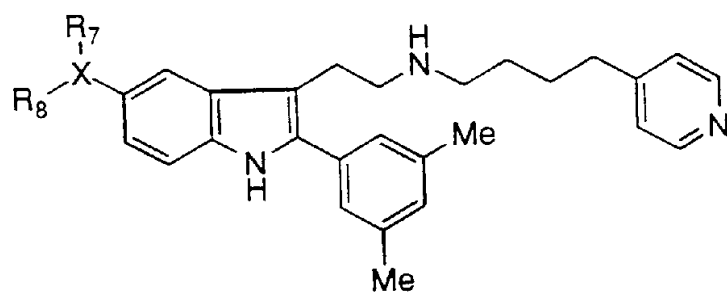
12. 下式所示的按照权利要求 1 的化合物



其中 R_1 和 XR_7 , R_8 是如下表中所指出的:

XR_7, R_8	R_1
	3-吡啶基
-COOEt	3-吡啶基
-CON(iBu) ₂	3-吡啶基
-CON(nBu) ₂	3-吡啶基
-CON(Et) ₂	
-CON(Et) ₂	3-吡啶基

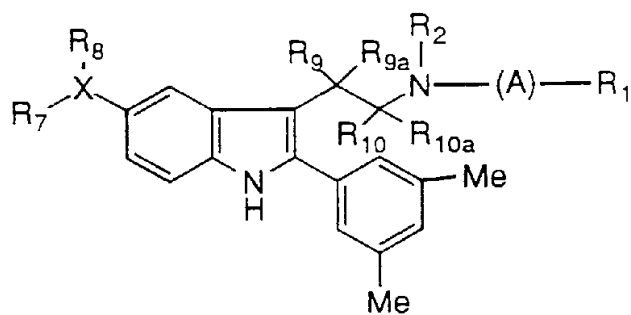
13. 下式所示的按照权利要求 1 的化合物



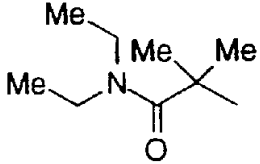
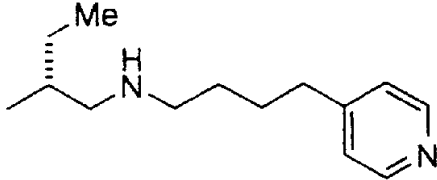
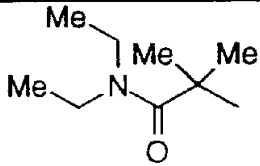
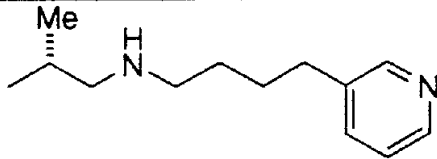
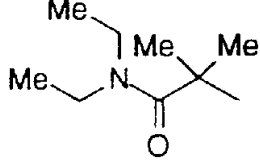
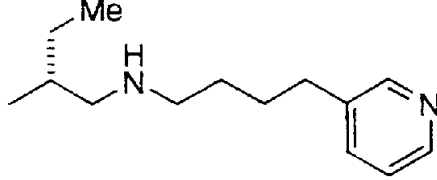
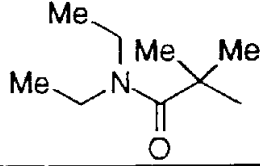
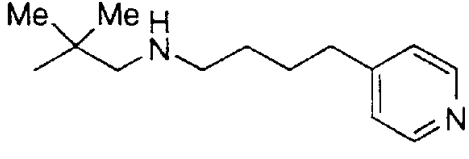
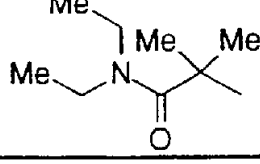
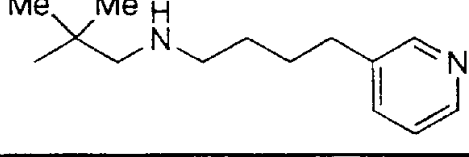
其中 XR₇, R₈ 是如下表中所指出的:

XR ₇ ,R ₈

14. 下式所示的按照权利要求 1 的化合物

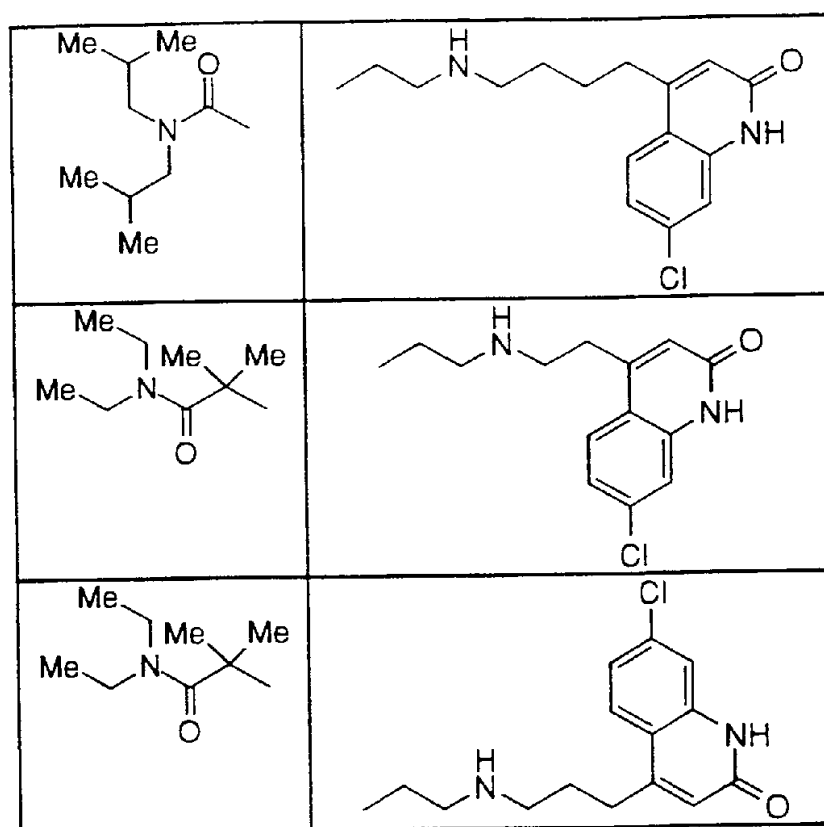


其中 A、 R_1 、 R_2 、 XR_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{9a} 、 R_{10} 和 R_{10a} 是如下表中所指出的：

X-R7,R8	$ \begin{array}{c} R_9 \quad R_{9a} \quad R_2 \\ \diagdown \quad \quad / \\ \text{C} \quad \text{N} \text{---} (A) \text{---} R_1 \\ / \quad \diagup \\ R_{10} \quad R_{10a} \end{array} $
	
	
	
	
	

CC(C)(C)C(C)C

<chem>CC(C)(C)C(C)C(=O)N(C)CC</chem>	<chem>CC(C)[C@H](C)NCCc1cccnc1</chem>
<chem>CC(C)(C)C(C)C(=O)N(C)CC</chem>	<chem>CC(C)[C@@H](C)NCCCCc1cccnc1</chem>
<chem>CC(C)(C)C(C)C(=O)N(C)CC</chem>	<chem>CC(C)[C@H](C)NCCCCc1ccncc1</chem>
<chem>CC(C)(C)C(C)C(=O)N(C)CC</chem>	<chem>CCCNCC(C)(F)Fc1cccnc1</chem>
<chem>CC(C)(C)C(C)C(=O)N(C)CC</chem>	<chem>CCCNCC(C)(F)Fc1ccncc1</chem>
<chem>CC(C)(C)C(C)C(=O)N(C)CC</chem>	<chem>CC(C)[C@H](C)NCC(C)(F)Fc1cccnc1</chem>
<chem>CC(C)(C)C(C)C(=O)N(C)CC</chem>	<chem>CC(C)[C@@H](C)NCC(C)(F)Fc1ccncc1</chem>
<chem>CC(C)(C)C(C)C(=O)N(C)CC</chem>	<chem>CCCNCCCCc1cccnc1</chem>
<chem>CC(C)(C)C(C)C(=O)N(C)CC</chem>	<chem>CC(C)[C@H](C)NCCCCc1cccnc1</chem>



15. 如权利要求 1 中所定义的化合物, 该化合物是:

a) 1 - [2 - [2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基氨基] - 3 - (吡啶 - 4 - 基氧) 丙 - 2 - 醇;

b) [2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 5 - 甲磺酰基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基] - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基) 胺; 和

c) 3 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - (5 - 吡啶 - 4 - 基 - 戊基氨基) 乙基] - 1H - 吡啶 - 5 - 基] - 1, 1 - 二甲基脲。

16. 一种药物组合物, 该组合物包含有效量的如权利要求 1 所定义的化合物和药物上可接受的载体。

17. 在需要受治疗者中拮抗促性腺激素释放激素的方法, 包括对所述受治疗者给药对患有由促性腺激素释放激素引起的失调的受治疗者有效量的权利要求 1 所定义化合物。

18. 按照权利要求 17 的方法, 其中, 促性腺激素释放激素引起的失调是一种与性激素有关的病症。

19. 按照权利要求 17 的方法, 其中, 促性腺激素释放激素引起的失调是一种性激素依赖型癌症、良性前列腺肥大或子宫肌瘤。

20. 按照权利要求 19 的方法, 其中, 性激素依赖型癌症选自由下

列组成的一组：前列腺癌、子宫癌、乳腺癌、和垂体促性腺腺瘤。

21. 按照权利要求 18 的方法，其中，性激素依赖型病症选自由下列组成的一组：子宫内膜异位、多囊卵巢疾病、子宫肌瘤和早熟青春期。

5 22. 在需要受治疗者中防止妊娠的方法，包括给药一有效量的权利要求 1 所定义化合物。

23. 在需要受治疗者中治疗红斑狼疮的方法，包括对所述受治疗者给药一有效量的权利要求 1 所定义的化合物。

24. 在需要受治疗者中治疗刺激性肠综合征的方法，包括对所述受治疗者给药一有效量的权利要求 1 所定义的化合物。

10 25. 在需要受治疗者中治疗经前期综合征的方法，包括对所述受治疗者给药一有效量的权利要求 1 所定义的化合物。

26. 在需要受治疗者中治疗多毛症的方法，包括对所述受治疗者给药一有效量的权利要求 1 所定义的化合物。

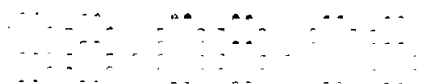
15 27. 在需要受治疗者中治疗身材矮小或生长激素缺乏的方法，包括对所述受治疗者给药一有效量的、能刺激生长激素的内源产生或释放的化合物和一有效量的权利要求 1 所定义的化合物。

28. 在需要受治疗者中治疗睡眠窒息等睡眠失调的方法，包括对所述受治疗者给药一有效量的权利要求 1 所定义的化合物。

20 29. 一种医药组合物，包含一种惰性载体和一有效量的一种能刺激生长激素的内源产生或释放的化合物，并与权利要求 1 所定义化合物组合。

30. 一种医药组合物，该组合物是通过将权利要求 1 的化合物与其医药上可接受的载体混合而制得的。

25 31. 一种医药组合物制造工艺，包括将权利要求 1 的化合物与医药上可接受的载体混合。



说明书

促性腺激素释放激素拮抗药

发明背景

- 5 促性腺激素释放激素 (GnRH)、也称为黄体化激素释放激素 (LHRH)，是一种十肽，在人类生殖中发挥关键作用。这种激素是从丘脑下部 (下丘脑) 释放的，作用于垂体腺，以刺激黄体化激素 (LH) 和卵泡刺激激素 (FSH) 的生物合成与分泌。从垂体腺释放的 LH 主要负责调节两性中性腺甾类化合物产生，而 FSH 则调节雄性中的精子发
- 10 生和雌性中的卵泡发育。 GnRH 激动剂和拮抗剂已证明能有效地治疗某些需要抑制 LH/FSH 释放的病症。具体地说，基于 GnRH 的疗法已证明能有效地治疗子宫内膜异位、子宫肌瘤、多囊卵巢疾病、早熟青春期和若干种性腺甾类化合物依赖型瘤形成，最显著的是前列腺、乳腺和卵巢的癌症。 GnRH 激动剂和拮抗剂也被用于各种辅助受精技术，而且已
- 15 作为男女双方都适用的一种潜在避孕药加以研究。它们在治疗垂体促性腺腺瘤、睡眠失调如睡眠窒息、刺激性肠综合征、经前期综合征、良性前列腺增生、多毛、作为生长激素缺乏的儿童中生长激素疗法的一种辅助手段、和鼠狼疮模型方面，也已显示了可能的效用。本发明的化合物也可以与双膦酸盐 (双膦酸) 及其它药剂 [例如生长激素促分泌素如
- 20 MK - 0677] 组合，用于治疗 and 预防钙、磷酸盐和骨代谢的紊乱，尤其用于预防 GnRH 拮抗剂治疗期间的骨损，还可以与雌激素、孕酮 (普罗格斯通)、抗雌激素、抗孕激素和/或雄激素类组合，用于预防或治疗 GnRH 拮抗剂治疗期间的骨损或性腺机能减退症状如热闪 (hot flashes)。
- 25 此外，本发明的化合物可以与下列药剂共给药： 5α - 还原酶 2 抑制剂，例如非那司提 (finasteride) 或 epristeride； 5α - 还原酶 1 抑制剂，例如 4, 7 β - 二甲基 - 4 - 氮杂 - 5α - 胆甾烷 - 3 - 酮， 3 - 氧代 - 4 - 氮杂 - 4, 7 β - 二甲基 - 16 β - (4 - 氯苯氧基) - 5α - 雄甾烷，和 3 - 氧代 - 4 - 氮杂 - 4, 7 β - 二甲基 - 16 β - (苯氧基) - 5α - 雄甾烷，如 WO 93/23420 和 WO 95/11254 中所公开的； 5α - 还原酶 1 和
- 30 5α - 还原酶 2 的双抑制剂，例如 3 - 氧代 - 4 - 氮杂 - 17 β - (2, 5 - 三氟甲基苯基氨基甲酰) - 5α - 雄甾烷，如 WO 95/07927 中所公开

的；抗雄激素，如氟他胺、casodex 和色普龙，和 α -1 阻滞剂，如哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪、tamsulosin 和阿夫唑嗪。

进而，本发明的化合物还可以与生长激素、生长激素释放激素或生长激素促分泌素组合使用，以延缓生长激素缺乏的儿童的青春期，这将使他们在松果体融合和青春期中生长停止之前能继续获得高度。

当前的 GnRH 拮抗药是类 GnRH 的十肽，它们一般是经静脉内或经皮下给药的，很可能是由于其经口活性微不足道。这些十肽通常在 1 位、2 位、3 位、6 位和 10 位上有氨基酸取代。

非肽 GnRH 拮抗药给予可能的经口给药优势。非肽 GnRH 拮抗药详见欧洲专利申请 0 219 292 和 De, B. 等人, J. Med. Chem., 32, 2036 - 2038 (1989), 以及全部属于 Takeda 化学工业公司的 WO 95/28405、WO 95/29900 和 EP 0679642。

技术上已知的有取代吲哚包括下列专利和专利申请中所述的那些。美国专利 No. 5, 030, 640 公开了 α -杂环乙醇氨基烷基吲哚，这些是强 β -拮抗药。美国专利 No. 4, 544, 663 公开了吲哚胺衍生物，这些是经证实可作为雄性抗生育剂使用的。WO 90/05721 公开了 α -氨基吲哚-3-乙酸，可用作抗糖尿病剂、抗肥胖剂和抗动脉粥样硬化剂。法国专利 2, 181, 559 公开了有镇静活性、精神抑制活性、止痛活性、低血压活性、抗血清素活性和抗肾上腺素活性的吲哚衍生物。比利时专利 879381 公开了 3-烷基-1H-吲哚-5-硫代酰胺和羧酰胺衍生物，可作为用来治疗高血压、雷诺病和偏头痛的心血管药剂。

发明概要

本发明涉及属于 GnRH 的非肽拮抗药、可用来治疗男人和女人中各种各样与性激素有关的病症的化合物，其制备方法，和含有所述化合物、供哺乳动物使用的方法和医药组合物。

因其作为 GnRH 激素的拮抗药的活性，本发明的化合物可用来治疗男人和女人中各种各样与性激素有关的病症。这些病症包括子宫内膜异位、子宫肌瘤、多囊卵巢疾病、多毛症、早熟青春期、性腺甾类化合物依赖型瘤形成，例如前列腺、乳腺和卵巢的癌症、促性腺垂体腺瘤、睡眠窒息、刺激性肠综合征、经前期综合征、和良性前列腺增生。它们也可用来作为治疗生长激素缺乏和身材矮小的辅助手段，和用于治疗全身性红斑狼疮。进而，本发明的化合物可用于体外受精和用作避孕药。这

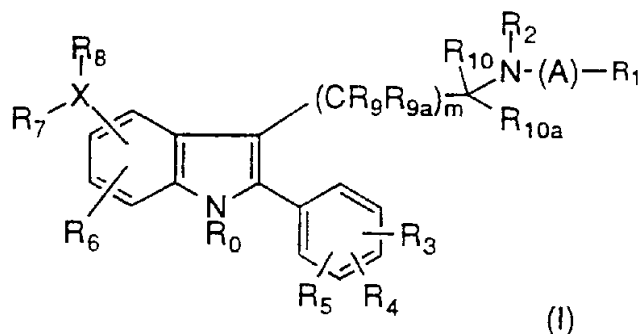
类化合物也可以与雄激素、雌激素、孕酮、抗雌激素和抗孕激素组合，用于治疗子宫内膜异位、纤维瘤、以及用于避孕。它们也可以与睾酮或其它雄激素或抗孕激素组合用于男人作为避孕药。这类化合物也可以与血管紧张肽转化酶抑制剂如依那普利或卡托普利、血管紧张肽 II 受体拮抗剂如 Losartan 或肾素抑制剂组合，用于治疗子宫肌瘤。此外，本发明的化合物也可以与双膦酸盐（双膦酸）及其它药剂组合，用于治疗 and 预防钙、磷酸盐与骨代谢紊乱，尤其用于预防 GnRH 拮抗剂疗法期间的骨损，和与雌激素、孕酮和/或雄激素组合，用于预防或治疗 GnRH 拮抗剂疗法期间的骨损或性腺机能减退症状如热闪（hot flashes）。

此外，本发明的化合物还可以与下列药剂共给药：5 α - 还原酶 2 抑制剂，例如非那司提或 epristeride；5 α - 还原酶 1 抑制剂，例如 4, 7 β - 二甲基 - 4 - 氮杂 - 5 α - 胆甾烷 - 3 - 酮，3 - 氧代 - 4 - 氮杂 - 4, 7 β - 二甲基 - 16 β - (4 - 氯苯氧基) - 5 α - 雄甾烷，和 3 - 氧代 - 4 - 氮杂 - 4, 7 β - 二甲基 - 16 β - (苯氧基) - 5 α - 雄甾烷，如 WO 93/23420 和 WO 95/11254 中所公开的；5 α - 还原酶 1 和 5 α - 还原酶 2 的双抑制剂，例如 3 - 氧代 - 4 - 氮杂 - 17 β - (2, 5 - 三氟甲基苯基 - 氨基甲酰) - 5 α - 雄甾烷，如 WO 95/07927 中所公开的；抗雄激素，例如氟他胺、casodex 和色普龙，和 α - 1 阻滞剂，例如哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪、tamsulosin、和阿夫唑嗪。

进而，本发明的化合物还可以与生长激素、生长激素释放激素或生长激素促分泌素组合，用来延缓生长激素缺乏的儿童的青春期，这将使他们在松果体融合和青春期停止生长之前能继续获得高度。

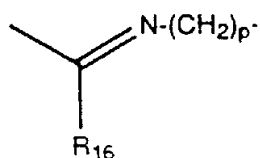
发明的详细描述

本发明涉及如下通式的化合物，或其医药上可接受的加成盐和/或水合物，或其几何或光学异构体或外消旋混合物：



式中

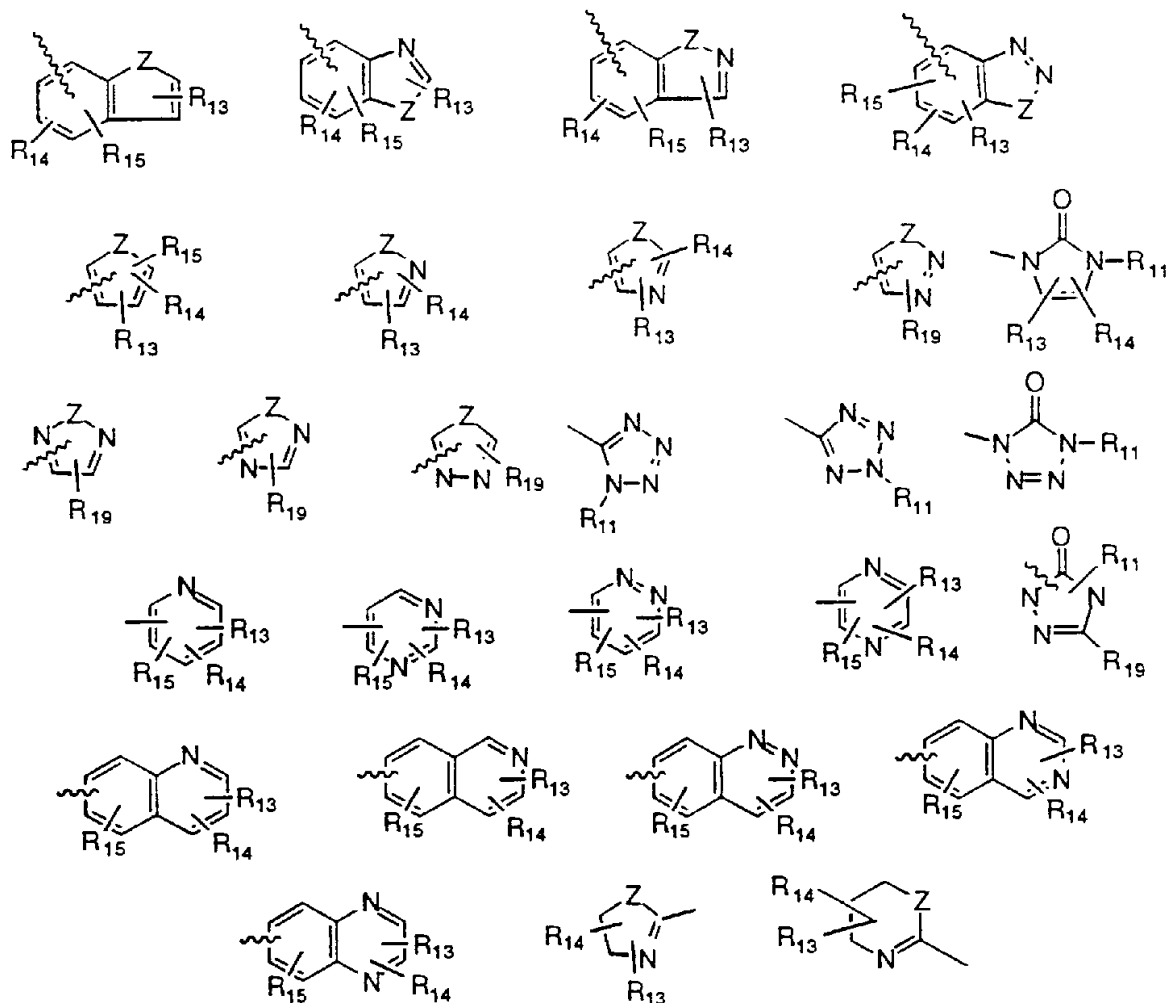
A 是 $C_1 - C_6$ 烷基, 有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, $C_3 - C_7$ 环烷基, 有取代的 $C_3 - C_7$ 环烷基, $C_3 - C_6$ 链烯基, 有取代的 $C_3 - C_6$ 链烯基, $C_3 - C_6$ 链炔基, 有取代的 $C_3 - C_6$ 链炔基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, 或 $C_0 - C_5$ 烷基 - $S(O)_n - C_0 - C_5$ 烷基, $C_0 - C_5$ 烷基 - $O - C_0 - C_5$ 烷基, $C_0 - C_5$ 烷基 - $NR_{18} - C_0 - C_5$ 烷基, 其中 R_{18} 和 $C_0 - C_5$ 烷基可以合在一起而形成一个环,



, 或一个单键;

R_0 是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, 有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, 其中取代基如以下所定义; 芳基, 有取代的芳基, 芳烷基或有取代的芳烷基, 其中取代基如以下对 R_3 、 R_4 和 R_5 所定义的;

R_1 是



R_2 是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, 有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, 芳烷基, 有取代的芳烷基, 芳基, 有取代的芳基, 烷基 - OR_{11} , $C_1 - C_6(NR_{11}R_{12})$, $C_1 - C_6(CONR_{11}R_{12})$ 或 $C(NR_{11}R_{12})NH$;

R_2 和 A 合在一起形成一个 5 ~ 7 个原子的环;

- 5 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, 有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, $C_2 - C_6$ 链烯基, 有取代的 $C_2 - C_6$ 链烯基, CN, 硝基, $C_1 - C_3$ 全氟烷基, $C_1 - C_3$ 全氟烷氧基, 芳基, 有取代的芳基, 芳烷基, 有取代的芳烷基, $R_{11}O(CH_2)_p -$, $R_{11}C(O)O(CH_2)_p -$, $R_{11}OC(O)(CH_2)_p -$, $-(CH_2)_pS(O)_nR_{17}$, $-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{12}$ 或卤素; 其中 R_{17} 是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_3$ 全氟烷基, 芳基或有取代的芳基;
- 10 R_3 和 R_4 合在一起形成一个 3 ~ 7 个碳原子的碳环式环, 或一个含有 1 ~ 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环式环;

- R_6 是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, 有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, 芳基, 有取代的芳基, $C_1 - C_3$ 全氟烷基, CN, NO_2 , 卤素, $R_{11}O(CH_2)_p -$, $NR_{12}C(O)R_{11}$, $NR_{12}C(O)NR_{11}R_{12}$ 或 SO_nR_{11} ;
- 15 R_7 是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, 或有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, 除非 X 是氢或卤素, 否则 R_7 不存在;

- R_8 是氢, $C(O)OR_9$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $NR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{11}$, $NR_{12}C(O)R_{11}$, $NR_{12}C(O)NR_{11}R_{12}$, $NR_{12}S(O)_2R_{11}$, $NR_{12}S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $OC(O)R_{11}$, $OC(O)NR_{11}R_{12}$, OR_{11} , SO_nR_{11} , $S(O)_nNR_{11}R_{12}$, $C_1 - C_6$ 烷基或有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, 除非 X 是氢或卤素, 否则 R_8 不存在; 或
- 20 R_7 和 R_8 合在一起, 形成一个 3 ~ 7 个原子的碳环式环;

- R_9 和 R_{9a} 独立地是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, 有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, 芳基或有取代的芳基, 芳烷基或有取代的芳烷基, 此时 $m \neq 0$; 或
- 25 R_9 和 R_{9a} 合在一起形成一个 3 ~ 7 个原子的碳环式环或 $\begin{smallmatrix} O \\ || \end{smallmatrix}$, 此时 $m \neq 0$;

R_9 和 A 合在一起形成一个含有 3 ~ 7 个碳原子和一个或多个杂原子的杂环式环, 此时 $m \neq 0$; 或

- 30 R_{10} 和 R_{10a} 独立地是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, 有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, 芳基, 有取代的芳基, 芳烷基或有取代的芳烷基; 或

R_{10} 和 R_{10a} 合在一起形成一个 3 ~ 7 个原子的碳环式环, 或 $\begin{smallmatrix} O \\ || \end{smallmatrix}$;

R_9 和 R_{10} 合在一起形成一个 3 ~ 7 个碳原子的碳环式环, 或一个含有一个或多个杂原子的杂环式环, 此时 $m \neq 0$; 或

R_9 和 R_2 合在一起形成一个含有 3 ~ 7 个碳原子和一个或多个杂原子的杂环式环, 此时 $m \neq 0$; 或

5 R_{10} 和 R_2 合在一起形成一个含有 3 ~ 7 个碳原子和一个或多个杂原子的杂环式环;

R_{10} 和 A 合在一起形成一个含有 3 ~ 7 个碳原子和一个或多个杂原子的杂环式环; 或

10 R_{11} 和 R_{12} 独立地是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, 有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, 芳基, 有取代的芳基, 芳烷基, 有取代的芳烷基, 一个 3 ~ 7 个原子的碳环式环, 或一个有取代的、含有 3 ~ 7 个原子的碳环式环;

R_{11} 和 R_{12} 合在一起可以形成一个也可以有取代的 3 ~ 7 个原子的环;

15 R_{13} 是氢, OH, NR_7R_8 , $NR_{11}SO_2$ ($C_1 - C_6$ 烷基), $NR_{11}SO_2$ (有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基), $NR_{11}SO_2$ (芳基), $NR_{11}SO_2$ (有取代的芳基), $NR_{11}SO_2$ ($C_1 - C_3$ 全氟烷基); SO_2NR_{11} ($C_1 - C_6$ 烷基), SO_2NR_{11} (有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基), SO_2NR_{11} (芳基), SO_2NR_{11} (有取代的芳基), SO_2NR_{11} ($C_1 - C_3$ 全氟烷基); SO_2NR_{11} ($C(O) - C_1 - C_6$ 烷基); SO_2NR_{11} ($C(O) -$ 有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基); SO_2NR_{11} ($C(O) -$ 芳基); SO_2NR_{11} ($C(O) -$ 有取代的芳基);

20 $S(O)_n$ ($C_1 - C_6$ 烷基); $S(O)_n$ (有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基), $S(O)_n$ (芳基), $S(O)_n$ (有取代的芳基), $C_1 - C_3$ 全氟烷基, $C_1 - C_3$ 全氟烷氧基, $C_1 - C_6$ 烷氧基, 有取代的 $C_1 - C_6$ 烷氧基, COOH, 卤素, NO_2 或 CN;

25 R_{14} 和 R_{15} 独立地是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, 有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, $C_2 - C_6$ 链烯基, 有取代的 $C_2 - C_6$ 链烯基, CN, 硝基, $C_1 - C_3$ 全氟烷基, $C_1 - C_3$ 全氟烷氧基, 芳基, 有取代的芳基, 芳烷基, 有取代的芳烷基, $R_{11}O(CH_2)_p -$, $R_{11}C(O)O(CH_2)_p -$, $R_{11}OC(O)(CH_2)_p -$, $-(CH_2)_pS(O)_nR_{17}$, $-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{12}$ 或卤素; 其中 R_{17} 是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, $C_1 - C_3$ 全氟烷基, 芳基, 或有取代的芳基;

R_{16} 是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, 有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, 或 N ($R_{11}R_{12}$);

R_{18} 是氢, $C_1 - C_6$ 烷基, 有取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, $C(O)OR_9$,

$C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)R_{11}$, $S(O)_nR_{11}$;

R_{19} 是 R_{13} 或 R_{14} 的定义;

X 是氢, 卤素, N , O , $S(O)_n$, $C(O)$, $(CR_{11}R_{12})_p$; $C_2 - C_6$ 链烯基, 有取代的 $C_2 - C_6$ 链烯基, $C_2 - C_6$ 链炔基, 或有取代的 $C_2 - C_6$ 链炔基; 当 X 是氢或卤素时, R_7 和 R_8 不存在; 当 X 是 O 、 $S(O)_n$ 、 $C(O)$ 或 $CR_{11}R_{12}$ 时, 只有 R_7 和 R_8 才是可能的;

Z 是 O 、 S 或 NR_{11} ;

m 是 $0 \sim 3$;

n 是 $0 \sim 2$;

10 p 是 $0 \sim 4$; 且

烷基、链烯基或链炔基取代基选自 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_3 - C_7$ 环烷基、芳基、有取代的芳基、芳烷基、有取代的芳烷基、羟基、氧代基、氰基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、氟、 $C(O)OR_{11}$ 、芳基 $C_1 - C_3$ 烷氧基、有取代的芳基 $C_1 - C_3$ 烷氧基、而芳基取代基如对 R_3 、 R_4 和 R_5 所定义的。

15 除非另有说明或指出, 否则下列定义将适用于本说明书全文和权利要求书全文。

当任何一个变量(如芳基、杂环、 R_1 等)在任何成分中或式 I 中出现不止一次时, 它每次出现时的定义都独立于它在另一次出现时的定义。此外, 取代基和/或变量的组合也只有当这样的组合能导致稳定化合物时才是允许的。

20 “烷基”这一术语旨在包括枝链的和直链的, 有所规定碳原子数的饱和脂族烃基, 例如甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、及其异构体, 如异丙基 ($i-Pr$)、异丁基 ($i-Bu$)、仲丁基 ($s-Bu$)、叔丁基 ($t-Bu$)、异戊烷、异己烷等。

“芳基”这一术语包括苯基和萘基。较好的是, 芳基是苯基。

“卤素”或“卤”这一术语旨在包括氟、氯、溴和碘。

本文中使用的“组合物”这一术语, 旨在涵盖一种以规定数量包含规定组分的产品, 以及从规定组分以规定数量的组合直接或间接产生的任何一种产品。

30 意图在于, 连接的基团 A 可以键合到杂芳族基团 R_1 的任何一个可供利用的碳或杂原子上, 其中包括苯并稠合的杂环式基团的两种环, 同

样, R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 也可以键合到杂芳族基团 R_1 的任何一个可供利用的碳原子上。

此外, 本门技术的熟练人员众所周知的是, 上述很多杂环式基团能以不止一种互变异构形式存在。意图在于, 所有这样的互变异构体都包
5 括在本发明的范围内。

还包括本发明化合物的光学异构形式, 即对映体或非对映体的混合物, 如外消旋体, 以及个体的对映体或非对映体。这些个体的对映体通常按照它们所产生的旋光作用, 以 (+) 和 (-)、(L) 和 (D)、
10 (l) 和 (d) 或其组合等符号予以命名。这些异构体也可以按照其绝对空间构型, 以分别代表左旋和右旋的 (S) 和 (R) 予以命名。

这些个体光学异构体可以利用普通拆析程序来制备, 例如, 用一种适用旋光酸处理, 分离非对映体, 然后回收所希望的异构体。此外, 这些个体光学异构体还可以用不对称合成来制备。

此外, 一个给定的化学式或名称将涵盖其医药上可接受的加成盐及其溶剂合物, 例如水合物。
15

本发明化合物, 虽然本身就有效, 但为了稳定性、结晶方便、提高溶解度及其它所希望性能之目的, 可以以其医药上可接受的加成盐形式配制和给药。

本发明化合物可以以医药上可接受的盐形式给药。“医药上可接受的盐”这一术语旨在包括一切可接受的盐。酸盐的实例是盐酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐等, 这些可作为剂型用于改进溶解度或水解特征, 或可用于缓释配方或药物前体配方。因本发明化合物的特定官能度而异, 本发明化合物的医药上可接受的盐包括从钠、钾、铝、
25 钙、锂、镁、锌等阳离子生成的盐, 和从氨、乙二胺、N-甲基谷酰胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、二乙胺、哌嗪、三(羟甲基)氨基甲烷和氢氧化四甲铵等碱生成的盐。这些盐可以用标准程序制备, 例如, 使一种游离酸与一种适用有机或无机碱反应, 或替而代之的是,
30 使一种游离碱与一种适用有机或无机酸反应。

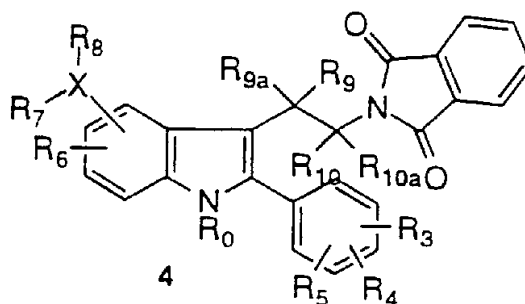
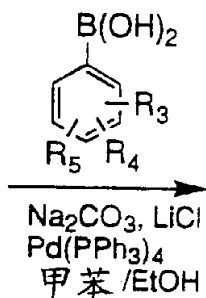
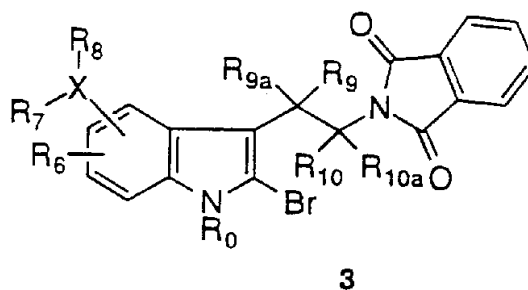
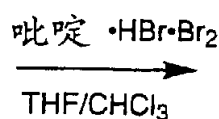
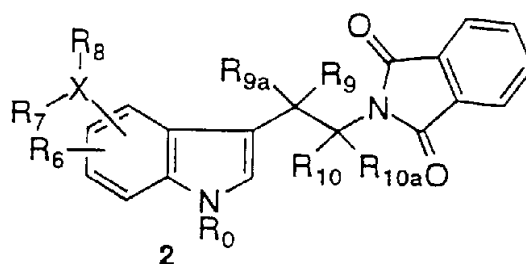
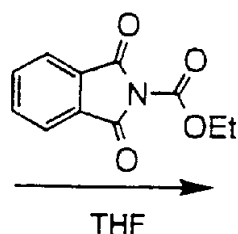
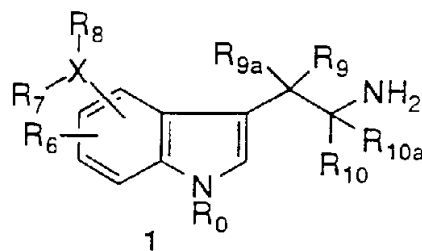
此外, 在有一种酸基 (-COOH) 或醇基存在的情况下, 可以采用医药上可接受的酯, 例如甲酯、乙酯、丁酯、乙酸酯、马来酸酯、新

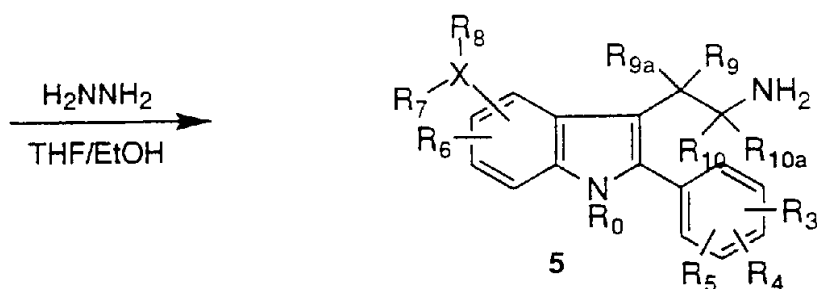
戊酰氧甲酯等，以及技术上已知可用于改进溶解度或水解特征因而能用作缓释配方或药物前体配方的那些酯。

本发明的化合物，除了图 I 中显示了其立体化学的那些中心外，还可以有其立体手性中心，因而可以作为外消旋体、外消旋混合物以及作为个体对映体或非对映体存在，所有这样的异构形式及其混合物全都包括在本发明之内。进而，本发明化合物的一些结晶形式可能以多种形态存在，这样的结晶形态也打算包括在本发明之内。此外，本发明的一些化合物可以与水或常用有机溶剂形成溶剂合物。这样的溶剂合物涵盖在本发明的范围之内。

本发明的化合物是按下列反应方案制备的。所有取代基均如以上所定义，除非另有指出。

方案 A

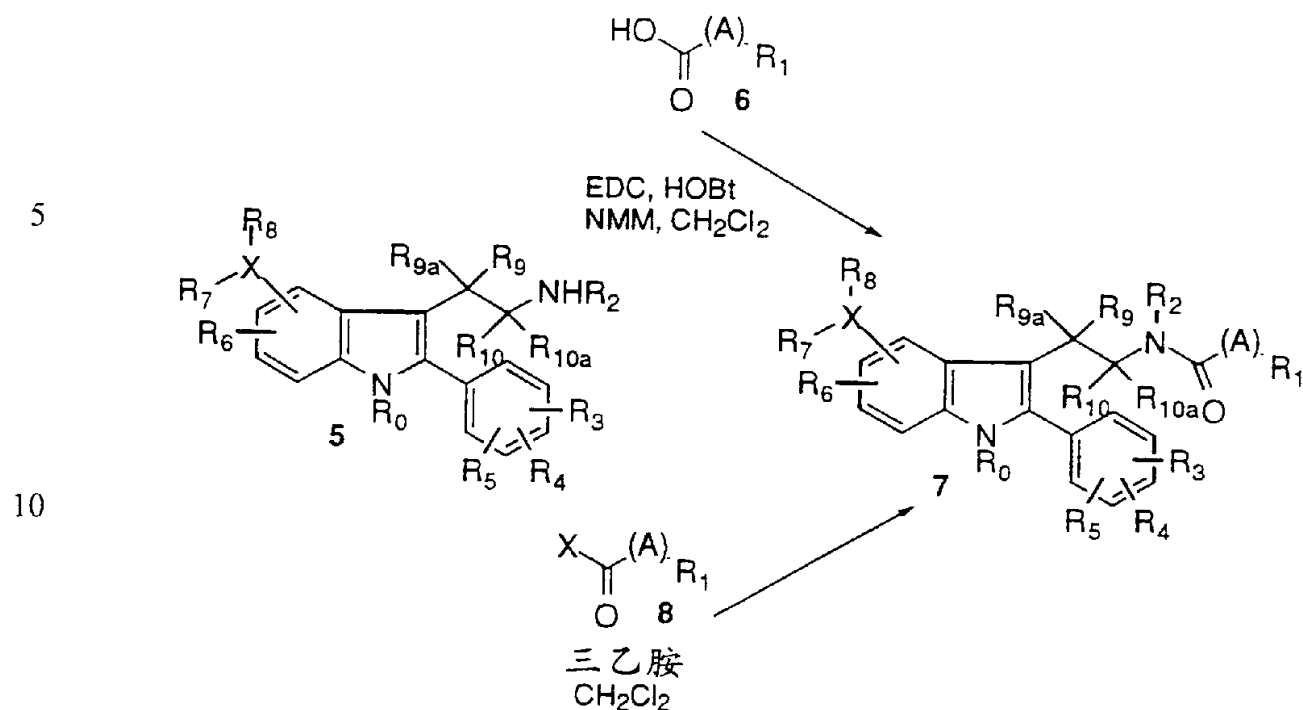




反应方案 A

如反应方案 A 所示，色胺（1）在一种惰性有机溶剂如四氢呋喃中在 20 ~ 65 °C、较好 65 °C 的温度用 N - 羧基邻苯二甲酰亚胺处理 12 ~ 48 小时，给出对应的 N - 邻苯二甲酰亚胺基色胺衍生物（2）。这种 N - 邻苯二甲酰亚胺基色胺（2）可以进一步改性，即在一种惰性有机溶剂如四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿或其混合物中在 0 ~ 25 °C 用一种溴化剂如吡啶鎓氢溴酸盐全溴化物、吡咯烷酮氢三溴化物等处理 30 分钟 ~ 4 小时的时间，提供 2 - 溴色胺（3）。溴化物（3）在一种惰性溶剂如甲苯、苯、乙醇、丙醇或其混合物中，在钯（0）催化、一种弱碱如碳酸钠水溶液等和一种氯根源如氯化锂的存在下，在 25 ~ 100 °C、较好 80 °C 的温度，与一种芳基硼酸（基本上按以下文献中所述制备：Gronowitz, S.; Hornfeldt, A. -B.; Yang, Y. -H. Chem. Scr. 1986, 26, 311 - 314）反应 1 ~ 6 小时的时间，给出 2 - 芳基色胺衍生物（4）。最后，在一种惰性溶剂如甲醇或乙醇中，在 0 ~ 25 °C 的温度，用胼水溶液对（4）处理 4 ~ 24 小时的时间，就可以除去邻苯二甲酰亚胺基基团而给出色胺（5）。

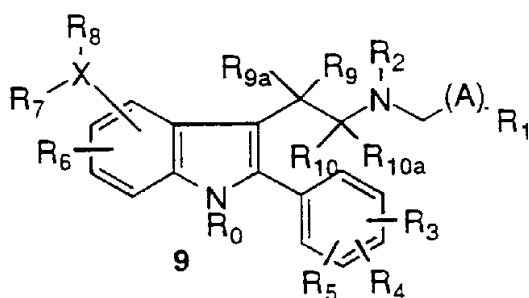
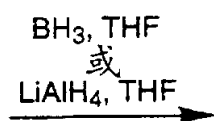
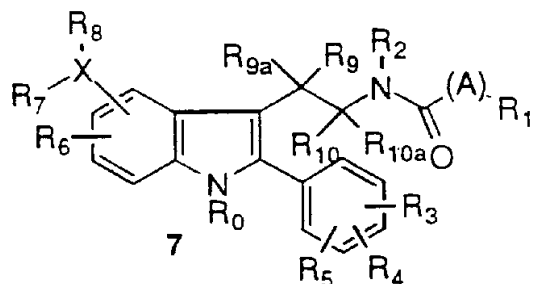
方案 B



反应方案 B

- 15 如反应方案 B 中所示, 利用偶合剂 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDC)、1, 3 - 二环己基碳化二亚胺 (DCC) 等, 有或无 1 - 羟基苯并三唑 (HOBT) 和一种叔胺碱例如 N - 甲基吗啉 (NMM)、三乙胺等, 在一种惰性有机溶剂如二氯甲烷、氯仿、二甲基甲酰胺或其混合物中, 在室温或室温左右, 可以使 2 - 芳基色胺与类型 (6) 的一种羧酸缩合 3 ~ 24 小时的时间, 提供对应的酰胺衍生物 (7)。替而代之的是, 2 - 芳基色胺 (5) 可以在一种惰性有机溶剂如二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、二乙醚等和一种叔胺碱如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等中, 在 0 ~ 25 °C 的温度, 用类型 (8) 的一种活性酯或酰氯处理 30 分钟 ~ 4 小时, 而给出 (7)。
- 20
- 25

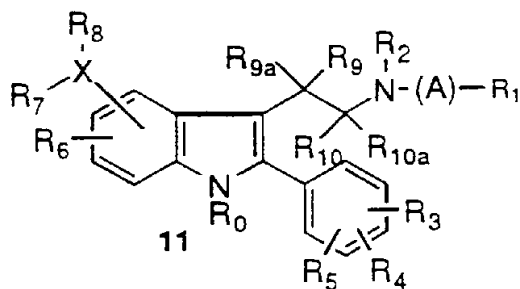
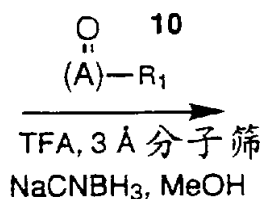
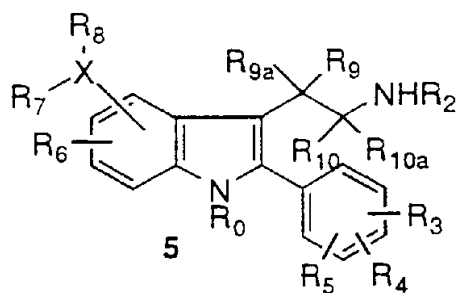
方案 C



反应方案 C

如反应方案 C 中所示, (7) 的酰胺羰基可以通过在一种惰性溶剂如四氢呋喃、二乙醚、1,4-二噁烷等中, 在 25 ~ 100 °C、较好 65 °C, 用硼烷、氢化铝锂或当量氢化物源处理 1 ~ 8 小时的时间进行还原, 给出对应胺化合物 (9)。

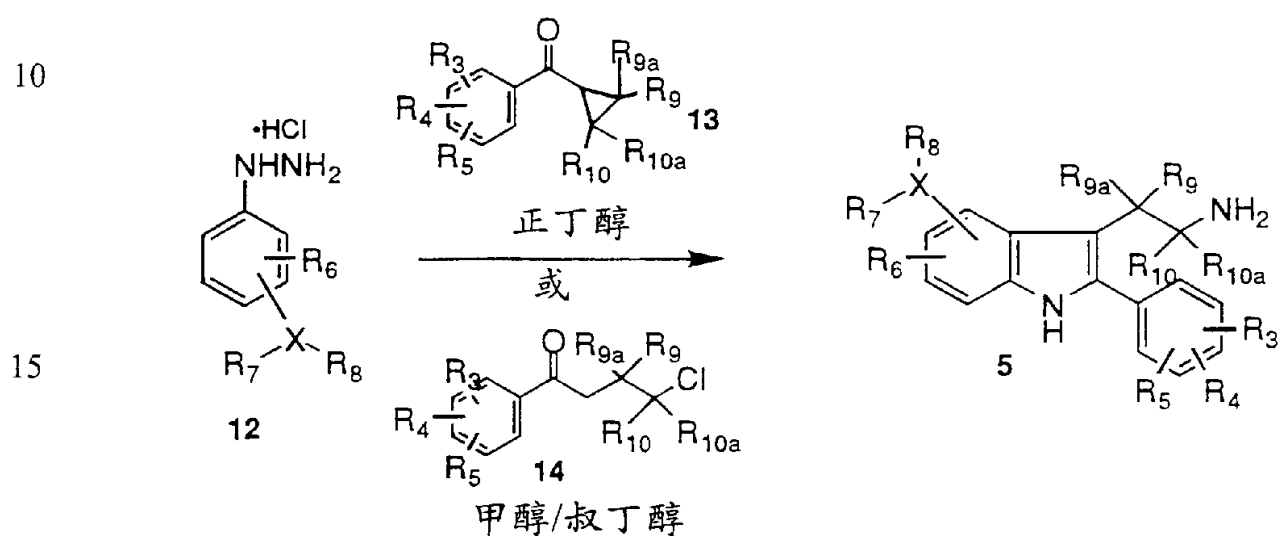
方案 D



反应方案 D

如反应方案 D 中所示, 2 - 芳基色胺 (5) 可以通过在一种惰性有机溶剂如甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿或其混合物中, 在一种弱酸如三氟乙酸 (TFA)、乙酸等的存在下, 有或无一种干燥剂如 3Å 分子筛或硫酸镁, 和一种氢化物源如硼氢化钠或氰基硼氢化钠, 在 0 ~ 25 °C 的温度用类型 (10) 的醛或酮处理 1 ~ 12 小时的时间进行改性, 给出对应的仲胺或叔胺衍生物 (11) 。

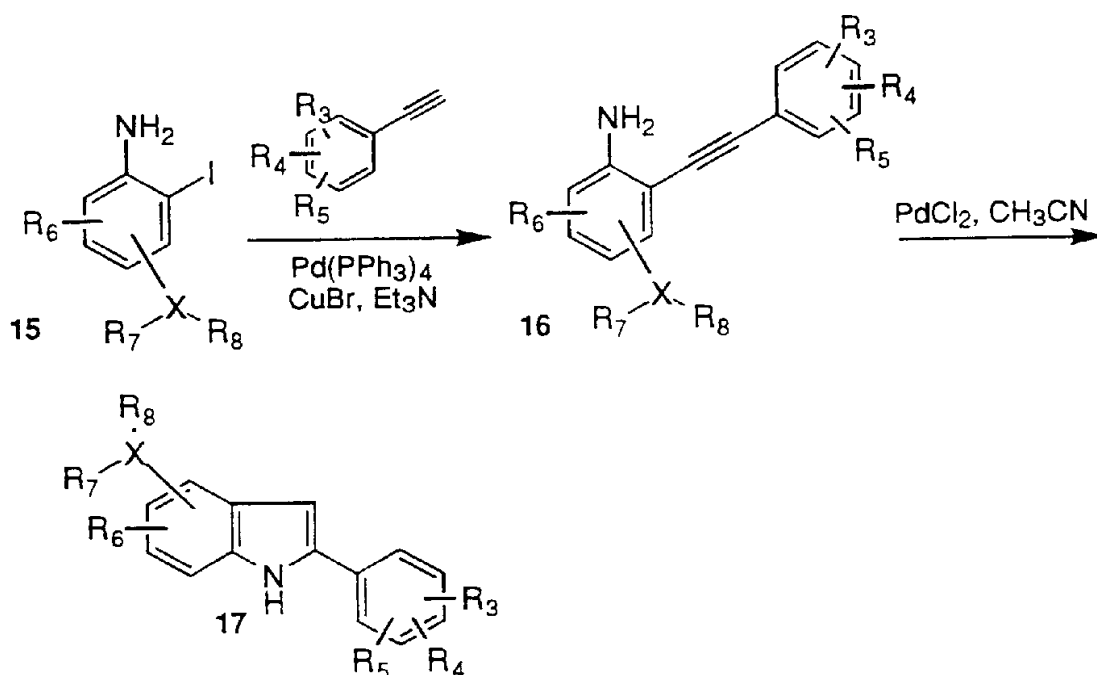
方案 E



反应方案 E

20 如反应方案 E 中所示, 在一种极性有机溶剂如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、较好为正丁醇中, 在 70 ~ 120 °C 的温度, 用类型 (13) 的一种芳基·环丙基酮对一种芳基肼或芳基肼盐酸盐 (12) 处理 8 ~ 24 小时的时间, 给出了 2 - 芳基色胺 (5)。替而代之的是, 当一种芳基肼或芳基肼盐酸盐 (12) 在一种极性溶剂如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇或其混合物中, 在室温, 用一种在 4 位上含有一个离去基团 (氯根、溴根、碘根、O - 甲磺酸根、O - 三氟甲磺酸根等) 的类型 (14) 的芳基·丁基酮处理 30 分钟 ~ 2 小时的时间, 随后在 65 ~ 100 °C 的温度加热 4 ~ 24 小时的时间, 产生了 2 - 芳基色胺 (5)。

方案 F

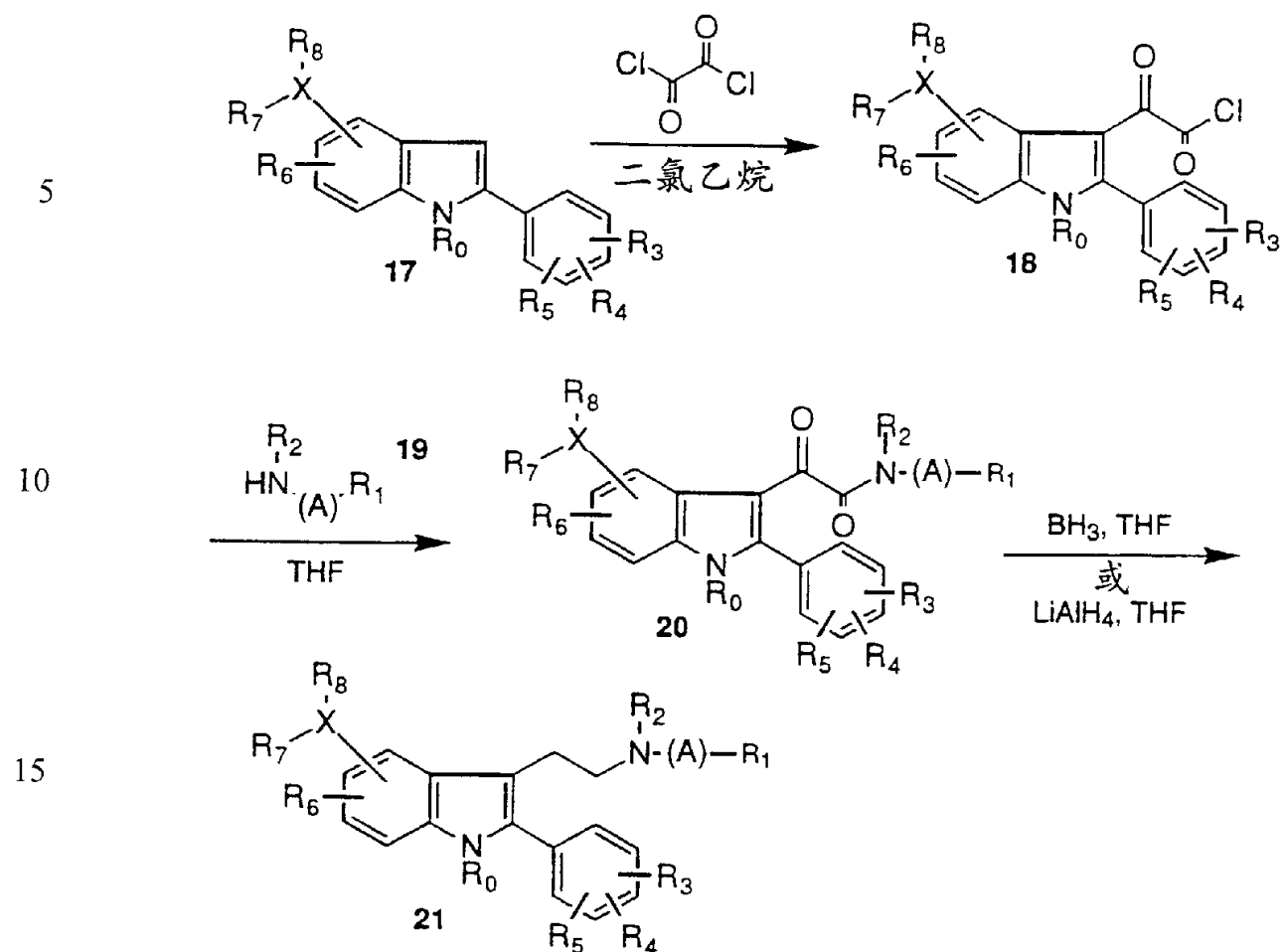


反应方案 F

如同反应方案 F 中所示，类型 (15) 的碘代苯胺可以在一种惰性有机溶剂如三乙胺中，在 $50 \sim 88^\circ\text{C}$ 的温度，与芳基乙炔、适当钯 (0) 催化剂如四 (三苯膦) 钯、卤化铜 (I) 如溴化亚铜反应 30 分钟 ~ 5 小时，提供二芳基乙炔 (16)。乙炔 (16) 可以进一步改性，即在一

种惰性有机溶剂如乙腈中，在 $50 \sim 82^\circ\text{C}$ 的温度，用一种钯 (II) 催化剂如氯化钯 (II) 或乙酸钯 (II) 处理 30 分钟 ~ 6 小时的时间，给出 2 - 芳基吲哚 (17)。

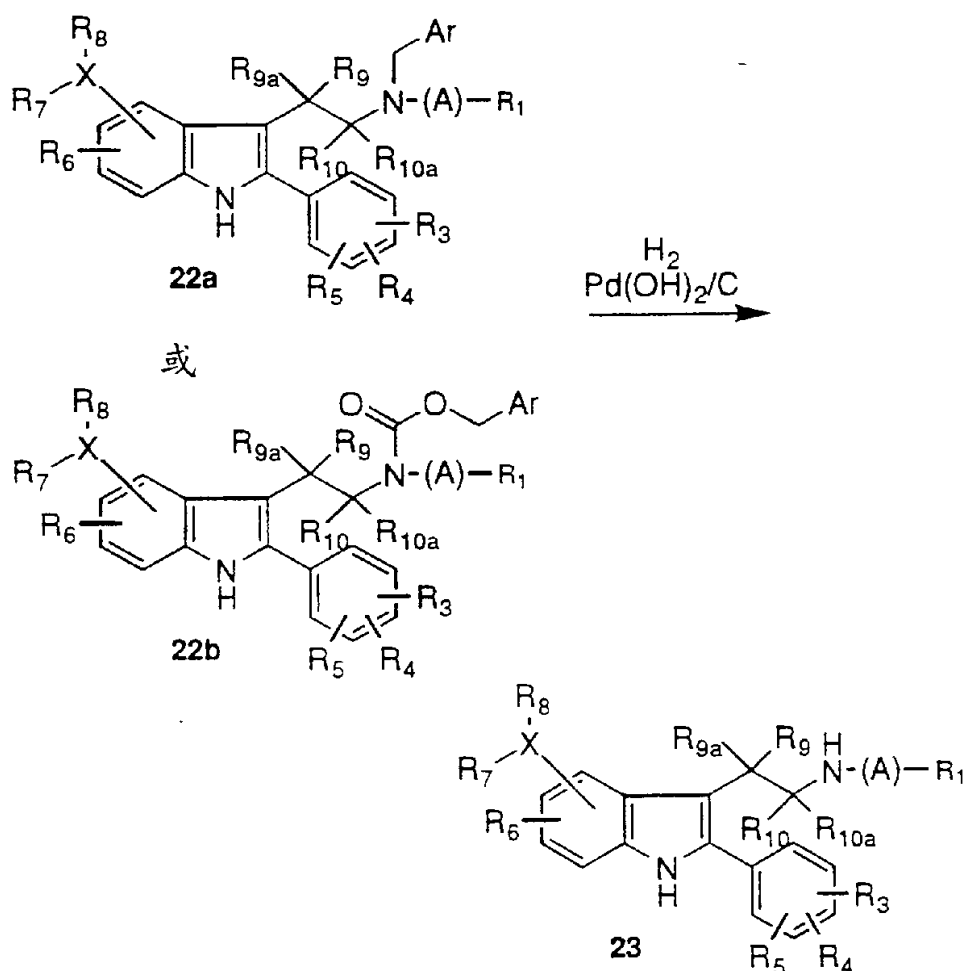
方案 G



反应方案 G

20 如反应方案 G 中所示, 2-芳基吲哚 (17) 用草酰氯净相或其在一
 一种惰性有机溶剂如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氢呋喃等中的溶液
 在 25 ~ 65 °C 的温度处理 3 ~ 24 小时的时间, 给出酰氯加成物 (18)。
 粗产物 (18) 可以在一种惰性有机溶剂如二乙醚、四氢呋喃、二氯甲
 烷、氯仿等和一种胺碱如三乙胺、二异丙基乙胺或吡啶中, 在 0 ~ 25
 25 °C 的温度, 与类型 (19) 的一种胺反应 30 分钟 ~ 4 小时的时间, 提供
 酰胺衍生物 (20)。酰胺 (20) 可以进一步改性, 即在一中惰性有机
 溶剂如四氢呋喃中, 在高温、较好在回流下, 用一种还原剂如硼烷或氢
 化铝锂处理 1 ~ 5 小时的时间, 给出化合物 (21)。

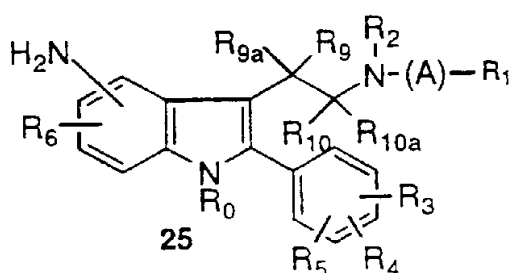
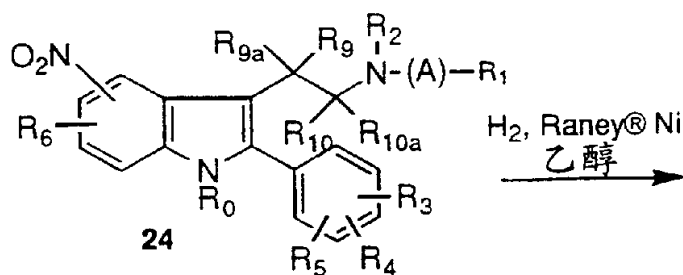
方案 H



反应方案 H

如反应方案 H 中所示，类型 (22a) 的 N - 苄基衍生物或类型 (22b) 的 N - 苄氧羰基衍生物可以被还原以提供仲胺类似物 (7)，即在已添加了一种弱酸如 30 % 乙酸水溶液的一种惰性有机溶剂如四氢呋喃、乙酸乙酯、甲醇、乙醇或其混合物中用氢 (1 大气压) 和一种适当催化剂如碳载钯、碳载氢氧化钯等处理 10 分钟 ~ 3 小时的时间，或直至该芳基已经脱除，给出该仲胺。

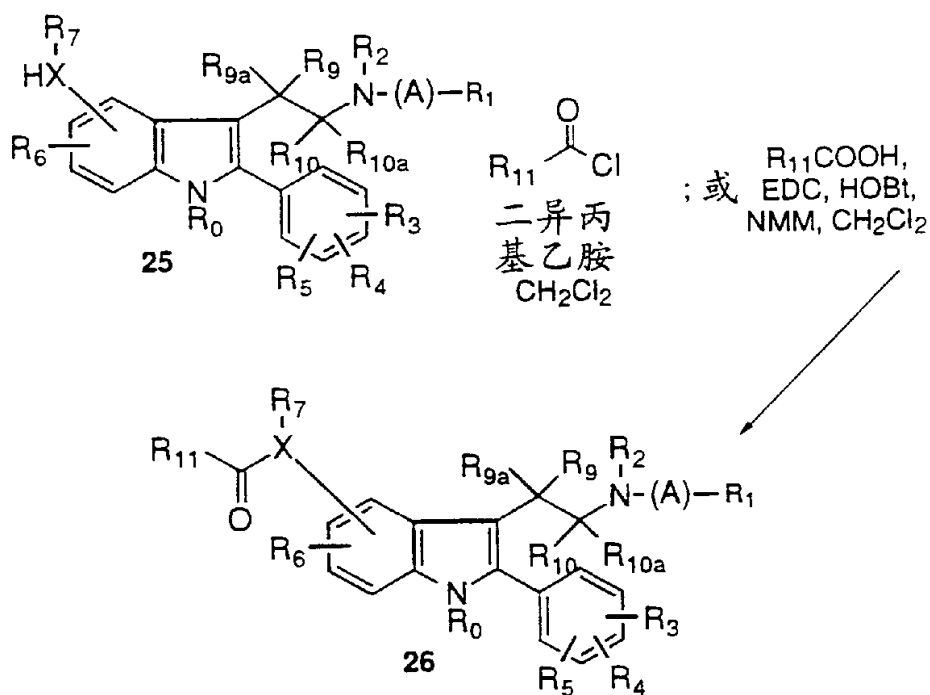
方案 I



反应方案 I

如反应方案 I 中所示，类型 (24) 的一种硝基吲哚在一种惰性有机溶剂如乙醇、甲醇等中，在室温、用氢 (1 大气压) 和一种适当催化剂如 Raney® 镍处理 2 ~ 12 小时的时间，给出对应的氨基吲哚衍生物 (25)。

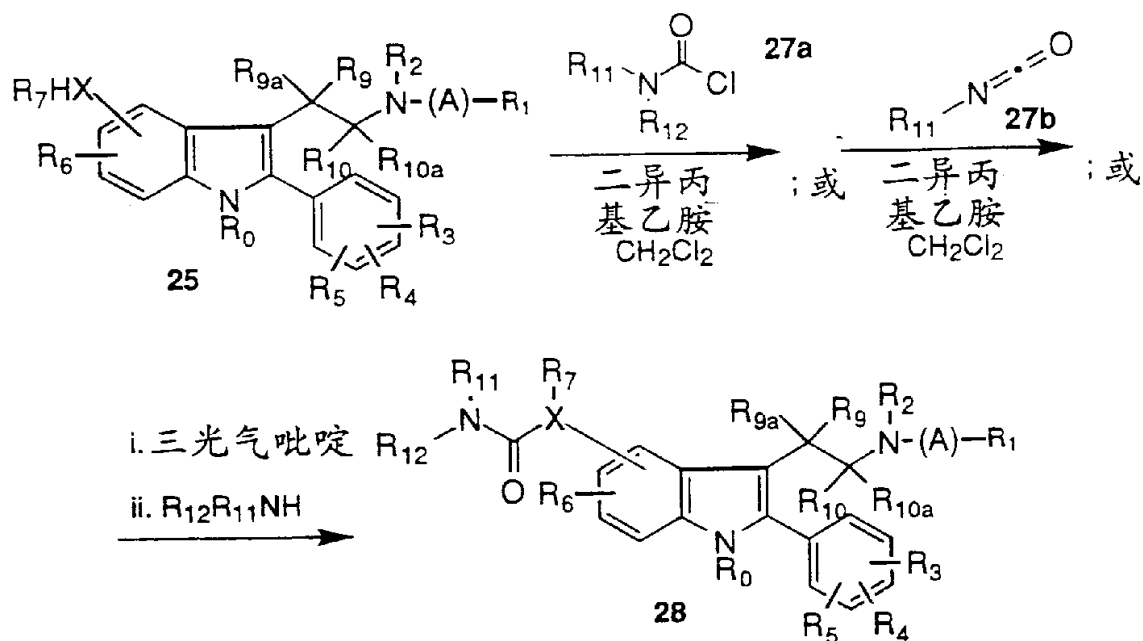
方案 J



反应方案 J

如反应方案 J 中所示, 氨基或羟基吲哚 (25) 可以通过各种各样条件下的酰化来改性。例如, (25) 在一种惰性有机溶剂如二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃或其混合物中, 在 0 °C 至室温, 用一种酰氯、酸酐或活性酯和一种胺碱如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶等处理 1 ~ 12 小时的时间, 给出对应的酰胺或酯衍生物 (26)。替而代之的是, (25) 可以借助于很多常用脱水剂之一与一种羧酸偶合。例如, 氨基吲哚 (25) 在一种惰性有机溶剂如二氯甲烷、氯仿、二甲基甲酰胺或其混合物中, 在室温或其左右, 有或无 1 - 羟基苯并三唑 (HOBt) 和一种叔胺碱如 N - 甲基吗啉 (NMM)、三乙胺等, 用一种适当羧酸和 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDC)、1, 3 - 二环己基碳化二亚胺 (DCC) 等处理 3 ~ 24 小时的时间, 提供对应的酰胺或酯衍生物 (26)。

方案 K

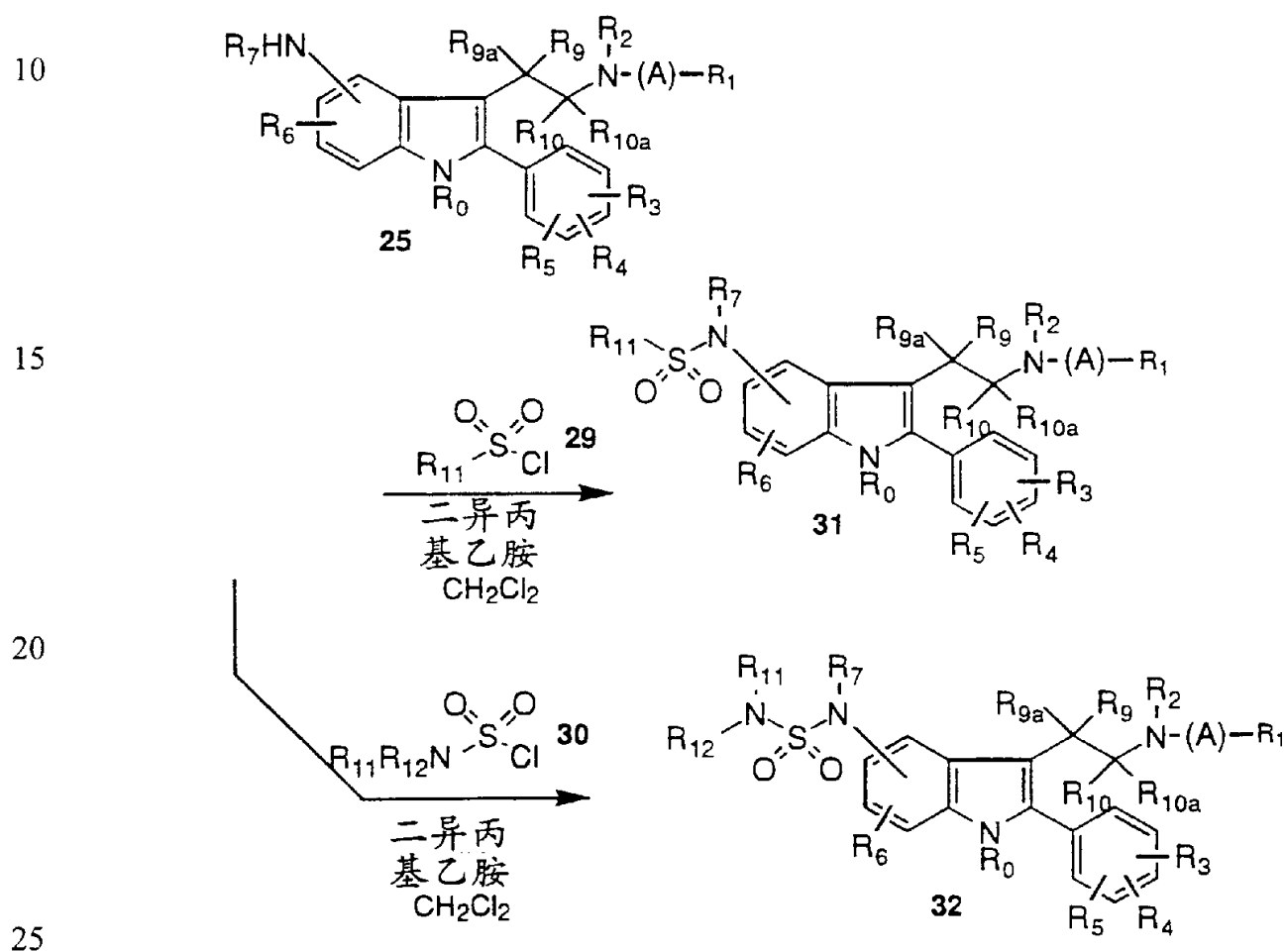


反应方案 K

如反应方案 K 中所示, (25) 的脲或氨基甲酸酯衍生物可以通过在一种惰性有机溶剂如二氯甲烷、氯仿、二甲基甲酰胺、四氢呋喃或其混合物中, 在 0 ~ 65 °C 的温度, 用类型 (27a) 的一种氨基甲酰氯或替而代之地用类型 (27b) 的一种异氰酸酯试剂以及一种胺碱如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺、N - 甲基吗啉等处理 1 ~ 72 小时的时间, 给

出 (28) 来制备。化合物 (25) 也可以改性, 即在一种惰性溶剂如二氯甲烷、氯仿等中, 在 $-20^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 的温度, 添加或不添加一种胺碱如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉, 用一种双亲电试剂如光气、三光气、1, 1'-羰基二咪唑、N, N'-二琥珀酰亚胺碳酸盐等处理 20 分钟 ~ 2 小时的时间。然后, 反应混合物在 $-20 \sim -25^{\circ}\text{C}$ 用一种适当的有一取代或二取代的胺处理 1 ~ 5 小时的时间, 给出脲或氨基甲酸酯类似物 (28)。

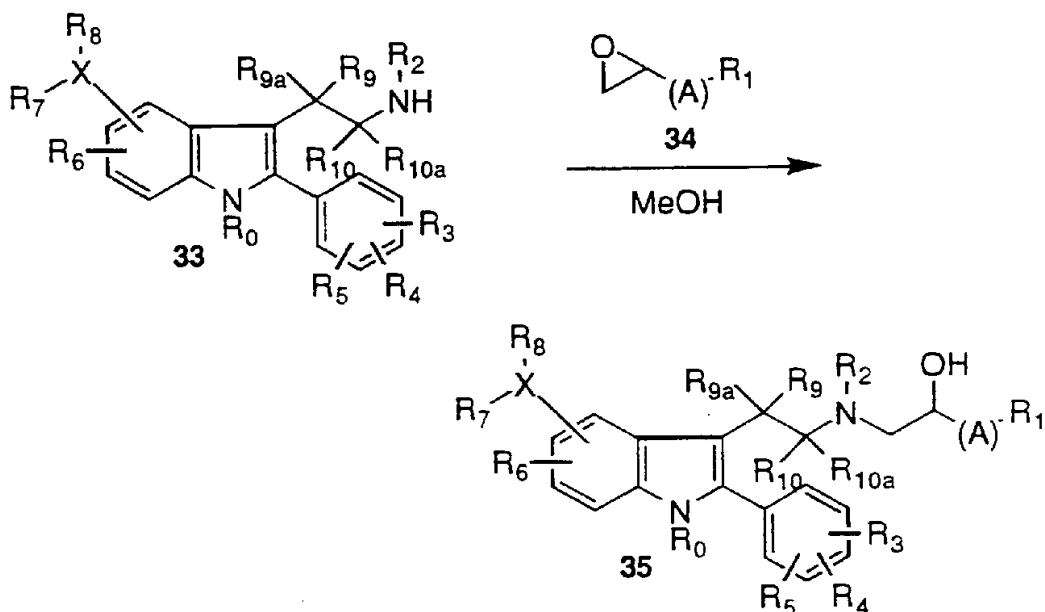
方案 L



反应方案 L

如反应方案 L 中所示, 胺 (25) 可以通过在一种惰性溶剂如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷等中, 在 $-20 \sim -25^{\circ}\text{C}$ 的温度, 用类型 (29) 的一种适用磺酰氯或类型 (30) 的氨基磺酰氯以及一种胺碱如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉处理 20 分钟 ~ 2 小时的时间来改性, 分别给出对应的 N-磺酰胺 (31) 或 N-氨基磺酰胺 (32) 衍生物。

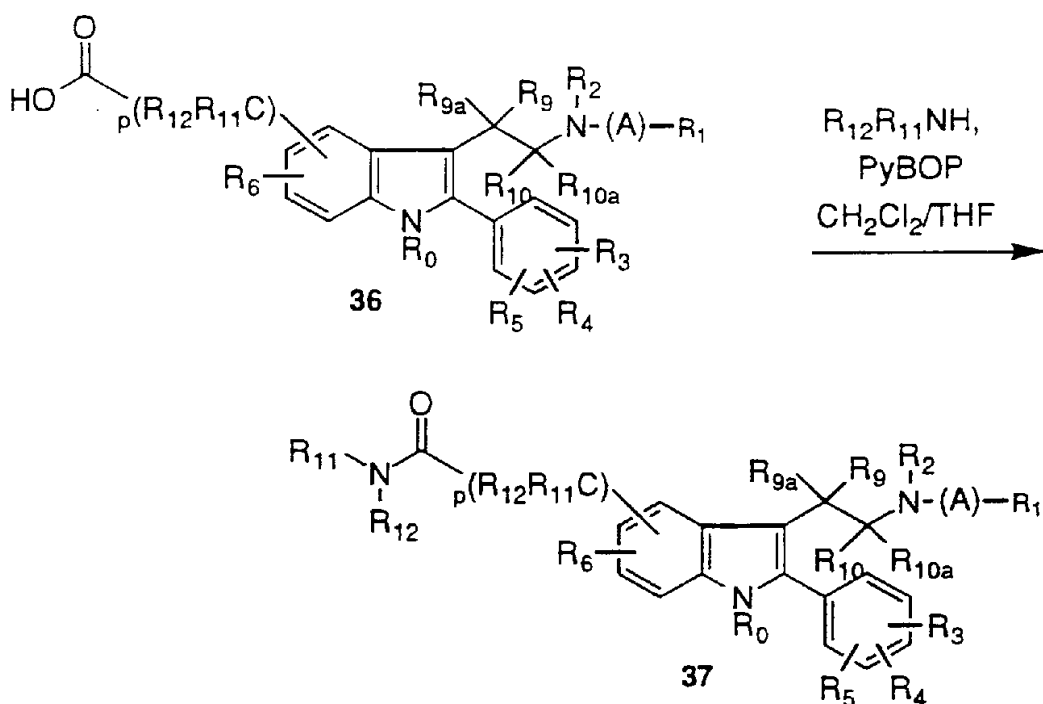
方案 M



反应方案 M

如反应方案 M 中所示，2-芳基色胺 (33) 可以通过在一种惰性有机溶剂如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇或其混合物中，在 65 ~ 110 °C 的温度，用一种环氧化物如 (34) 处理 8 ~ 20 小时的时间来改性，给出对应的氨基醇衍生物 (35)。

方案 N



反应方案 N

如反应方案 N 中所示, 一种含酸吲哚衍生物如 (36) 的酰胺衍生物可以通过在一种惰性有机溶剂如二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、二甲基甲酰胺或其混合物中, 在室温或其左右, 有或无 1-羟基苯并三唑 (HOBt) 和一种叔胺碱如 N-甲基吗啉 (NMM)、三乙胺等, 用一种适当胺 ($R_{12}R_{11}NH$) 和一种适用偶合剂如苯并三唑-1-基氧-三(吡咯烷基)磷六氟磷酸盐 (PyBOP)、苯并三唑-1-基氧-三(二甲胺基)磷六氟磷酸盐 (BOP)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDC)、1,3-二环己基碳化二亚胺 (DCC) 等处理 3 ~ 24 小时的时间来制备, 提供对应的酰胺衍生物 (37)。

本发明的化合物可用于治疗男人和女人中各种与性激素有关的病症。这种效用表现在它们充当神经肽激素 GnRH 的拮抗剂的能力, 如同下列离体试验中的活性所证实的。

大鼠垂体 GnRH 受体结合试验:

从大鼠垂体组织制备的粗质膜在含有牛血清白蛋白 (0.1 %)、[I - 125] D - t - Bu - Ser6 - Pro9 - 乙基酰胺 - GnRH 和所希望浓度的一种试验化合物的 Tris. HCl 缓冲剂 (50mM, pH 7.5) 中培育。该试验混合物在 4 °C 培育 90 - 120 分钟, 随后通过玻璃纤维过滤器迅速过滤和重复洗涤。用 γ 计数器测定膜结合放射性配体的放射性。从这种数据, 估计了在试验化合物的存在下与 GnRH 受体结合的放射性配体的 IC_{50} 。

LH 释放抑制试验:

来自 GnRH 受体结合试验的活性化合物用离体 LH 释放试验进行一步评估, 以证实其拮抗活性 (阻滞 GnRH 诱发的 LH 释放)。

1. 样品制备

把要试验的化合物溶解并稀释于 DMSO 之中。DMSO 在培育介质中的最终浓度是 0.5 %。

2. 试验

Wistar 雄性大鼠 (150 ~ 200 克) 得自于查尔斯河实验室 (明尼苏达州威尔明顿)。大鼠保持在恒温 (25 °C), 且有 12 小时亮 - 12 小时暗周期变化。大鼠食物和水是随意可得的。这些动物用断头术宰杀, 将垂体腺无菌地取下并置于 50 毫升聚丙烯离心管内的 Hank's 平衡盐溶

液 (HBSS) 中。该收集管以 250 xg 离心分离 5 分钟, 用抽吸法取出 HBSS。把垂体腺转移到一个一次性培养皿上, 用解剖刀绞碎。然后把绞碎的组织转移到一支 50ml 一次性离心管中, 这是通过把组织碎片悬浮在三份相继各 10ml 的, 含有 0.2 % 胶原酶和 0.2 % 透明胶质酶的 HBSS 中进行的。细胞分散是在 37 °C 的水浴中, 在缓缓搅拌下进行 30 分钟。在培育结束时, 细胞用一支移液管吸 20 ~ 30 次, 并使未消化的垂体碎片能沉降 3 ~ 5 分钟。悬浮的细胞吸取除去, 然后进行 1200g 离心分离 5 分钟。然后把这些细胞再悬浮在培养基中。未消化的垂体碎片用多份各 30ml 的上述消化酶处理, 用胶原酶/透明胶质酶混合物共消化三次。得到的细胞悬浮液集中、计数并稀释到 3×10^5 细胞/ml 的浓度, 在一种 24 孔浅盘 (Costar, 明尼苏达州剑桥) 的每一孔中各放置 1.0ml 这种悬浮液。把细胞保持在一种 37 °C、加湿的 5 % CO₂ - 95 % 空气气氛中 3 ~ 4 天。培养基组成为 DMEM, 其中含有 0.37 % NaHCO₃、10 % 马血清、2.5 % 胎牛血清、1 % 非必需氨基酸、1 % 谷氨酰胺、和 0.1 % 庆大霉素。实验那一天, 细胞在用含有下列成分的 DMEM 实验开始之前 1.5 小时洗涤 3 次、临开始前再洗涤 2 次: 0.37 % NaHCO₃、10 % 马血清、2.5 % 胎牛血清、1 % 非必需氨基酸 (100 ×)、1 % 谷氨酰胺 (100 ×)、1 % 青霉素/链霉素 (每 ml 10,000 单位青霉素和 10,000 微克链霉素) 和 25mM HEPES, pH 7.4。通过向重复的每个孔中添加 1ml 含有试验化合物并有 2nM GnRH 存在的新鲜培养基, 引发 LH 释放。在 37 °C 培养 3 小时。培养之后, 将培养基取出, 以 20,000xg 离心分离 15 分钟, 以除去任何细胞性物质。取出上清液, 利用从 Dr. A. F. Parlow (Harbor - UCLA Medical Center, Torrance, CA) 那里得到的材料, 按照双抗体 RIA 程序, 进行 LH 含量测试。

式 I 的化合物可用于受 GnRH 影响的许多领域。它们可用于与性激素有关的病症、性激素依赖型癌症、良性前列腺肥大或子宫肌瘤。可受益于本发明化合物给药的性激素依赖型癌症包括前列腺癌、子宫癌、乳腺癌和垂体促性腺腺瘤。可受益于本发明化合物给药的其它性激素依赖型病症包括子宫内膜异位、多囊卵巢疾病、子宫肌瘤和早熟青春期。这些化合物也可以与血管紧张素转化酶抑制剂如依那普利、或卡托普利、血管紧张素 II 受体拮抗剂如 Losartan 或血管紧张肽原酶抑制剂组合。用于治疗子宫肌瘤。

本发明的化合物也可以用于控制妊娠、作为男女双方都适用的避孕药、用于体外受精、用于治疗经前期综合征、用于治疗红斑狼疮、用于治疗多毛症、用于治疗刺激性肠综合征、用于治疗睡眠失调如睡眠窒息。

5 本发明化合物的进一步用途是作为生长激素缺乏的儿童中生长激素疗法的一种辅助手段。这些化合物可以与生长激素或能增加生长激素的内源产生和释放的化合物一起给药。已经开发了某些能刺激内源生长激素释放的化合物。已知能刺激内源生长激素释放的肽包括生长激素释放激素、生长激素释放肽 GHRP - 6 和 GHRP - 1 (详见美国专利 No. 10 4,411,890, PCT 专利公报 No. WO 89/07110 和 PCT 专利公报 No. WO 89/07111) 和 GHRP - 2 (详见 PCT 专利公报 No. WO 93/04081), 以及 hexarelin (J. Endocrinol Invest., 15 (Suppl 4), 45 (1992))。能刺激内源生长激素释放的其它化合物也有公开, 例如, 详见: 美国专利 No. 3,239,345; 美国专利 No. 4,036,979; 美国专利 No. 4,411,890; 15 美国专利 No. 5,206,235; 美国专利 No. 5,283,241; 美国专利 No. 5,284,841; 美国专利 No. 5,310,737; 美国专利 No. 5,317,017; 美国专利 No. 5,374,721; 美国专利 No. 5,430,144; 美国专利 No. 5,434,261; 美国专利 No. 5,438,136; EPO 专利公开 No. 0,144,230; EPO 专利公开 No. 0,513,974; PCT 专利公开 No. WO 94/07486; PCT 专利公 20 开 No. WO 94/08583; PCT 专利公开 No. WO 94/11012; PCT 专利公开 No. WO 94/13696; PCT 专利公开 No. WO 94/19367; PCT 专利公开 No. WO 95/03289; PCT 专利公开 No. WO 95/03290; PCT 专利公开 No. WO 95/09633; PCT 专利公开 No. WO 95/11029; PCT 专利公开 No. WO 95/12598; PCT 专利公开 No. WO 95/13069; PCT 专利公 25 开 No. WO 95/14666; PCT 专利公开 No. WO 95/16675; PCT 专利公开 No. WO 95/16692; PCT 专利公开 No. WO 95/17422; PCT 专利公开 No. WO 95/17423; Science, 260, 1640 - 1643 (June 11, 1993); Ann. Rep. Med. Chem., 28, 177 - 186 (1993); Bioorg. Med. Chem. Ltrs., 4 (22), 2709 - 2714 (1994); 和 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 30 92, 7001 - 7005 (July 1995)。

用于本组合的代表性较好生长激素促分泌素包括下列化合物及其医药上可接受的盐:

- 1) N - [1 (R) - [(1, 2 - 二氢 - 1 - 甲磺酰基螺 [3H - 吡啶 - 3, 4' - 吡啶] - 1' - 基) 羰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) 乙基] - 2 - 氨基 - 2 - 甲基丙酰胺;
- 2) N - [1 (R) - [(1, 2 - 二氢 - 1 - 甲磺酰基螺 [3H - 吡啶 - 3, 4' - 吡啶] - 1' - 基) 羰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) 乙基] - 2 - 氨基 - 2 - 甲基丙酰胺;
- 3) N - [1 (R) - [(1, 2 - 二氢 - 1 - 苯磺酰基螺 [3H - 吡啶 - 3, 4' - 吡啶] - 1' - 基) 羰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) 乙基] - 2 - 氨基 - 2 - 甲基丙酰胺;
- 4) N - [1 (R) - [(3, 4 - 二氢螺 [2H - 1 - 苯并吡啶 - 2, 4' - 吡啶] - 1' - 基) 羰基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) 乙基] - 2 - 氨基 - 2 - 甲基丙酰胺;
- 5) N - [1 (R) - [(2 - 乙酰 - 1, 2, 3, 4 - 四氢螺 [异喹啉 - 4, 4' - 吡啶] - 1' - 基) 羰基] - 2 - (吡啶 - 3 - 基) 乙基] - 2 - 氨基 - 2 - 甲基丙酰胺;
- 6) N - [1 (R) - [(1, 2 - 二氢 - 1 - 甲磺酰基螺 [3H - 吡啶 - 3, 4' - 吡啶] - 1' - 基) 羰基] - 2 - (苯甲氧基) 乙基] - 2 - 氨基 - 2 - 甲基丙酰胺;
- 7) N - [1 (R) - [(1, 2 - 二氢 - 1 - 甲磺酰基螺 [3H - 吡啶 - 3, 4' - 吡啶] - 1' - 基) 羰基] - 2 - (苯甲氧基) 乙基] - 2 - 氨基 - 2 - 甲基丙酰胺 · 甲磺酸盐;
- 8) N - [1 (R) - [(1, 2 - 二氢 - 1 - 甲磺酰基螺 [3H - 吡啶 - 3, 4' - 吡啶] - 1' - 基) 羰基] - 2 - (2', 6' - 二氟苯甲氧基) 乙基] - 2 - 氨基 - 2 - 甲基丙酰胺;
- 9) N - [1 (R) - [(1, 2 - 二氢 - 1 - 甲磺酰基 - 5 - 氟螺 [3H - 吡啶 - 3, 4' - 吡啶] - 1' - 基) 羰基] - 2 - (苯甲氧基) 乙基] - 2 - 氨基 - 2 - 甲基丙酰胺;
- 10) N - [1 (S) - [(1, 2 - 二氢 - 1 - 甲磺酰基螺 [3H - 吡啶 - 3, 4' - 吡啶] - 1' - 基) 羰基] - 2 - (苯甲硫基) 乙基] - 2 - 氨基 - 2 - 甲基丙酰胺;
- 11) N - [1 (R) - [(1, 2 - 二氢 - 1 - 甲磺酰基螺 [3H - 吡啶 - 3, 4' - 吡啶] - 1' - 基) 羰基] - 3 - 苯基丙基] - 2 - 氨基

- 2 - 甲基丙酰胺;

12) N - [1 (R) - [(1, 2 - 二氢 - 1 - 甲磺酰基螺 [3H - 吡啶 - 3, 4' - 哌啶] - 1' - 基) 羧基] - 3 - 环己基丙基] - 2 - 氨基 - 2 - 甲基丙酰胺;

5 13) N - [1 (R) - [(1, 2 - 二氢 - 1 - 甲磺酰基螺 [3H - 吡啶 - 3, 4' - 哌啶] - 1' - 基) 羧基] - 4 - 苯基丁基] - 2 - 氨基 - 2 - 甲基丙酰胺;

14) N - [1 (R) - [(1, 2 - 二氢 - 1 - 甲磺酰基螺 [3H - 吡啶 - 3, 4' - 哌啶] - 1' - 基) 羧基] - 2 - (5 - 氟 - 1H - 吡啶 - 3 - 基) 乙基] - 2 - 氨基 - 2 - 甲基丙酰胺;

15) N - [1 (R) - [(1, 2 - 二氢 - 1 - 甲磺酰基 - 5 - 氟螺 [3H - 吡啶 - 3, 4' - 哌啶] - 1' - 基) 羧基] - 2 - (5 - 氟 - 1H - 吡啶 - 3 - 基) 乙基] - 2 - 氨基 - 2 - 甲基丙酰胺;

15 16) N - [1 (R) - [(1, 2 - 二氢 - 1 - (2 - 乙氧羰基) 甲磺酰基螺 [3H - 吡啶 - 3, 4' - 哌啶] - 1' - 基) 羧基] - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) 乙基] - 2 - 氨基 - 2 - 甲基丙酰胺;

17) N - [1 (R) - [(1, 2 - 二氢 - 1, 1 - 二氧代螺 [3H - 苯并噻吩 - 3, 4' - 哌啶] - 1' - 基) 羧基] - 2 - (苯甲氧基) 乙基] - 2 - 氨基 - 2 - 甲基丙酰胺。

20 本发明的化合物也可以与双膦酸盐 (双膦酸) 及其它药剂如 MK - 0677 等生长激素促分泌素组合, 用于治疗和预防钙、磷酸盐和骨代谢的紊乱, 尤其用于预防 GnRH 拮抗剂治疗期间的骨损, 以及与雌激素、孕酮和/或雄激素组合, 用于预防或治疗 GnRH 拮抗剂治疗期间的骨损或性腺机能减退症状。

25 双膦酸盐 (双膦酸) 已知能抑制骨吸收而且可用于治疗骨结石, 如 Rosini 等人的美国专利 4, 621, 077 中所公开的。

文献公开了可用于治疗和预防涉及骨吸收的疾病的各种各样双膦酸。代表性实例可在下列文献中找到: 美国专利 No. 3, 251, 907; 美国专利 No. 3, 422, 137; 美国专利 No. 3, 584, 125; 美国专利 No. 3, 940, 436; 美国专利 No. 3, 944, 599; 美国专利 No. 3, 962, 432; 美国专利 No. 4, 054, 598; 美国专利 No. 4, 267, 108; 美国专利 No. 4, 327, 039; 美国专利 No. 4, 407, 761; 美国专利 No. 4, 578, 376; 美国专利 No. 4, 621,

077; 美国专利 No. 4, 624, 947; 美国专利 No. 4, 746, 654; 美国专利 No. 4, 761, 406; 美国专利 No. 4, 922, 007; 美国专利 No. 4, 942, 157; 美国专利 No. 5, 227, 506; 美国专利 No. 5, 270, 365; EPO 专利公开 No. 0, 252, 504; 和 *J. Org. Chem.*, 36, 3843 (1971)。

5 双膦酸和卤双膦酸的制备在技术上是众所周知的。代表性实例可以在以上提到的参考文献中找到, 这些文献公开了可用于治疗钙或磷酸盐代谢紊乱、尤其作为骨吸收抑制剂的化合物。

较好的双膦酸盐选自下列一组化合物: alendronic 酸、etidronic 酸、氯屈膦酸、帛米 (pamidronic) 酸、tiludronic 酸、risedronic 酸、
10 6-氨基-1-羟基偏亚己基双膦酸, 和 1-羟基-3-(甲基·戊胺基) 偏亚丙基双膦酸; 或其任何一种药物上可接受的盐。特别好的双膦酸盐是 alendronic 酸 (alendronate)、或其药物上可接受的盐。尤其好的双膦酸盐是 alendronate 钠, 包括 alendronate 钠·三水合物。Alendronate 钠已经得到法规批准在美国营销, 其商标为 FOSAMAX®。

15 此外, 本发明的化合物可以与下列药物共给药: 5 α -还原酶 2 抑制剂, 如非那司提或 epristeride; 5 α -还原酶 1 抑制剂, 如 4, 7 β -二甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮, 3-氧代-4-氮杂-4, 7 β -二甲基-16 β -(4-氯苯氧基)-5 α -雄甾烷, 和 3-氧代-4-氮杂-4, 7 β -二甲基-16 β -(苯氧基)-5 α -雄甾烷, 如 WO
20 93/23420 和 WO 95/11254 中所公开的; 5 α -还原酶 1 和 5 α -还原酶 2 的双抑制剂, 如 3-氧代-4-氮杂-17 β -(2, 5-三氟甲基苯基-氨基甲酰)-5 α -雄甾烷, 如 WO 95/07927 中所公开的; 抗雄激素, 如氟他胺、casodex 和色普龙 (甲撑氯地孕酮), 以及 α -1 阻滞剂, 如哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪、tamsulosin 和阿夫唑嗪。

25 进而, 本发明的化合物还可以与生长激素、生长激素释放激素或生长激素促分泌素组合, 用来延缓生长激素缺乏的儿童青春期的青春发育, 这将使他们在松果体融合和青春发育生长停止之前继续获得高度。

为了用不止一种活性药剂进行组合治疗, 在各活性药剂呈独立剂量配方的情况下, 这些活性药剂可以分别给药, 也可以一并给药。此外,
30 一种药剂的给药可以在另一种药剂的给药之前、同时或之后。

含有这种有效成分的医药组合物可以呈适合于经口使用的形式, 例如, 作为片剂、含锭、糖锭、水基或油基悬浮液剂、可分散粉剂或颗粒

剂、乳液剂、硬或软胶囊剂、或糖浆剂或酞剂。打算经口使用的组合物可以按照医药组合物制造技术上已知的任何一种方法制备，而且这样的组合物可以含有从增甜剂、矫味矫臭剂、着色剂和防腐剂组成的一组中选择的一种或多种药剂，以期提供药物上优质、适口的制剂。片剂含有与适合于片剂制造的无毒、医药上可接受的赋形剂混合的有效成分。这些赋形剂可以是，例如，惰性稀释剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒剂和崩解剂，如玉米淀粉或藻酸；粘结剂，如淀粉、明胶或阿拉伯胶；和润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。这些片剂可以是无包衣的，它们也可以用已知技术包衣，以延缓在胃肠道中的崩解和吸收，从而提供在一个较长时期内的持久作用。例如，可以采用一种延时材料，如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。它们也可以用美国专利 4,256,108、4,166,452 和 4,265,874 中所述的技术包衣，以形成控制释放大用渗透治疗片剂。

经口使用的配方也可以制成硬胶囊剂，其中有效成分与一种惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，或制成软胶囊剂，其中有效成分与水或一种油介质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

水基悬浮液剂含有与适用于水基悬浮液剂制造的赋形剂混合的有效成分。这样的赋形剂是悬浮剂如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶；分散剂或润湿剂，可以是天然存在的磷脂，如卵磷脂，或一种烯化氧与脂肪酸的缩合产物，如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物，如十七亚乙基氧鲸蜡醇，或环氧乙烷与从脂肪酸和一种己糖醇衍生的部分酯的缩合产物，如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯，或环氧乙烷与从脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物，如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。水基悬浮液剂也以含有一种或多种防腐剂，例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种矫味矫臭剂，和一种或多种增甜剂，如蔗糖、糖精或天冬酰胺（aspartame）。

油基悬浮液剂可以通过把有效成分悬浮在一种植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中，或悬浮在矿物油如液体石蜡中来配制。油基悬浮液剂可以含有一种增稠剂，如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加如以上提到的那些增甜剂、和矫味矫臭剂，以提供适口的经口制剂。这些组合物可以通过添加抗氧剂例如抗坏血酸来防腐。

适用于通过加水来制备水基悬浮液剂的可分散粉剂和颗粒剂，提供了与一种分散剂或润湿剂、悬浮剂以及一种或多种防腐剂混合的有效成分。适用的分散剂或润湿剂以及分散剂可以用以上已经提到的那些实例来说明。附加的赋形剂，例如增甜剂、矫味矫臭剂和着色剂，也可以存在。

本发明的医药组合物也可以呈水中油乳液形式。油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物油，例如液体石蜡，或这些的混合物。适用的乳化剂可以是天然存在的磷脂如大豆卵磷脂，和从脂肪酸与己糖醇酐衍生的酯或部分酯，例如山梨糖醇酐单油酸酯，以及所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。这些乳液也可以含有增甜剂和矫味矫臭剂。

糖浆剂和酏剂可以用增甜剂如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖配制。这样的配方也可以含有粘滑剂、防腐剂、矫味矫臭剂和着色剂。医药组合物可以呈无菌可注射水基或油基悬浮液剂。这种悬浮液剂可以按照已知技术，利用以上已经提到的那些适用分散剂或润湿剂和悬浮剂。无菌可注射制剂也可以是无毒非经肠可接受稀释剂或溶剂中的一种无菌可注射溶液或悬浮液，例如 1,3 - 丁二醇溶液。可以采用的可接受载体和溶剂包括水、生理食盐水和等渗氯化钠溶液。此外，无菌不挥发油也常用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可采用任何一种淡色的不挥发油，包括合成的甘油单酯或二酯。此外，脂肪酸如油酸也可用于制备注射剂。

式 I 化合物也可以呈经直肠给药用的栓剂形式给药。这些组合物可以通过使药物与在常温下为固体但在直肠温度下为液体，从而会在直肠内融化而释放出药物的适用非刺激性赋形剂混合。这样的材料是可可脂和聚乙二醇。

为了局部用途，可采用含有式 I 化合物的霜剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂或悬浮液剂等。（为了这种用途之目的，局部施用将包括口腔洗涤和漱口）。

本发明的化合物可以通过适用鼻内载体的局部使用的经鼻内形式，或利用那些有本门技术一般技能的人员众所周知的经皮皮肤贴剂形式的经皮途径给药。为了以经皮输送系统形式给药，在整个剂量治疗方案期间，该剂量给药当然与其说是间歇的不如说是连续的。本发明化合

物也可以作为栓剂输送，其中采用了可可脂、甘油明胶、加氢植物油、各种分子量的聚乙二醇混合物、脂肪酸聚乙二醇酯等基剂。

利用了本发明化合物的剂量治疗方案是按照各种各样因素选择的，其中包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医学症状；要治
5 疗的症状的严重性；给药途径；患者的肾功能和肝功能；及其所使用的特定化合物。有一般技能的内科医生或兽医可以容易地确定预防、对抗、阻止或扭转病情进展所需要的该药物的有效量，并开出相应处方。达到既无毒性又能产生药效的范围内的药物浓度的最佳精确度，需要一
10 种以该药物对靶部位的可得性的动力学为基础的治疗方案。这涉及对一种药物的分布、平衡和消除的考虑。较好的是，可用于本发明方法的结构式 I 化合物的剂量范围为每个成年人每天 0.01 ~ 1000mg。最好的是，剂量范围为 0.1 ~ 500mg/日。对于经口给药，此类组合物较好以片剂形式提供，其中含有 0.01 ~ 1000mg 有效成分，尤其 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100 和 500mg 有
15 效成分，可根据要治疗的患者的症状调整剂量。该药物的有效量通常是以约 0.0002mg/kg ~ 约 50 mg/kg 体重/日的剂量水平供给的。这个范围更好的是约 0.001 mg/kg ~ 1 mg/kg 体重/日。

有利的是，本发明的活性剂可以以单一日剂量给药，或者总日剂可以以每天两次、三次或四次的分剂量给药。

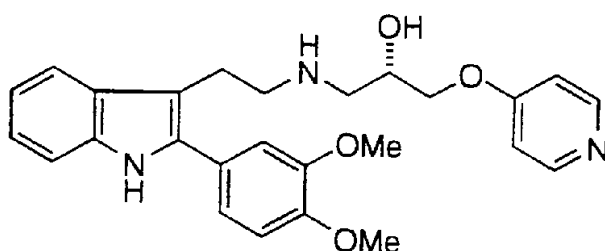
20 为产生单一剂量形式而可以与载体材料组合的有效成分数量，将因治疗主体和特定给药方式而异。

然而，要理解的是，任何一位特定患者的具体剂量水平将取决于各种各样的因素，包括年龄、体重、总体健康情况、性别、食谱、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合以及正在进行治疗的特定疾病的严重性。
25

以下实例说明本发明一些化合物的制备，而不要解释为对这里所公开的发明的限制。

实例 1

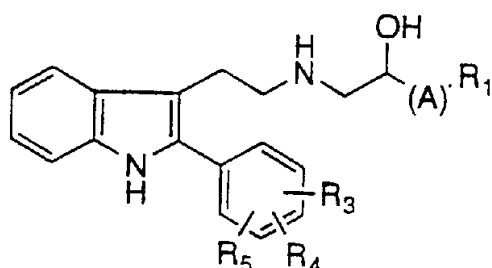
30



1 - [2 - [2 - (3,4 - 二甲氧基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基氨基] - 3 - (吡啶 - 4 - 基氧基) 丙 - 2 - 醇

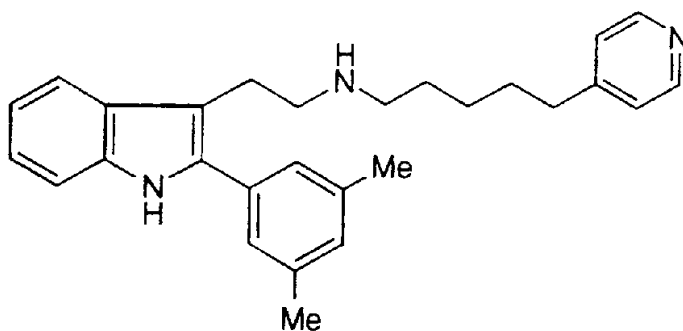
往 2 - [2 - (3,4 - 二甲氧基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙胺 (118mg) 的无水甲醇 (4ml) 溶液中加入 20mg 4 - 环氧乙烷基甲氧基吡啶, 然后在油浴上将该混合物加热到 80 °C。6 小时后将混合物进行真空浓缩, 然后在硅胶上进行闪色谱提纯(二氯甲烷 : 甲醇 : 氢氧化铵 = 90 : 10 : 1), 得到标题化合物 (53mg)。m/e = 448 (M + H)。

按照类似于实例 1 中所述的程序, 制备了下列化合物:



实例号	R ₁	R ₃ ,R ₄ ,R ₅	A	m/e
1A	吡啶-4-NH-COCH ₃	3,4-OMe	CH ₂ -O	--
1B	吡啶-4-NH ₂	3,4-OMe	CH ₂ -O	463 (M + H)

实例 2.1



{ 2 - [2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 乙基 } - (5 - 吡啶 - 4 - 基 - 戊基) 胺

步骤 2.1A 2 - [2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 乙基] - 异吡

咪 - 1, 3 - 二酮

在搅拌下往 2 - (1H - 咪唑 - 3 - 基) 乙胺 (2.0g 在 20ml 无水四氢呋喃中) 的悬浮液中加入 N - 乙酯基邻苯二甲酰亚胺 (2.85g), 然后将该混合物在油浴上加热至回流。 48 小时后, 反应冷却至室温, 5 过滤, 滤液在真空下浓缩。所得固体物悬浮于己烷/二氯甲烷 (25 : 1) 混合物中并过滤。收集的固体物用闪色谱 (二氯甲烷 : 甲醇 = 97 : 3) 提纯, 得到标题化合物 (3.1g)。

步骤 2. 1B 2 - [2 - (2 - 溴 - 1H - 咪唑 - 3 - 基) - 乙基] - 异咪唑 - 1, 3 - 二酮

10 在 0 °C 往 2 - [2 - (1H - 咪唑 - 3 - 基) - 乙基] - 异咪唑 - 1, 3 - 二酮 (1.0g 在 10ml 无水四氢呋喃和 10ml 无水氯仿的混合物中) 的溶液中加入溴化吡啶鎓过溴化物 (1.14g), 在 0 °C 搅拌进行反应。 50 分钟后, 加入饱和碳酸氢钠使反应终止, 用乙酸乙酯萃取。有机相依次用饱和碳酸氢钠 (3 次) 和 0.3M 硫酸氢钠 (3 次) 洗涤, 然后用硫酸镁干燥。浓缩物经硅胶闪色谱 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1) 提纯后得 15 到标题化合物 (1.2g)。

步骤 2. 1C 2 - { 2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 咪唑 - 3 - 基] - 乙基 } - 异咪唑 - 1, 3 - 二酮

往 2 - [2 - (2 - 溴 - 1H - 咪唑 - 3 - 基) - 乙基] - 异咪唑 20 - 1, 3 - 二酮 (150mg 在 5ml 甲苯和 5ml 乙醇的混合物中) 的溶液中加入 3, 5 - 二甲基苯基硼酸 (85mg), 接着加入 1.0ml 1M 碳酸钠。在搅拌下往该溶液中加入氯化锂 (60mg), 接着加入四 (三苯膦) 合钯 (28mg), 然后将该混合物在油浴上加热至回流。 4 小时后使混合物冷却至室温, 进行真空浓缩。经硅胶闪色谱 (环己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 25 1) 提纯后得到标题化合物 (146mg)。

步骤 2. 1D 2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 咪唑 - 3 - 基] - 乙胺

往 2 - { 2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 咪唑 - 3 - 基] - 乙基 } - 异咪唑 - 1, 3 - 二酮 (87mg 在 4ml 四氢呋喃和 4ml 乙醇的 30 混合物中) 的溶液中加入 0.6ml 95 % 联氨水溶液, 在室温下搅拌, 进行反应。 18 小时后, 将混合物进行真空浓缩, 再经硅胶闪色谱 (二氯甲烷 : 甲醇 : 氢氧化铵 = 9 : 6 : 1) 提纯后得到标题化合物 (54mg)。

往 2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 咪唑 - 3 - 基] - 乙胺 (162mg) 和 5 - (4 - 吡啶基) - 戊醛 (100mg 在 2ml 无水氯仿中) 的溶液中加入无水硫酸镁 (735mg) , 混合物在 0℃ 搅拌 15 分钟。此时依次加入硼氢化钠 (92.7mg) 和 3ml 无水甲醇, 混合物在 0℃ 进行搅拌。1 小时后, 将反应混合物倒入水 (25ml) 中使反应终止, 搅拌 30 分钟, 然后用二氯甲烷萃取 (4 × 25ml) 。合并的有机相用碳酸钾干燥、真空浓缩, 残留物用硅胶闪色谱 (二氯甲烷 : 甲醇 = 95 : 5) 提纯后得到标题化合物 (172mg) $m/e = 412$ ($M + H$) 。

步骤 A: 5 - (4 - 吡啶基) - 4 - 戊炔 - 1 - 醇

4 - 溴吡啶盐酸盐 (3.89g) 溶解在含有三乙胺 (25ml) 和水 (5ml) 的溶剂混合物中。无水氯化锂 (848mg)、溴化亚铜粉末 (30mg) 和 5 - 戊 - 4 - 炔 - 1 - 醇 (1.68g) 加入到该吡啶盐中, 将混合物搅拌, 让活性氮气流缓慢通过该溶液大约15分钟, 此后加入四 (三苯膦) 合钯 (231.1mg)。在氮气氛围下将反应混合物加热到回流, 并维持回流 2.5 小时。此后停止加热, 搁在一边, 让反应在室温下静置。让反应混合物在乙醚和盐水之间分配, 分离出反应产物。水层用乙醚进一步萃取 (4 × 50ml), 合并的萃取物用无水硫酸钠粉末干燥。将萃取物过滤、减压蒸发, 得到一种暗棕色油。用纯乙酸乙酯作洗脱液对这样得到的棕色油进行柱色谱提纯后得到一种黄色的油 (2.1g), 即 5 - (4 - 吡啶基) - 4 - 戊炔 - 1 - 醇, 该化合物在室温下静置时会慢慢固化并稍稍变暗。

25 步骤B: 5 - (4 - 吡啶基) - 戊 - 1 - 醇

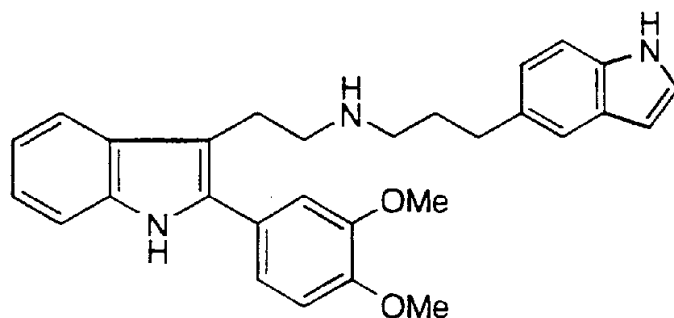
32

化合物 (1.4g)。

步骤 C: 5 - (4 - 吡啶基) - 戊醛

草酰氯 (2ml 2M 无水二氯甲烷溶液) 置于冷烘箱干燥的烧瓶中, 用干冰和丙酮冷却浴冷却至 - 78 °C, 然后用 3 分钟的时间将 DMSO (632mg) 在无水二氯甲烷 (1ml) 中的溶液逐滴加入到该草酰氯中, 并再搅拌 3 分钟。用约 3 分钟的时间将 [5 - (4 - 吡啶基) - 4 - 戊 - 1 - 醇 (0.6g) 的无水二氯甲烷 (5ml) 溶液加入到该反应烧瓶中, 并反应搅拌 15 分钟。加入无水三乙胺 (2.82ml), 反应混合物再搅拌 2 小时, 在此期间, 冷却浴已温热至室温。加入饱和盐水使反应终止, 然后用二氯甲烷萃取, 丢弃水层, 二氯甲烷萃取物用无水硫酸钠粉末干燥、过滤及真空蒸发, 留下一一种油状残留物。以乙酸乙酯为洗脱液用硅胶柱色谱分离出产品 (488mg)。

实例 2.2



{ 2 - [2 - (3,4 - 二甲氧基苯基) - 1H - 吲哚 - 3 - 基] 乙基 } - [3 - (1H - 吲哚 - 5 - 基) 丙基] 胺

步骤 2.2A N - { 2 - [2 - (3,4 - 二甲氧基苯基) - 1H - 吲哚 - 3 - 基] 乙基 } - 3 - (1H - 吲哚 - 5 - 基) 丙酰胺

在 0 °C 往 3 - (1H - 吲哚 - 5 - 基) 丙酸 (50mg 在 2.5ml N,N - 二甲基甲酰胺中) 的溶液中依次加入 43mg 1 - 羟基苯并三唑和 71mg 1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺盐酸盐, 让该混合物温热至室温。23 分钟后, 加入 155mg 2 - [2 - (3,4 - 二甲氧基苯基) - 1H - 吲哚 - 3 - 基] - 乙胺, 混合物在室温下再搅拌 1 小时。加入水使反应终止, 混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤、用硫酸钠干燥, 浓缩的油用硅胶闪色谱 (二氯甲烷 : 甲醇 = 95 : 5) 提纯后得到标题化合物 (111mg)。

步骤 2. 2B {2 - [2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) - 1H - 吡啶
- 3 - 基] 乙基 } - [3 - (1H - 吡啶 - 5 - 基) 丙基] 胺

在 0 °C 往 N - { 2 - [2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) - 1H - 吡啶
- 3 - 基] 乙基 } - 3 - (1H - 吡啶 - 5 - 基) 丙酰胺 (60mg 在 2.0ml
5 无水四氢呋喃中) 的溶液中加入 26mg 氢化铝锂, 混合物在油浴上加热
至 77 °C。 5.5 小时后, 混合物冷却至 0 °C, 加入 0.025ml 水使反应终止,
猛烈搅拌 30 分钟, 此时将悬浮液通过硫酸钠层过滤, 滤液真空浓缩,
经闪色谱提纯(二氯甲烷 : 甲醇 = 92 : 8)得到标题化合物 (32mg)。
m/e = 454 (M + H)。

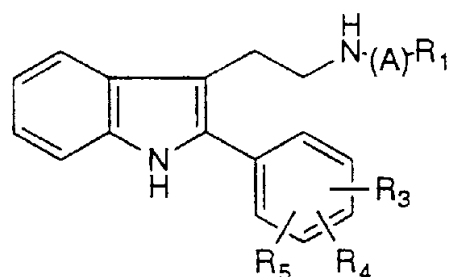
10 按照类似于实例 2. 1 和 2. 2 中所述的程序, 制备了下列化合物:

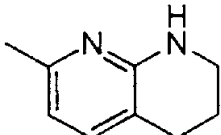
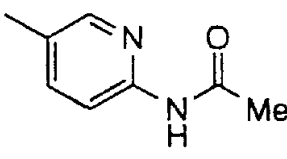
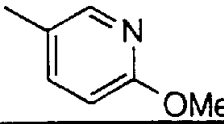
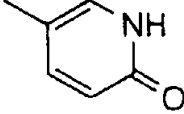
15

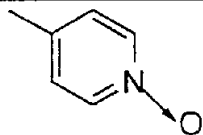
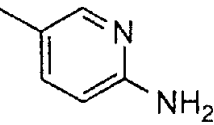
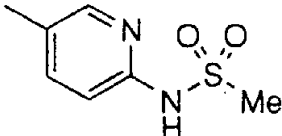
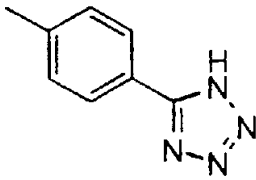
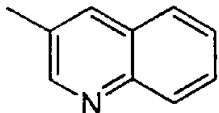
20

25

30



实例号	R ₁	R ₃ ,R ₄ ,R ₅	A=(CH ₂) _n	m/e
2A	3-苯基三嗪	3,4-OMe	1	428 (M + H)
2B	5-吲哚	3,4-OMe	1	426 (M + H)
2C	5-苯并咪唑	3,4-OMe	1	427 (M + H)
2D	4-吲哚	3,4-OMe	1	426 (M + H)
2E	3-吡啶基	3,5-Me	5	412 (M + H)
2F	4-吡啶基	3,5-Me	4	398 (M + H)
2G	2-吡啶基	3,5-Me	4	398 (M + H)
2H	3-吡啶基	3,5-Me	4	398 (M + H)
2I	5-嘧啶	3,5-Me	4	399 (M + H)
2J		3,5-Me	4	453 (M + H)
2K		3,5-Me	4	455 (M + H)
2L		3,5-Me	4	428 (M + H)
2M		3,5-Me	4	415 (M + H)

2N		3,5-Me	4	414 (M + H)
2O		3,5-Me	4	413 (M + H)
2P		3,5-Me	4	491 (M + H)
2Q	4-吡啶基	3,5-Me	2	370 (M + H)
2R	3-吡啶基	3,5-Me	2	370 (M + H)
2S	2-吡啶基	3,5-Me	2	370 (M + H)
2T	4-咪唑基	3,5-Me	2	359 (M + H)
2U	4-吡啶基	3,5-Me	1	356 (M + H)
2V	2-吡啶基	3,5-Me	1	356 (M + H)
2W	3-吡啶基	3,5-Me	1	356 (M + H)
2X	3-吡啶基	3,5-Me	3	384 (M + H)
2Y	4-吡啶基	3,5-Me	3	384 (M + H)
2Z	3-喹啉基	3,5-Me	4	448 (M + H)
2AA		3,5-Me	4	481 (M + NH ₃)
2BB		3,5-Me	4	—

实例 3

[3 - (3H - 苯并咪唑 - 5 - 基) - 烯丙基] - { 2 - [2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 乙基 } - 胺

5 步骤 3A { 2 - [2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 乙基 } - [3 - (1 - 甲磺酰基 - 1H - 苯并咪唑 - 5 - 基) - 烯丙基] 胺

在 0 °C 往 3 - (1H - 苯并咪唑 - 5 - 基) - 丙 - 2 - 烯 - 1 - 醇 (44mg 在 2ml 二氯甲烷和 0.1ml N, N - 二甲基甲酰胺的混合物中) 的溶液中依次加入 346mg 溴化四丁铵、 0.110ml 二异丙基乙胺和 100mg 10 甲磺酸酐, 让混合物温热至室温。 1 小时后, 将该混合物加入到 2 - [2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 乙胺 (300mg 在 6ml 二氯甲烷和 1.5ml N, N - 二甲基甲酰胺的混合物中) 的溶液中, 继续搅拌 2.5 小时。此时将该混合物真空浓缩, 残留物用硅胶闪色谱提纯 (二氯甲烷 : 甲醇 = 91 : 9) 得到标题化合物 (24mg)。

15 步骤 3B [3 - (3H - 苯并咪唑 - 5 - 基) - 烯丙基] - { 2 - [2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 乙基 } - 胺

在 0 °C 往 { 2 - [2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 乙基 } - [3 - (1 - 甲磺酰基 - 1H - 苯并咪唑 - 5 - 基) - 烯丙基] 胺 (24mg 在 1.5ml 甲醇中) 的溶液中加入 0.225ml 2N 氢氧化 20 钾溶液, 让混合物温热至室温。 1.5 小时后, 加入 0.30ml 1N 盐酸使反应终止, 经真空浓缩后用硅胶闪色谱提纯 (二氯甲烷 : 甲醇 = 88 : 12) 得到标题化合物 (12mg)。 $m/e = 453 (M + H)$

合成中间体的制备

25 步骤 A 1H - 苯并咪唑 - 5 - 羧酸 N, N - 二甲氧基, 甲基酰胺
在 0 °C 往 1H - 苯并咪唑 - 5 - 羧酸 (500mg 在 7ml N, N - 二甲基甲酰胺中) 的悬浮液中依次加入 500mg 1 - 羟基苯并三唑 (HOBt) 和 828mg 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDC), 让混合物温热至室温。 42 分钟后, 加入 1.05g N, O - 二甲基羟基胺盐酸盐和 1.5ml 三乙胺, 在室温下继续搅拌。 1 小时后加入 30 水使反应终止, 用乙酸乙酯萃取分离出产物。浓缩物经硅胶闪色谱提纯 (二氯甲烷 : 甲醇 = 90 : 10) 后得到标题化合物 (458mg)。

步骤 B 1H - 苯并咪唑 - 5 - 甲醛

在 - 78 °C 往 1H - 苯并咪唑 - 5 - 羧酸 N, N - 甲氧基, 甲基酰胺 (458mg 在 5ml 乙醚和 10ml 四氢呋喃的混合物中) 的溶液中加入 3.7ml 1.5M 氢化二异丁基铝的甲苯溶液, 混合物在低温下搅拌。 1 小时后, 用套管将反应混合物引入到 1M 酒石酸钠钾的 0 °C 溶液中。所形成的浆状物在室温下猛烈搅拌 2 小时, 然后用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗洗
5 涤、用硫酸钠干燥及真空浓缩, 得到粗标题化合物 (250mg)。

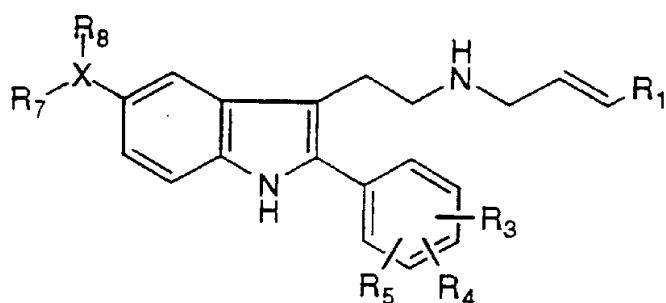
步骤 C 3 - (1H - 苯并咪唑 - 5 - 基) - 丙烯酸甲酯

在 0 °C 往 1H - 苯并咪唑 - 5 - 甲醛 (250mg 在 12ml 无水四氢呋喃中) 的溶液中加入 1.43g (三苯基亚正膦基) 乙酸甲酯, 让混合物温
10 热至室温。 24 小时后, 将混合物进行真空浓缩, 用硅胶闪色谱提纯 (二氯甲烷 : 甲醇 = 93 : 7) 后得到标题化合物 (257mg)。

步骤 D 3 - (1H - 苯并咪唑 - 5 - 基) - 丙 - 2 - 烯 - 1 - 醇

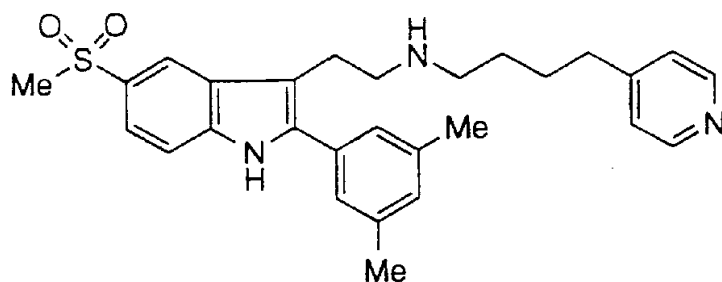
在 - 78 °C 往 3 - (1H - 苯并咪唑 - 5 - 基) - 丙烯酸甲酯 (50mg
15 在 1ml 无水四氢呋喃中) 的溶液中加入 1.24ml 1M 三仲丁基硼氢化锂的四氢呋喃溶液, 混合物在 - 78 °C 搅拌 4 小时, 接着温热至 - 40 °C 再搅拌 4 小时。加入甲醇水溶液使反应终止, 经真空浓缩后用硅胶闪色谱提纯 (二氯甲烷 : 甲醇 = 87 : 13) 得到标题化合物 (44mg)。

按照类似于上述的程序, 制备了下列化合物:



实例号	X-R ₇ ,R ₈	R ₁	R ₃ ,R ₄ ,R ₅	m/e
3A	H	5-苯并咪唑 N-SO ₂ Me	3,4-OMe	--

实例 4.1



[2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 5 - 甲磺酰基 - 1H - 吲哚 - 3 - 基] 乙基] - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基) 胺

10 步骤 4.1A 2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 5 - 甲磺酰基 - 1H - 吲哚 - 3 - 基] 乙胺

4 - (甲磺酰基) 苯基肼 (3.0g, 16.1mmol) 和 3 - 氯丙基 - 3, 5 - 二甲基苯基酮 (3.4g, 16.1mmol) 在叔丁醇 (25ml) 中的悬浮液在室温下搅拌 20 分钟, 并简单地在蒸气浴上加热。加入甲醇 (250ml), 15 混合物在回流下加热过夜。然后将混合物浓缩至某一小体积, 滤出结晶, 用冷甲醇洗涤。合并的滤液蒸发至干, 残留物在乙醚和水之间分配。醚层用水萃取 (2 次), 合并的水萃取物用乙醚洗涤, 用 5N 氢氧化钠碱化。产物用乙酸乙酯萃取 (3 次)。合并的有机萃取物用水洗涤、用硫酸钠干燥, 蒸发成浆 (3.1g)。粗产物用硅胶闪色谱提纯 (二氯甲烷 : 甲醇 = 9:1) 后得到标题化合物 (1.99g, 36 %), R_f 0.19 (水合茚三酮试验阳性)。

步骤 4.1B N - [2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 5 - 甲磺酰基 - 1H - 吲哚 - 3 - 基] 乙基] - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁酰胺

2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 5 - 甲磺酰基 - 1H - 吲哚 - 3 - 基] 乙胺 (1.29g, 3.77mmol)、4 - (4 - 吡啶基) 丁酸 (1.37g, 8.29mmol)、4 - 甲基吗啉 (1.25ml, 11.33mmol)、1 - 羟基苯并三唑 (1.53g, 11.33mmol) 和 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺盐酸盐 (1.74g, 9.08mmol) 在 N, N - 二甲基甲酰胺 (10ml) 中的混合物在室温下搅拌 14 小时。此时, 将该溶液与正丁醇 (3 ×) 共馏, 得到的残留物用硅胶闪色谱提纯 (二氯甲烷 : 甲醇 = 97:3) 后得到标题化合物 (1.45g, 79 %)。

步骤 4.1C [2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 5 - 甲磺酰基

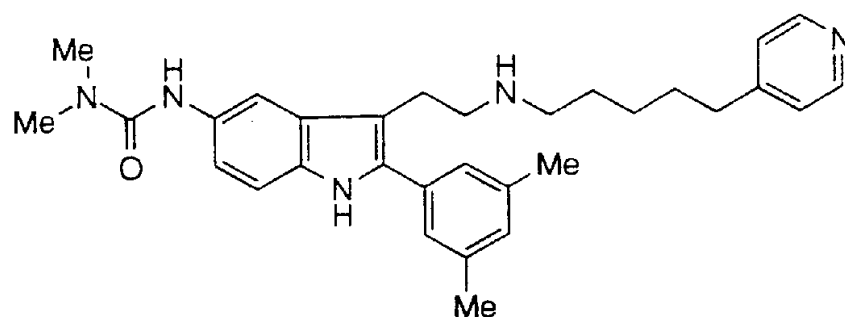
基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基] - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基) 胺

硼烷 - THF (1.0M 四氢呋喃溶液, 27ml) 滴加到 N - [2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 5 - 甲磺酰基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基] - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁酰胺 (1.45g, 2.96mmol) 的无水四氢呋喃 (20ml) 溶液中, 该溶液在回流下加热 2 小时。此时, 加入甲醇以遏止过量的硼烷, 将所得溶液蒸发至干。残留物溶于四氢呋喃 (20ml) 中, 加入 N, N - 二甲基乙醇胺 (8.9ml, 88.86mmol)。将此溶液加热回流 2.5 小时, 然后浓缩至干。粗产物用硅胶闪色谱提纯 (二氯甲烷 : 甲醇 = 95 : 5) 后得到标题化合物 (1.0g, 71%)。m/e = 476 (M + H)。

步骤 4. 1D 4 [2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 5 - 甲磺酰基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基] - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基) 胺 (二盐酸盐)

将氯化氢的乙醚溶液 (1.0M, 1.4ml) 滴加到 [2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 5 - 甲磺酰基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基] - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基) 胺 (300mg, 0.63mmol) 的四氢呋喃 (20ml) 0 °C 溶液中。10 分钟后, 将过量的氯化氢和溶剂蒸发掉, 得到固体物质。产物在 50 °C 在高真空下进一步干燥, 给出标题化合物。

实例 4.2



3 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - (5 - 吡啶 - 4 - 基 - 戊基氨基) - 乙基] - 1H - 吡啶 - 5 - 基] - 1, 1 - 二甲基脲

步骤 4. 2A 2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 5 - 硝基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 乙胺盐酸盐

1 - (4 - 氯 - 1 - 氧代 - 丁基) - 3, 5 - 二甲基苯 (2.5g) 溶解于 12ml 叔丁醇中, 在室温下搅拌, 接着 (加入) 4 - 硝基苯基胍

(1.65g)。反应混合物在室温搅拌 20 分钟, 然后加入水 (12ml) 和甲醇 (108ml), 加热至回流, 并在回流下保持 17 小时。将反应混合物冷却至室温, 在减压下在旋转蒸发器中脱除挥发性溶剂。残留物用有效氮气流吹扫一夜, 蒸发至干。固体干燥残留物用乙酸乙酯 (约 100ml) 研制, 用划痕法引发结晶, 样品在冰箱中放置 8 小时。这样得到的固体物质收集在抽吸烧结玻璃漏斗中, 并用无水乙酸乙酯洗涤该固体物质。得到 1.4g 固体产量。

步骤 4.2B { 2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 5 - 硝基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 乙基 } - 氨基甲酸叔丁酯

10 将 2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 5 - 硝基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 乙胺盐酸盐 (1g) 悬浮于无水二氯甲烷 (25ml) 中, 加入无水三乙胺 (0.806ml), 在室温下搅拌 5 分钟。[2 - (叔丁氧羰基氧亚氨基) 苯基乙腈] (890mg) 分成若干小份, 用 5 分钟时间加入到该色胺中, 在室温下将反应混合物搅拌过夜。让反应 (混合物) 在二氯甲烷和 5 % 柠檬酸之间分配。分离出二氯甲烷层, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠粉末干燥。将该萃取物过滤, 并蒸发至干。产物用硅胶柱色谱法分离, 用乙酸乙酯和己烷 (35 : 65, 体积比) 作洗脱剂。标题化合物的产量为 1g。

20 步骤 4.2C { 2 - [5 - 氨基 - 2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 乙基 } - 氨基甲酸叔丁酯

{ 2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 5 - 硝基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 乙基 } - 氨基甲酸叔丁酯 (0.4g) 溶解在甲醇 (25ml) 中, 加入二氧化铂 (IV)。将该混合物置于帕尔加氢装置中在 45 psi 压力下加氢 4 小时; 此时起始原料已消耗完毕并转变成产物。过滤除去催化剂, 滤液用旋转蒸发器在减压下蒸发, 在高真空下经过一夜除去最后的痕量溶剂, 得到粉末状的胺 (338mg)。

步骤 4.2D { 2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 5 - (3, 3 - 二甲基脲基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 乙基 } - 氨基甲酸叔丁酯

30 细粉状的 { 2 - [5 - 氨基 - 2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 乙基 } - 氨基甲酸叔丁酯 (265mg) 悬浮于无水四氢呋喃 (5ml) 中, 加入二异丙基乙胺 (0.146ml) 和二甲基氨基甲酰氯 (0.077ml)。反应混合物在室温下搅拌 2.5 天, 然后在旋转蒸发器中

浓缩，残留物涂在四块（20 × 20cm，1000μ）制备性硅胶板上，用含有甲醇和二氯甲烷（1：9 体积比）的溶剂体系洗脱。分离出粘稠胶状产物（299mg），长时间静置后会固化。

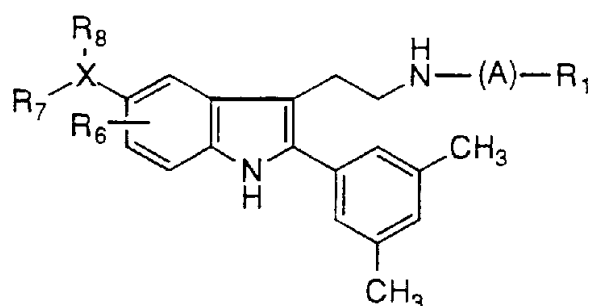
5 步骤 4.2E 3 - [3 - (2 - 氨基乙基) - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 基] - 1,1 - 二甲基脲

{ 2 - [2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 5 - (3,3 - 二甲基脲基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 乙基 } - 氨基甲酸叔丁酯（295mg）在含有二氯甲烷（6ml）、三氟乙酸（2ml）和茴香醚（2ml）的三元溶剂混合物中溶解 2.5 小时。然后在旋转蒸发器中脱除挥发性溶剂组分。将残
10 留物转移到甲醇中，然后在 4 块（20 × 20cm，1000μ）制备性硅胶板上提纯，用含有甲醇和二氯甲烷（体积比 = 1：9）的溶剂体系洗脱。分离出泡沫状物质的产物（222mg）。

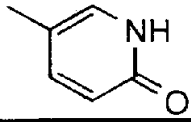
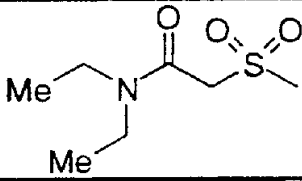
15 步骤 4.2F 3 - [2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - (5 - 吡啶 - 4 - 基 - 戊基氨基) - 乙基] - 1H - 吡啶 - 5 - 基] - 1,1 - 二甲基脲

从前面步骤得到的 3 - [3 - (2 - 氨基乙基) - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 基] - 1,1 - 二甲基脲（25mg）在约 0℃ 溶解在四氢呋喃（1ml）和氘氯仿（1ml）中，加入 5 - (4 - 吡啶基) 戊醛（10.6mg）。反应混合物在该温度下保持 15 分钟，然后依次
20 加入细粉状硼氢化钠和无水甲醇。反应混合物在约 0℃ 搅拌 15 分钟，然后加入 20 滴 2N 盐酸和水（1ml）使反应终止。在旋转蒸发器中脱除挥发物，用有效氮气流脱除水。残留物置于 4 块（20 × 20cm，500μ）制备性硅胶板上，用含有甲醇和二氯甲烷（体积比 = 1：9）的溶剂体系洗脱。分离出粘稠油状产物（14.2mg）。

25 按照类似于实例 4.1 和 4.2 中所述的程序，制备了下列化合物：



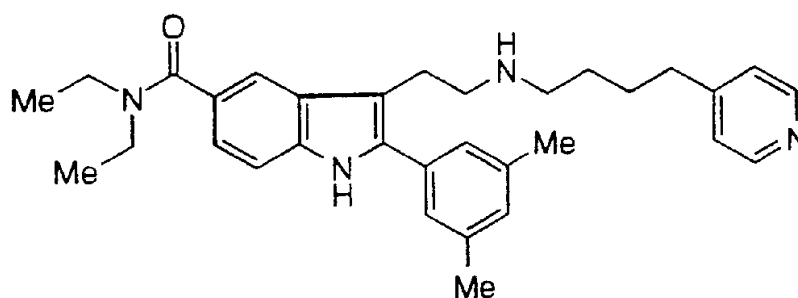
实例号	X-R ₇ ,R ₈	A = (CH ₂) _n	R ₁	m/e
4A	*	4	4-吡啶基	443 (M + H)
4B	Br	**	4-吡啶基	476 (M + H)
4C	-NH ₂	4	4-吡啶基	413 (M + H)
4D	-NH-COCH ₃	4	4-吡啶基	455 (M + H)
4E	-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	4-吡啶基	512 (M + H)
4F	-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	3-吡啶基	512 (M + H)
4G	-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	4	6-甲氧基- 3-吡啶基	542 (M + H)
4H	-NH-CO-N(CH ₃) ₂	5	3-吡啶基	498 (M + H)
4I	-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	5	3-吡啶基	526 (M + H)
4J	-NH-CO-N(CH ₂ CH ₃) ₂	5	4-吡啶基	526 (M + H)
4K	-NH-CO-N(CH ₃) ₂	4	6-甲氧基- 3-吡啶基	514 (M + H)
4L	-SO ₂ -CH ₂ -CO-Me	4	4-吡啶基	518 (M + H)
4M		4	4-吡啶基	520 (M + H)
4N		4	4-吡啶基	502 (M + H)
4O		4	4-吡啶基	504 (M + H)
4P	MeSO ₂ -	4	3-吡啶基	518 (M + H)

4Q	MeSO ₂ -	4	6-甲氧基-3-吡啶基	506 (M + H)
4R	MeSO ₂ -	4		492 (M + H)
4S	MeSO ₂ -	5	4-吡啶基	490 (M + H)
4T	MeSO ₂ -	5	3-吡啶基	490 (M + H)
4U		4	4-吡啶基	575 (M + H)

(*) - R₆ = 5-NO₂

(**) - R₆ = Br

实例 5.1



2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - [4 - (吡啶 - 4 - 基) 丁基氨基] 乙基] - 1H - 吲哚 - 5 - 羧酸二乙基酰胺二盐酸盐

步骤 5.1A 3 - (2 - 氨基乙基) - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吲哚 - 5 - 羧酸乙酯

7.60g (50mmol) 4 - 联氨基苯甲酸、10.55g (50mmol) 3 - 氯丙基·3,5 - 二甲基苯基酮和 200ml 无水乙醇的混合物在氮气保护下搅拌, 加热至回流。12 小时后, 将混合物冷却和过滤。另外用少量体积的乙醇洗涤过滤器上的固体物。滤液用 4ml 浓硫酸处理, 在氮气保护下搅拌回流 4 天。冷却后的混合物在冰浴中搅拌, 同时滴加乙醇钠 (在乙醇中 21 % 重量/重量) 直至混合物用 pH 试纸测试时显碱性为止。将该混合物过滤, 在 30 °C 进行真空浓缩。残留物在乙醚和水之间分配, 加入一些饱和氯化钠水溶液以有助于分层。水相用另外的 100ml 乙醚洗涤。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥、过滤及真空浓缩。残留的胶状物

用硅胶闪色谱(先后用 97:3:0.3 和 95:5:0.5 的二氯甲烷:甲醇:氢氧化铵洗脱)提纯后得到标题化合物(4.8g)。400MHz ^1H NMR (CDCl_3) 结果与预定的结构一致。质谱(PB - NH_3/CI): $m/e = 337$ ($M + H$)。

5 步骤 5.1B 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - [4 - (吡啶 - 4 - 基)丁基氨基]乙基] - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸乙酯

往干燥烧瓶中加入 5.0g (14.9mmol) 3 - (2 - 氨基乙基) - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸乙酯、1.98g (13.5mmol) 4 - (吡啶 - 4 - 基)丁醛(基本上按实例 2.1 所述方法制备;用 0.5ml CDCl_3 稀释)、8.12g (67.7mmol) 无水硫酸镁和电磁搅拌棒。该烧瓶用氮气吹洗、冷却至 -10°C , 用注射器逐渐注入 11.5ml 无水 CDCl_3 , 同时进行搅拌。接着移开隔片, 迅速加入 670mg (17.6mmol) 硼氢化钠。再迅速放回隔片, 用氮气再次吹洗该系统。在氮气保护下在约 -5°C 一边搅拌混合物一边用注射器逐渐加入 10ml 无水甲醇。在该温度下维持几分钟后, 从冷却浴中取出反应物, 并让其在 80ml 乙酸乙酯和 100ml 水之间分配。有机层用硫酸钠干燥、过滤及真空浓缩。残留物用硅胶闪色谱提纯(先后用 4 $\rightarrow$ 9% 和 5 $\rightarrow$ 15% 的甲醇在二氯甲烷中的洗脱液进行梯度洗脱)得到标题化合物(3.19g)。500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) 结果与预定结构一致。质谱(PB - NH_3/CI): $m/e = 470.4$ ($M + H$)。另外还分离出 1.91g 纯度较低的物质。

步骤 5.1C 3 - [2 - [苄氧羰基 - [4 - (吡啶 - 4 - 基)丁基]氨基]乙基] - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸乙酯

25 3.19g (6.83mmol) 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - [4 - (吡啶 - 4 - 基)丁基氨基]乙基] - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸乙酯在 25ml 无水二氯甲烷中的溶液在氮气保护下进行搅拌, 并在干冰 - 丙酮浴中冷却至 -78°C , 同时加入 2.38ml (1.76g, 13.7mmol) N, N - 二异丙基乙胺, 接着用注射器分批逐渐加入 3.4ml (4.06g, 23.7mmol) 氯甲酸苄酯。2.5 小时后, 从冷却浴中移出该溶液, 让其温热至室温, 然后让其在乙酸乙酯和 5% 硫酸氢钾水溶液之间分配。有机相用硫酸镁干燥、过滤及真空浓缩。残留物用硅胶闪色谱提纯(用

0.5→10 % 甲醇在二氯甲烷中的洗脱液进行梯度洗脱) 得到定量收率的黄色泡沫状产物。500 MHz ^1H NMR 结果是复杂的, 其原因是存在旋转异构体, 但是仍与预定结构一致。质谱 (PB - NH_3/CI): $m/e = 604.3$ (M + H)。

5 步骤 5.1D 3 - [2 - [苄氧羰基 - [4 - (吡啶 - 4 - 基) 丁基] 氨基] 乙基] - 2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸盐

将 4.11g (6.83mmol) 3 - [2 - [苄氧羰基 - [4 - (吡啶 - 4 - 基) 丁基] 氨基] 乙基] - 2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸乙酯在 161ml (80.5mmol) 0.50N 氢氧化钾甲醇溶液中的溶液在约 60 °C 进行搅拌, 同时逐渐加入 19ml 水。在回流下继续搅拌过夜。冷却后的混合物在真空下浓缩, 所得黄色固体物在 250ml 1:1 的乙酸乙酯 - 四氢呋喃混合物和 250ml 0.5N 盐酸之间分配。有机相用 0.5N 盐酸洗涤 2 次, 然后用硫酸镁干燥、过滤及真空浓缩。所得固体物
10 - 5 - 羧酸乙酯在 161ml (80.5mmol) 0.50N 氢氧化钾甲醇溶液中的溶液在约 60 °C 进行搅拌, 同时逐渐加入 19ml 水。在回流下继续搅拌过夜。冷却后的混合物在真空下浓缩, 所得黄色固体物在 250ml 1:1 的乙酸乙酯 - 四氢呋喃混合物和 250ml 0.5N 盐酸之间分配。有机相用 0.5N 盐酸洗涤 2 次, 然后用硫酸镁干燥、过滤及真空浓缩。所得固体物
15 用乙醚研制并收集在过滤器上, (干燥后) 得到 3.46g 黄色固体, 熔点 133.5 - 137.5 °C; TLC (95 : 5 : 0.5 的 CH_2Cl_2 - MeOH - AcOH) 分析结果表明是均匀体。500 MHz ^1H NMR (DMSO - d_6) 结果与预定结构一致。质谱 (ESI): $m/e = 576.4$ (M + H)。

步骤 5.1E [2 - [5 - 二乙基氨基甲酰基 - 2 - (3, 5 - 二
20 甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基] - [4 - (吡啶 - 4 - 基) 丁基] 氨基甲酸苄酯

846mg (1.38mmol) 3 - [2 - [苄氧羰基 - [4 - (吡啶 - 4 - 基) 丁基] 氨基] 乙基] - 2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸盐、862mg (1.66mmol) 苯并三唑 - 1 - 基氧 - 三(吡咯烷子基) 磷鎓六氟磷酸盐 (PyBOP) 和 8.5ml 无水二氯甲烷的混合物用 1.16ml (839mg, 8.29mmol) 三乙胺处理, 几分钟后再用 0.715ml (505mg, 6.91mmol) 二乙胺处理。所得溶液在氮气保护下在室温下搅拌过夜, 然后在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。有机层用硫酸钠干燥、过滤及真空浓缩。残留物用硅胶闪色谱提纯 (用 1→5 % 甲
25 醇在二氯甲烷中的洗脱液进行梯度洗脱) 得到定量收率的期望产物; 在 95 : 5 的 CH_2Cl_2 - MeOH 中的 TLC 分析结果证明是均匀体。500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) 结果是复杂的, 这是由于存在旋转异构体所致,
30 醇在二氯甲烷中的洗脱液进行梯度洗脱) 得到定量收率的期望产物; 在 95 : 5 的 CH_2Cl_2 - MeOH 中的 TLC 分析结果证明是均匀体。500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) 结果是复杂的, 这是由于存在旋转异构体所致,

但是仍与预定结构一致。质谱 (ESI): $m/e = 631.5 (M + H)$ 。

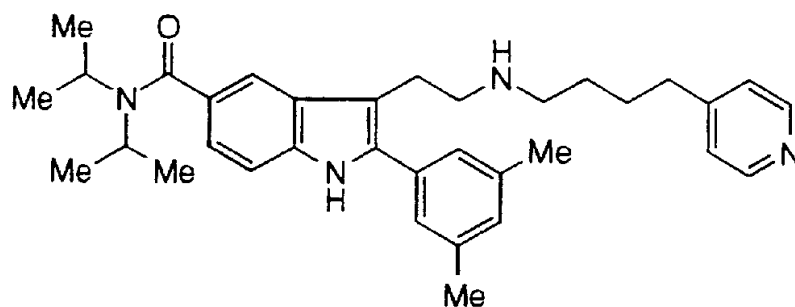
步骤 5.1F 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - [4 - (吡啶 - 4 - 基) 丁基氨基] 乙基] - 1H - 吲哚 - 5 - 羧酸二乙基酰胺

871mg (1.38mmol) [2 - [5 - 二乙基氨基甲酰基 - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吲哚 - 3 - 基] 乙基] - [4 - (吡啶 - 4 - 基) 丁基] 氨基甲酸苄酯、300mg 20 % 氢氧化钡/碳和 40ml 2 - 甲氧基乙醇在约 45 psig 氢气压的压力容器中振动 2.3 小时。通过硅藻土过滤除去催化剂, 滤液真空浓缩。残留物用硅胶闪色谱提纯(用梯度从 99:1:0.1→93:7:0.7 的 CH_2Cl_2 - MeOH - 浓 NH_4OH 洗脱) 得到 454mg (66 %) 黄色泡沫; 在 95:5:0.5 的 CH_2Cl_2 - MeOH - 浓 NH_4OH 中的 TLC 分析表明是均匀体。500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) 结果与预定结构一致。质谱 (ESI): $m/e = 497.5 (M + H)$ 。

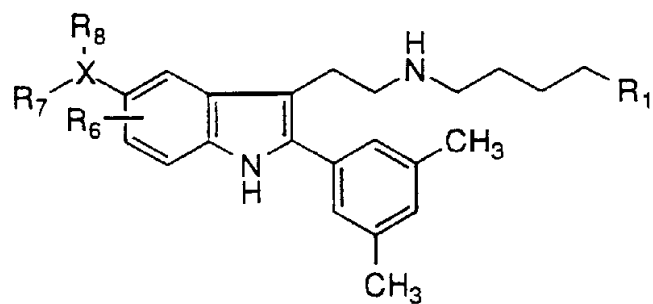
步骤 5.1G 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - [4 - (吡啶 - 4 - 基) 丁基氨基] 乙基] - 1H - 吲哚 - 5 - 羧酸二乙基酰胺二盐酸盐

452mg (0.914mmol) 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - [4 - (吡啶 - 4 - 基) 丁基氨基] 乙基] - 1H - 吲哚 - 5 - 羧酸二乙基酰胺的甲醇 (45ml) 溶液用 1.83ml (3.66mmol) 2N 盐酸处理。几分钟后, 将溶液蒸发至干。残留物从甲醇中再浓缩, 然后用乙醚研制。过滤收集固体物, 用另外的乙醚洗涤, 干燥后得到 455mg (87 %) 浅黄色粉末, 熔点 154 - 157 $^{\circ}\text{C}$ 。500MHz ^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$) 结果与预定结构一致。

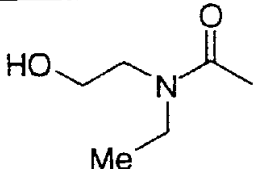
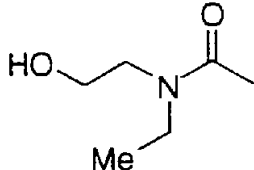
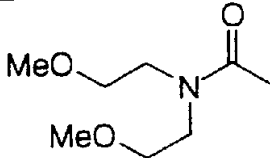
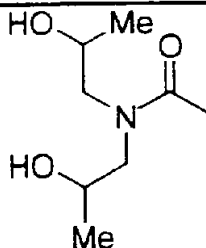
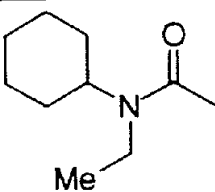
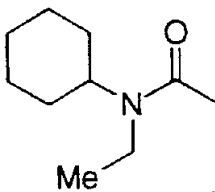
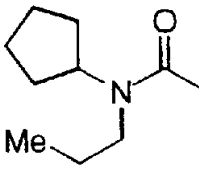
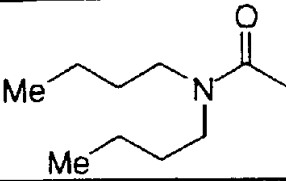
实例 5.2

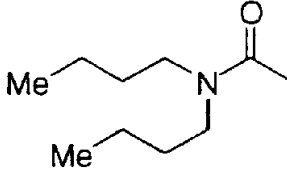
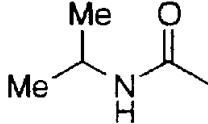
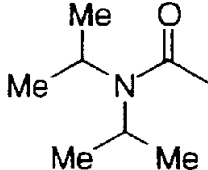
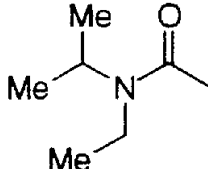
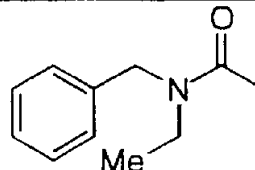
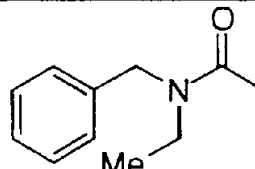
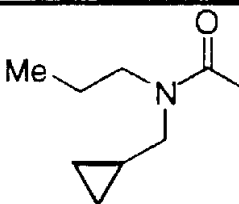
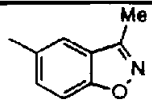
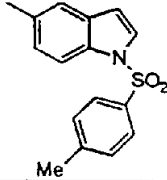


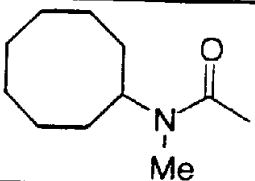
按照类似于实例 5 中所述的程序, 制备了下列化合物:



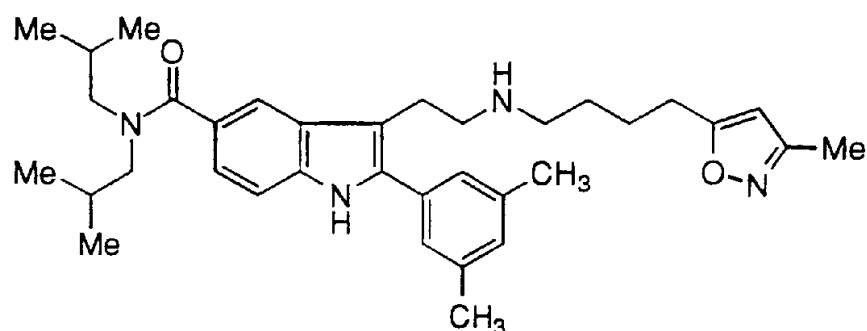
实例号	X-R ₇ ,R ₈	R ₆	R ₁	m/e
5A		H	4-吡啶基	470 (M + H)
5B		H	3-吡啶基	470 (M + H)
5C		H	3-吡啶基	469 (M + H)
5D		H	4-吡啶基	469 (M + H)
5E		H	3-吡啶基	497 (M + H)
5F		H	4-吡啶基	605 (M + H)

5G		H	3-吡啶基	513 (M + H)
5H		H	4-吡啶基	513 (M + H)
5I		H	3-吡啶基	557 (M + H)
5J		H	3-吡啶基	557 (M + H)
5K		H	3-吡啶基	551 (M + H)
5L		H	4-吡啶基	551 (M + H)
5M		H	4-吡啶基	551 (M + H)
5N		H	3-吡啶基	553 (M + H)

5O		H	4-吡啶基	553 (M + H)
5P		H	3-吡啶基	483 (M + H)
5Q		H	4-吡啶基	525 (M + H)
5R		H	3-吡啶基	511 (M + H)
5S		H	3-吡啶基	559 (M + H)
5T		H	4-吡啶基	559 (M + H)
5U		H	3-吡啶基	537 (M + H)
5V	-CON(Et) ₂	H		551 (M + H)
5W	-COOMe	6-Cl	4-吡啶基	490 (M + H)
5X	-CON(iBu) ₂	6-Cl	4-吡啶基	587 (M + H)
5Y	-CON(Et) ₂	H		689 (M + H)

5Z	-CON(CH ₂ CH ₂ CN)- 环己基	H	4-吡啶基	576 (M + H)
5AA		H	4-吡啶基	565 (M + H)
5BB	-COOMe	4-Cl	4-吡啶基	490 (M + H)
5CC	-CON(iBu) ₂	4-Cl	4-吡啶基	587 (M + H)
5DD	-CON(Et) ₂	6-Cl	4-吡啶基	531 (M + H)

实例 6



2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - { 2 - [4 - (3 - 甲基异噁唑 - 5 - 基) 丁基氨基] - 乙基 } - 1H - 吲哚 - 5 - 羧酸二异丁基酰胺

在 0℃ 往 3 - (2 - 氨基乙基) - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吲哚 - 5 - 羧酸二异丁基酰胺 (基本上按实例 5.1 中所述方法制备) (83mg) 在 2.5ml 无水 CDCl₃ 中的溶液中加入 240mg 硫酸镁, 然后再加入 30.6mg 4 - (3 - 甲基异噁唑 - 5 - 基) - 丁醛, 并在低温下进行搅拌。15 分钟后, 加入硼氢化钠 (30.2mg 在 1.5ml 无水甲醇中) 的冷溶液, 再将混合物搅拌 15 分钟。此时, 加水使反应终止, 先用乙酸乙酯萃取, 再用二氯甲烷萃取, 合并的有机物用硫酸钠干燥。浓缩物用硅胶制备性 TLC 提纯 (二氯甲烷 : 甲醇 = 9 : 1) 后得到标题化合物 (28mg)。m/e = 557 (M + H)。

合成中间体的制备

4 - (3 - 甲基异噁唑 - 5 - 基) 丁醛

步骤 A 叔丁基己 - 5 - 炔氧基二甲基硅烷

在 0℃ 往己 - 5 - 炔 - 1 - 醇 (1.96g 在 40ml 无水二氯甲烷中)

的溶液中加入 3.48ml 三乙胺,接着再加入 3.31g 叔丁基二甲基甲硅烷基氯,混合物在搅拌下慢慢温热至室温。60 小时后,将混合物过滤,除去固体物,滤液在真空下浓缩,经硅胶闪色谱提纯(乙酸乙酯:己烷 = 1:9→1:3)后得到标题化合物(1.62g)。

5 步骤 B 5 - [4 - (叔丁基二甲基硅烷氧基)丁基] - 3 - 甲基异噁唑

往叔丁基己 - 5 - 炔氧基二甲基硅烷(1.0g 在 20ml 无水甲苯中)的溶液中加入 530mg 硝基乙烷,接着再加入 1.31ml 三乙胺和 1.1g 异氰酸 4 - 氯苯基酯,混合物在室温下搅拌。1 小时后,内含物在油浴上加热至回流,再保持 20 小时,然后冷却至室温,过滤除去固体物。滤液经真空浓缩后用硅胶闪色谱提纯(乙酸乙酯:己烷 = 1:9→1:2),得到标题化合物(388mg)。

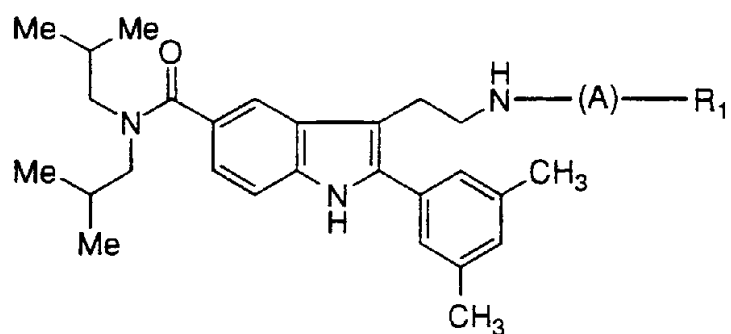
步骤 C 4 - (3 - 甲基异噁唑 - 5 - 基) - 丁 - 1 - 醇

15 在 0℃往 5 - [4 - (叔丁基二甲基硅烷氧基)丁基] - 3 - 甲基异噁唑(350mg 在 5ml 无水四氢呋喃中)的溶液中加入 1.62ml 1M 氟化四丁铵的四氢呋喃溶液,混合物在搅拌下温热至室温。16 小时后,混合物在真空下浓缩,残留物用硅胶闪色谱提纯(乙酸乙酯:己烷 = 1:3→1:1)后得到标题化合物(147mg)。

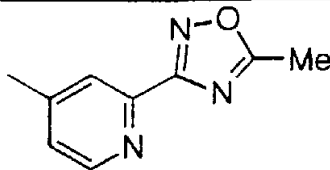
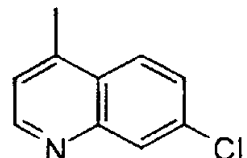
步骤 D 4 - (3 - 甲基异噁唑 - 5 - 基) - 丁醛

20 在 -78℃往草酰氯(0.40ml 2M 二氯甲烷溶液在 2ml 无水二氯甲烷中)的溶液中加入甲基亚砷(126mg 在 1ml 二氯甲烷中)的溶液,混合物在低温下搅拌 3 分钟。加入 4 - (3 - 甲基异噁唑 - 5 - 基) - 丁 - 1 - 醇(100mg 在 1ml 二氯甲烷中)的溶液,让反应进行 15 分钟,然后加入 0.67ml 三乙胺,让混合物温热至室温。30 分钟后,加入盐水,25 混合物用二氯甲烷萃取。有机部分用硫酸钠干燥及真空浓缩。残留物用硅胶闪色谱提纯(乙酸乙酯:己烷 = 1:1)后得到标题化合物(48mg)。

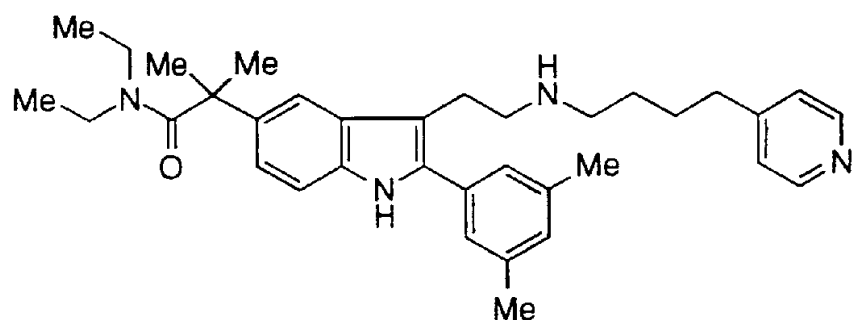
按照类似于实例 6 中所述程序,制备了下列化合物:



实例号	A = (CH ₂) _n	R ₁	m/e
6A	4	4-吡啶基	553 (M + H)
6B	4	3-吡啶基	553 (M + H)
6C	4	6-氨基-3-吡啶基	568 (M + H)
6D	4	6-氨基-3-吡啶基	583 (M + H)
6E	4	6-甲氧基-3-吡啶基	583 (M + H)
6F	4		571 (M + H)
6G	4		585 (M + H)
6H	4		587 (M + H)
6I	4		615 (M + H)
6J	4		642 (M + H)
6K	4	2-氟基-4-吡啶基	578 (M + H)
6L	4		569 (M + H)
6M	4		629 (M + H)

	6N	4	2-(CH ₂ NH-Boc)-4-吡啶基	--
5	6O	4	2-(CH ₂ NH ₂)-4-吡啶基	582 (M + H)
	6P	4	6-(SMe)-3-吡啶基	599 (M + H)
	6Q	4	5-羧乙氧基-3-吡啶基	625 (M + H)
	6R	4	6-(NHCOOEt)-3-吡啶基	--
10	6S	4	2,3,5,6-四氟-4-吡啶基	625 (M + H)
	6T	3	3-吡啶基	--
	6U	4	6-[NHS(O) ₂ CF ₃]-3-吡啶基	--
	6V	4	6-[NHS(O) ₂ CH ₃]-3-吡啶基	646 (M + H)
15	6W	4	5-氟基-3-吡啶基	--
	6X	4		--
20	6Y	4	3,5-二氯-4-吡啶基	621 (M + H)
	6Z	4		638 (M + H)

实例 7.1



2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - [4 - (吡啶 - 4

-基)丁基氨基]乙基]-1H-吡啶-5-基]-N,N-二乙基异丁酰胺

步骤 7.1A 2-[3-(2-氨基乙基)-2-(3,5-二甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]-N,N-二乙基异丁酰胺

5 4.85g (23mmol) 3-氯丙基·3,5-二甲基苯基酮和 6.87g (27.6mmol) N,N-二乙基-2-(4-胍基苯基)异丁酰胺在 92ml 无水乙醇中的溶液在氮气保护下加热回流 43 小时。然后使该溶液冷却并进行真空浓缩。残留物用硅胶闪色谱提纯(先用 0→5 % 甲醇在二氯甲烷中的洗脱液,然后用 95:5:0.5 的二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵和
10 92.5:7.5:0.75 的二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵进行梯度洗脱)后得到 873mg (9.4 %) 砖红色硬泡沫;在 95:5:0.5 的 CH_2Cl_2 -MeOH-浓 NH_4OH 中的 TLC 分析表明其纯度令人满意。500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) 结果与预定结构一致。质谱 (PB- NH_3/CI): $m/e = 406$ ($M + H$)。

15 步骤 7.1B 2-[2-(3,5-二甲基苯基)-3-[2-[4-(吡啶-4-基)丁基氨基]乙基]-1H-吡啶-5-基]-N,N-二乙基异丁酰胺

93.3mg (0.23mmol) 2-[3-(2-氨基乙基)-2-(3,5-二甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]-N,N-二乙基异丁酰胺、
20 37.7mg (0.253mmol) 4-(吡啶-4-基)丁醛和 138mg (1.15mmol) 硫酸镁的混合物用氮气吹洗,然后置于约 -10°C 的冰-甲醇浴中冷却,同时用注射器逐步加入 0.50ml CDCl_3 。在该温度下混合物在氮气保护下搅拌 1 小时。移开隔片使正好长得足以添加 11.3mg (0.30mmol) 硼氢化钠,然后用氮气重新吹洗该溶液。混合物在 -10
25 -5°C 搅拌,同时逐步加入 0.50ml 无水甲醇,并在此温度下继续搅拌。35 分钟后,让混合物在 5ml 乙酸乙酯和 5ml 水之间分配。乙酸乙酯层用盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥、过滤及真空浓缩。残留物在 Analtech tapered 硅胶 GF 板上二级制备 TLC (先在 90:10:1 的二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵中显色,再在 90:10 的二氯甲烷-甲醇中显色)。产物谱
30 带的分离给出 25.7mg (21 %) 浅金色玻璃状残留物;在 92.5:7.5:0.75 的 CH_2Cl_2 -MeOH-浓 NH_4OH 中的 TLC 分析表明实际上是均匀的。500 MHz ^1H NMR (CDCl_3) 结果与预定结构一致。质谱 (ESI):

$m/e = 539 (M + H)$ 。

合成中间体的制备

步骤 A 4 - 氯 - N - 甲氧基 - N - 甲基丁酰胺

往 4 - 氯丁酰氯 (10.0g 在 200ml 无水二氯甲烷中) 的溶液中加入
5 10.4g N, O - 二甲基羟基胺盐酸盐。混合物在氮气保护下进行搅拌,
并根据需要在冰浴中冷却,使温度维持在 25 °C 以下,同时用约 20 分钟
时间滴加三乙胺 (29.1ml), 形成沉淀。在室温下经过 1.5 小时后, 将
该混合物进行真空浓缩。残留物置于 100ml 乙醚和 100ml 饱和碳酸氢钠
水溶液之间分配。有机层用另外 100ml 饱和碳酸氢钠洗涤, 水层用乙醚
10 反萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥、过滤及真空浓缩, 得到 10.5g (90
%) 油状物, ^1H NMR (CDCl_3) 分析表明其纯度令人满意。质谱 (PB
- NH_3/CI) : $m/e = 166 (M + H)$ 。

步骤 B 3 - 氯丙基 · 3, 5 - 二甲基苯基酮

10.2ml (13.9g; 72mmol) 5 - 溴 - 间二甲苯在 200ml 无水四氢呋
15 喃中的溶液在氮气保护下在 - 78 °C 进行搅拌, 同时滴加 35.8ml
(84mmol) 2.5M 的正丁基锂四氢呋喃溶液。在 - 78 °C 经过 15 分钟
后, 用 25 - 30 分钟的时间滴加 10.0g (60mmol) 4 - 氯 - N - 甲氧
基 - N - 甲基丁酰胺在 30ml 无水四氢呋喃中的溶液。所得到的溶液在
- 78 °C 保持 45 分钟, 然后温热至室温。加入 40ml 2N 盐酸使反应终
20 止, 让反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。有机相先用饱和碳酸氢钠
水溶液洗涤, 然后用饱和氯化钠溶液洗涤。该有机溶液用硫酸钠干燥、
过滤及真空浓缩。残留物经闪色谱提纯后得到 8.91g (70 %) 油状物,
 ^1H NMR (CDCl_3) 分析表明其纯度令人满意。

25 步骤 AA 2 - (4 - 胍基苯基) 乙酸乙酯盐酸盐和 2 - (4 - 胍基苯基) 乙酸盐

该化合物 (该乙酯和该羧酸的混合物) 是按照 L. J. Street 等人的方
法: J. Med. Chem., 36, 1529 (1993), 由 13.4g (75mmol) 2 -
(4 - 氨基苯基) 乙酸乙酯通过重氮化和所得重氮盐的二氯化锡还原而
制得的。该物质以 2 次收获得到。第一次收获是 6.40g 粉末, 熔点 > 200
30 °C。400MHz ^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$) 分析表明该物质由大约 4 : 3
摩尔比的羧酸和乙酯的混合物组成。质谱 (PB - NH_3/CI) : 195 (乙
酯中含芳基胍阳离子)。第二次收获是 4.60g 粉末, 熔点 > 180 °C。

400MHz ^1H NMR (DMSO - d_6) 分析表明该物质由大约 7:1 摩尔比的羧酸和乙酯的混合物组成。对这两次收获的混合物组成进行分析之后, 计算得到总收率为 69 %。由于任何羧酸的酯化都发生在下一步骤, 所以无论是酯还是酸, 反应后都给出相同的产物。

5 步骤 AAA (+ / -) - 2 - (4 - 硝基苯基) 丙酸乙酯

往 9.76g (50mmol) (+ / -) - 2 - (4 - 硝基苯基) 丙酸在 150ml 无水乙醇中的溶液中加入 3.0ml 浓硫酸。所得溶液在氮气保护下进行回流搅拌。6 小时后, 使该溶液冷却, 并剧烈搅拌, 同时逐渐加入 250ml 饱和碳酸氢钠水溶液 (注意: 发泡)。然后让该混合物在 750ml 乙酸乙酯和 500ml 水之间分配。有机层依次先后用 100ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 100ml 饱和氯化钠水溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥、过滤及真空浓缩, 得到 10.86g (97 %) 油, 在 9:1 的己烷 - EtOAc 中的 TLC 分析表明该油是均匀的。400MHz ^1H NMR (CDCl_3) 分析结果与预定结构一致。

15 步骤 BBB 2 - 甲基 - 2 - (4 - 硝基苯基) 丙酸乙酯

924mg (23mmol) 氯化钠 (在油中 60 %) 在 21ml 无水 N, N - 二甲基甲酰胺中的悬浮液在氮气保护下在冰浴中进行搅拌, 同时用约 10 分钟时间逐渐加入 4.68g (21mmol) (+ / -) - 2 - (4 - 硝基苯基) 丙酸乙酯在 20.5ml 无水 N, N - 二甲基甲酰胺中的溶液。在添加过程中, 会显出浓的紫色。然后让混合物温热至室温。约 1 小时后, 混合物再置于冰浴中冷却, 同时用约 10 分钟时间通过注射器滴加 1.44ml (3.28g, 23mmol) 甲基碘在 5ml 无水 N, N - 二甲基甲酰胺中的溶液, 并维持内部温度 10 - 15 $^{\circ}\text{C}$ 。让混合物温热至室温, 其颜色变成棕色。1 小时后, 加入另外的 187ml (426mg, 3mmol) 甲基碘。到次日, 混合物成为一种浅灰色固体在金黄色液体中的悬浮液。在剧烈搅拌下逐渐加入 10ml 5 % 硫酸氢钾水溶液, 使反应终止。让混合物在 400ml 乙醚和 400ml 水之间分配。有机层先用额外的 3 $\times$ 400ml 水洗涤, 然后再用 50ml 饱和氯化钠溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥、过滤及真空浓缩。残留物经硅胶闪色谱 (用 19:1 的己烷 - EtOAc 洗脱) 后得到 4.31g (87 %) 油, 在 9:1 的己烷 - EtOAc 中的 TLC 分析表明该油是均匀的。400MHz ^1H NMR (CDCl_3) 结果与预定结构一致。

30 步骤 CCC 2 - 甲基 - 2 - (4 - 硝基苯基) 丙酸

11g (24mmol) 2 - 甲基 - 2 - (4 - 硝基苯基) 丙酸乙酯在 1 升 0.5M 氢氧化钾的甲醇溶液中的溶液在氮气保护下进行搅拌, 加热至约 50 °C, 此时逐渐加入 111ml 水。所得溶液搅拌回流一夜, 然后真空浓缩。残留物在乙酸乙酯 - 四氢呋喃和 0.5N 盐酸之间分配。水层用氯仿反复萃取。有机级分用硫酸镁干燥及真空浓缩, 得到 9.4g (94 %) 无定形黄棕色固体, 在 95 : 5 : 0.5 的 CH₂Cl₂ - MeOH - AcOH 中的 TLC 分析表明是均匀的。500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 结果与预定结构一致。

步骤 DDD N, N - 二乙基 - 2 - (4 - 硝基苯基) 异丁酰胺

10 往 8.36g (40mmol) 2 - 甲基 - 2 - (4 - 硝基苯基) 丙酸中加入 18ml 环己烷和 9ml 亚硫酸氯。混合物在氮气保护下搅拌, 加热回流。固体物逐渐溶解, 并观察到气体逸出。20 小时后, 将该溶液冷却, 在氮气流下蒸发, 然后真空干燥。残留的浅橙色固体物溶解在 50ml 无水四氢呋喃中, 然后滴加到 9.10ml (6.43g, 88mmol) 二乙胺在 100ml 15 无水四氢呋喃中的搅拌着的、在约 -10 - -15 °C 的冰 - 甲醇浴中的溶液中。滴加过程中会产生沉淀, 滴加完毕后, 让混合物逐渐温热至室温。2 天后, 混合物进行真空浓缩, 残留物在 250ml 乙酸乙酯和 200ml 水之间分配。有机相进一步用水洗涤, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 最后用盐水洗涤。该乙酸乙酯溶液用硫酸镁干燥、过滤及真空浓缩。残留 20 的油用硅胶闪色谱提纯 (先用 6 : 1, 然后用 5 : 1 己烷 - 乙酸乙酯洗脱) 后得到 9.45g (85 %) 浅黄色固体, 熔点 59.5 - 61 °C; 在 2 : 1 的己烷 - EtOAc 中的 TLC 分析表明是均匀的。500MHz ¹H NMR (CDCl₃) 结果与预定结构一致。质谱 (PB - NH₃/CI) : m/e = 265 (M + H) 。

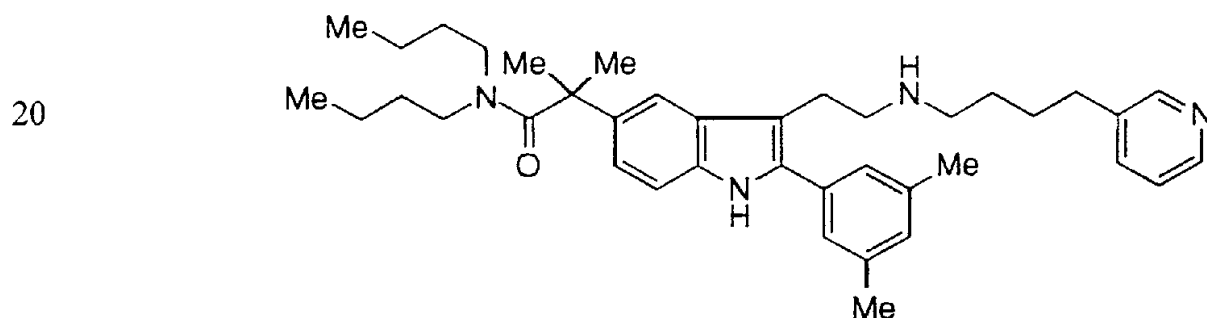
25 步骤 EEE 2 - (4 - 氨基苯基) - N, N - 二乙基异丁酰胺

9.38g (35.5mmol) N, N - 二乙基 - 2 - (4 - 硝基苯基) 异丁酰胺、400mg 10 % 钯/碳和 120ml 无水乙醇在压力容器中与氢气 (初始氢压 47 psig) 一起振动 22 小时。在氮气保护下通过硅藻土过滤除去催化剂, 滤饼用额外的乙醇洗涤。滤液经真空浓缩后得到 8.5g (100 30 %) 灰白色固体, 熔点 89 - 90 °C, 在 98 : 2 的 CH₂Cl₂ - MeOH 中的 TLC 分析表明是均匀的。500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) 结果与预定结构一致。质谱 (PB - NH₃/CI) : m/e = 235 (M + H) 。

步骤 FFF N,N - 二乙基 - 2 - (4 - 胼基苯基) 异丁酰胺

往 8.5g (35.5mmol) 2 - (4 - 氨基苯基) - N,N - 二乙基异丁酰胺中加入 35.5ml 浓盐酸, 将混合物搅拌直到得到均匀溶液为止。然后在 -10 - -5 °C 在冰 - 丙酮浴中搅拌, 同时用约 25 分钟时间滴加 2.55g (36.9mmol) 亚硝酸钠在 15.3ml 水中的溶液。在此温度下再继续搅拌 1 小时。混合物保冷, 并用 1 小时时间一小份一小份地加入到 40.1g (178mmol) 氯化亚锡二水合物在 28.5ml 浓盐酸中的溶液中, 该溶液在氮气保护下在冰 - 丙酮浴 (约 - 10 °C) 中进行搅拌。添加完毕后, 在冷却浴中继续搅拌 1 小时。然后让混合物温热至近室温, 同时剧烈搅拌, 得到均匀溶液。让该溶液在 500ml 乙酸乙酯和 50ml 水之间分配。乙酸乙酯层用另外 50ml 水洗涤, 然后用 500ml 半饱和碳酸氢钠水溶液小心处理。小心搅拌混合物, 放出相当可观的气体 and 产生沉淀。将粘稠状的混合物过滤, 然后分离各相。乙酸乙酯相用 50ml 盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥、过滤及在室温下进行真空浓缩, 得到 7.04g (80 %) 有点发粘的橙色固体, TLC、NMR 及质谱分析表明该固体物不确定, 但仍适用于下一步骤。

实例 7.2



25 2 - [2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - [4 - (吡啶 - 3 - 基) 丁基氨基] 乙基] - 1H - 吲哚 - 5 - 基] - N,N - 二丁基异丁酰胺

步骤 7.2A 2 - [2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - [4 - (吡啶 - 3 - 基) 丁基氨基] 乙基] - 1H - 吲哚 - 5 - 基] - 2 - 甲基丙酸乙酯

30 甲基丙酸乙酯

在一个装有 3.00g (7.93mmol) 2 - [3 - (2 - 氨基乙基) - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吲哚 - 5 - 基] - 2 - 甲基丙酸乙酯

(基本上按实例 7.1 步骤 A 所述方法制备)、4.76g (39.7mmol) 无水 MgSO_4 和磁搅拌棒的干燥烧瓶上装上隔片和连到 Firestone 阀上的针状适配器。用 N_2 充分吹洗该烧瓶, 混合物在 $-10 - -5^\circ\text{C}$ 的冰-甲醇浴中冷却并剧烈搅拌, 同时用 10 - 15 分钟时间通过注射器逐渐加入 1.32g (8.88mmol) 4-(吡啶-3-基)丁醛在 15ml 无水 CDCl_3 中的溶液。所得混合物在 N_2 保护下在 $-10 - -5^\circ\text{C}$ 搅拌 40 - 45 分钟。然后移开隔片, 使正好长得能加入 390mg (10.3mmol) 硼氢化钠。混合物在 N_2 保护下在 $-10 - -5^\circ\text{C}$ 搅拌, 同时用几分钟时间通过注射器逐滴加入 10ml 无水甲醇。30 分钟后, 混合物从冷却浴中移出, 并让其在 90ml EtOAc 和 90ml H_2O 之间分配。有机层用 $2 \times 30\text{ml}$ 盐水洗涤, 然后用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后的溶液在真空下浓缩, 残留物进行硅胶闪色谱(用 $0 \rightarrow 10\%$ MeOH 在 CH_2Cl_2 中的洗脱液进行梯度洗脱)。将含有产物和少量未反应的起始原料的馏分合并, 浓缩后给出 3.00g 浅棕灰色硬泡沫, 不必进一步精制和鉴定就可直接用于下一步骤中。

步骤 7.2B 2-[3-[2-[苄氧羰基-[4-(吡啶-3-基)丁基]氨基]乙基]-2-(3,5-二甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]-2-甲基丙酸乙酯

3.00g (理论上最多为 5.86mmol) 粗制的 2-[2-(3,5-二甲基苯基)-3-[2-[4-(吡啶-3-基)丁基氨基]乙基]-1H-吡啶-5-基]-2-甲基丙酸乙酯在 30ml 无水 CH_2Cl_2 中的溶液在 N_2 保护下一边在干冰-丙酮浴中冷却一边进行搅拌。用注射器往该溶液中加入 1.106ml (820mg, 6.36mmol) N,N -二异丙基乙基胺。然后用 5 - 10 10 分钟时间通过注射器滴加 956 μl (1.14g, 6.36mmol) 氯甲酸苄酯。20 分钟后, 从冷却浴中移出溶液, 让其温热至室温。2 小时后, 该溶液用 50ml CH_2Cl_2 稀释, 转移到分液漏斗中, 加 80ml H_2O , 振荡。有机相用 MgSO_4 干燥、过滤及真空浓缩。残留的胶状物经硅胶闪色谱(用 $0.2 \rightarrow 2\%$ MeOH 在 CH_2Cl_2 中的洗脱液进行梯度洗脱)。得到 2.81g (对步骤 1 和 2 总收率为 55%) 浅金黄色的胶状物, 在 95:5 的 CH_2Cl_2 - MeOH 中的 TLC 分析表明实际上是均匀的。 $500\text{MHz } ^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 结果是复杂的, 因为存在旋转异构体, 但是看起来仍与预定结构一致。质谱 (ESI): m/e 646($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

步骤 7.2C 2-[3-[2-[苄氧羰基-[4-(吡啶-3-

基) 丁基] 氨基] 乙基] - 2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 基] - 2 - 甲基丙酸

2.78g (4.30mmol) 2 - [3 - [2 - [苄氧羰基 - [4 - (吡啶 - 3 - 基) 丁基] 氨基] 乙基] - 2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 基] - 2 - 甲基丙酸乙酯在 43.0ml (21.5mmol) 0.5M KOH 的 MeOH 溶液和 25ml THF 中的混合物在 N₂ 保护下加热回流。在所得溶液中逐渐加入 18ml H₂O, 该溶液维持回流 39 小时。然后冷却, 浓缩至小体积, 伴随沉淀产生。混合物用 10.75ml (21.5mmol) 2N HCl 处理, 搅拌几分钟。固体物收集在过滤器上, 用 H₂O 充分洗涤。在 N₂ 气下抽吸干燥后, 用乙醚研制并洗涤, 然后真空干燥得到 2.43g (92%) 乳油色粉末, 熔点 152 - 154 °C (部分分解), 在 90:10 CH₂Cl₂ - MeOH 中的 TLC 分析表明是均匀的。500MHz ¹H NMR (DMSO - d₆) 结果与预定结构一致。质谱 (ESI): m/e 618(M + H)⁺。

步骤 7. 2D [2 - [5 - (1 - 二丁基氨基甲酰基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基] - [4 - (吡啶 - 3 - 基) 丁基] 氨基甲酸苄酯

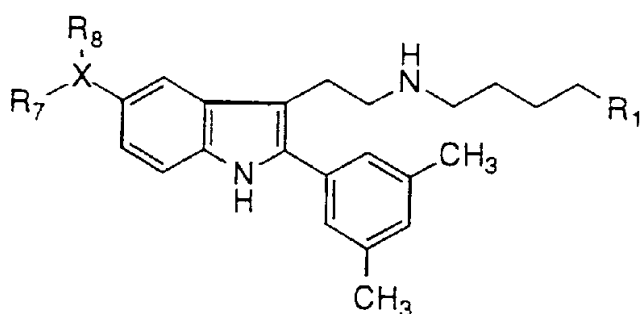
92.7mg (0.15mmol) 2 - [3 - [2 - [苄氧羰基 - [4 - (吡啶 - 3 - 基) 丁基] 氨基] 乙基] - 2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 基] - 2 - 甲基丙酸、83.2mg (0.16mmol) PyBOP 试剂和 0.151ml (116mg, 0.9mmol) 三乙胺在 0.750ml 无水 CH₂Cl₂ 中的溶液在塞好塞子的烧瓶中在室温下搅拌 2 天。然后让该溶液在 10ml EtOAc 和 10ml 0.5N HCl 之间分配。有机相依次先后用 10ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液和 5ml 饱和 NaCl 水溶液洗涤。将 EtOAc 相干燥 (MgSO₄)、过滤及在室温下进行真空浓缩。残留物在 6 块 Analtech tapered 硅胶板 (20 × 20cm) 上进行制备性 TLC 提纯, 在 95:5 的 CH₂Cl₂ - MeOH 中显色。从每块板上分离出产物带, 合并, 用 95:5 的 CH₂Cl₂ - MeOH 萃取。萃取物经真空浓缩后得到 85.2mg (78%) 浅金黄色的胶状物, 在 95:5 的 CH₂Cl₂ - MeOH 中的 TLC 分析表明实际上是均匀的。500MHz ¹H NMR (CDCl₃) 结果是复杂的, 因为存在旋转异构体, 但是仍与预定结构一致。质谱 (ESI): m/e 729.7(M + H)⁺。

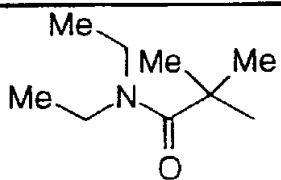
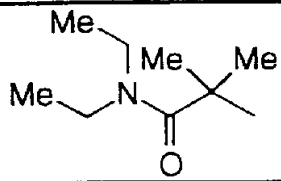
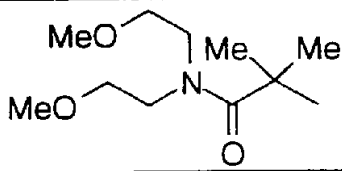
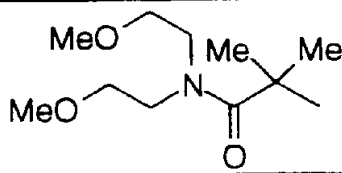
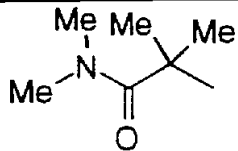
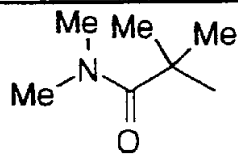
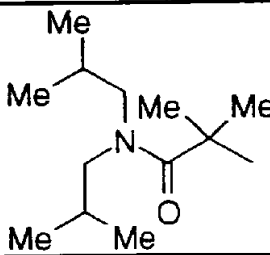
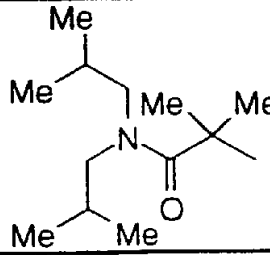
步骤 7. 2E 2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - [4 - (吡啶 - 3 - 基) 丁基氨基] 乙基] - 1H - 吡啶 - 5 - 基] - N, N

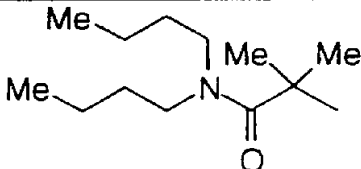
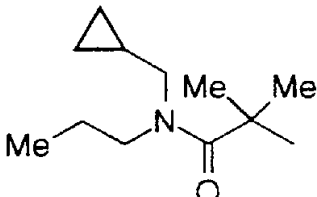
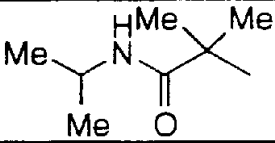
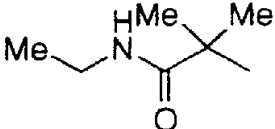
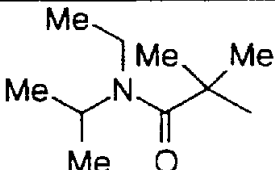
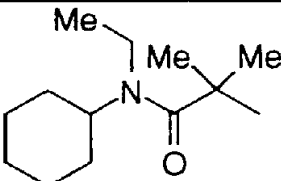
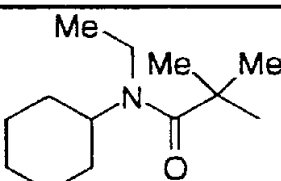
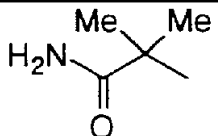
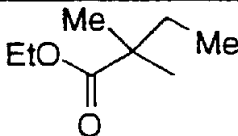
- 二丁基异丁酰胺

76.5mg (0.105mmol) [2 - [5 - (1 - 二丁基氨基甲酰基 - 1 - 甲基乙基) - 2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基] - [4 - (吡啶 - 3 - 基) 丁基] 氨基甲酸苄酯、 40mg 10 % 钨/碳、 4ml 无水 EtOH 和 4ml EtOAc 的混合物与 H₂ (约 47 psig) 一起在压力容器中振动 6 小时。在 N₂ 保护下通过硅藻土过滤 除去催化剂, 滤液在室温下进行真空浓缩。残留物在 4 块 Analtech tapered 硅胶板 (20 × 20cm) 上进行制备性 TLC 提纯, 在 92.5 : 7.5 : 0.75 的 CH₂Cl₂ - MeOH - 浓 NH₄OH 中显色。从各块板上分离出产物带, 合并, 用 92.5 : 7.5 : 0.75 的 CH₂Cl₂ - MeOH - 浓 NH₄OH 萃取。萃取物经真空浓缩后得到 51.4mg (82 %) 浅黄色硬胶, 在 92.5 : 7.5 : 0.75 的 CH₂Cl₂ - MeOH - 浓 NH₄OH 中的 TLC 分析表明是均匀的。 500MHz ¹H NMR (CDCl₃) 结果与预定结构一致。质谱 (ESI): m/e 595.6(M + H)⁺。

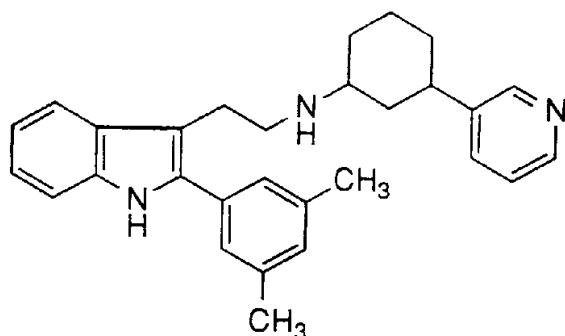
按照类似于实例 7.1 和 7.2 中所述程序, 制备了下列化合物:



实例号	X-R7,R8	R ₁	m/e
7A		4-吡啶基	539 (M + H)
7A		3-吡啶基	539 (M + H)
7B		3-吡啶基	599 (M + H)
7C		4-吡啶基	599 (M + H)
7D		4-吡啶基	511 (M + H)
7E		3-吡啶基	511 (M + H)
7F		4-吡啶基	595 (M + H)
7G		3-吡啶基	595 (M + H)

7H		4-吡啶基	595 (M + H)
7I		3-吡啶基	579 (M + H)
7J		3-吡啶基	525 (M + H)
7K		3-吡啶基	511 (M + H)
7L		3-吡啶基	553 (M + H)
7M		3-吡啶基	593 (M + H)
7N		4-吡啶基	593 (M + H)
7O		3-吡啶基	483 (M + H)
7P		4-吡啶基	526 (M + H)

实例 8



5

10 {2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 吲哚 - 3 - 基] 乙基 }
- (3 - 吡啶 - 3 - 基 - 环己基) 胺

往 3 - 吡啶 - 3 - 基 - 环己酮 (30mg 在 1.5ml 无水 CDCl_3 中) 的 0
℃ 溶液中加入 2 - [2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) - 1H - 吲哚 - 3 -
基] - 乙胺 (45.3mg 在 1ml 无水 CDCl_3 中) 的溶液, 接着加入 206mg
15 硫酸镁, 混合物在低温下搅拌。 15 分钟后, 加入 26mg 硼氢化钠和 1.0ml
甲醇, 混合物再搅拌 30 分钟。此时加入 2N 盐酸使反应终止, 然后蒸发
至干。浓缩物经硅胶制备性 TLC 提纯 (二氯甲烷 : 甲醇 = 9 : 1) 后得
到标题化合物 (8.4mg)。

合成中间体的制备

3 - 吡啶 - 3 - 基 - 环己酮

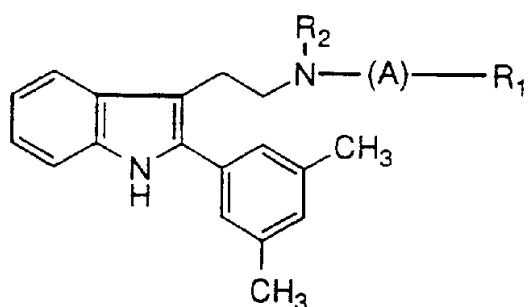
20 步骤 A 3 - 吡啶 - 3 - 基 - 环己 - 2 - 烯酮

往 3 - 乙氧基 - 2 - 环己烯 - 1 - 酮 (1.4g 在 10ml 无水四氢呋喃
中) 的溶液中加入 1.58g 4 - 溴吡啶, 混合物在 - 78 °C 剧烈搅拌。往
其中滴加叔丁基锂 (11.8ml 1.7M 戊烷溶液), 在低温下进行反应。 2
小时后, 加入 2N 盐酸以抑制反应, 然后加热回流 14 小时, 此时使混合
25 物冷却, 小心加入 1N 氢氧化钠, 将混合物中和至 pH 7。然后用二氯甲
烷萃取, 有机部分用硫酸钠干燥。浓缩物经硅胶闪色谱提纯 (乙酸乙酯 :
己烷 = 1 : 1, 然后变为 2 : 1) 后得到标题化合物 (1.37g)。

步骤 B 3 - 吡啶 - 3 - 基 - 环己酮

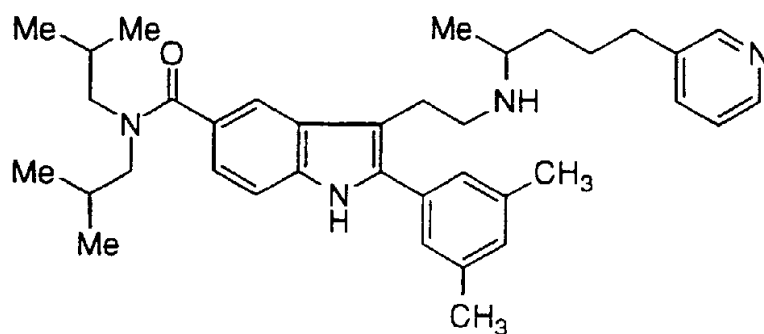
30 往 3 - 吡啶 - 3 - 基 - 环己 - 2 - 烯酮 (1.25g 在 50ml 乙醇中)
的溶液中加入 164mg 氧化铂催化剂, 使混合物经受 40 psi 的氢。 2 小时
后, 过滤除去催化剂, 滤液真空浓缩。残留物经硅胶闪色谱提纯 (乙酸
乙酯 : 己烷 = 1 : 1) 后得到标题化合物 (427mg)。

按照类似于实例 8 中所述的程序, 制备了下列化合物:



实例号	(A)	R ₂	R ₁	m/e
8A	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -4-(苯基-4-OMe)	4-吡啶基	532 (M + H)
8B	-CH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -4-(苯基-4-OH)	4-吡啶基	518 (M + H)
8C	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ CH ₂ -	-H	4-吡啶基	426 (M + H)
8D		-H	3-吡啶基	424 (M + H)
8E		-H	3-吡啶基	410 (M + H)
8F		-H	3-吡啶基	440 (M + H)

实例 9.1



2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - (1 - 甲基 - 4 - 吡啶 - 3 - 基 - 丁基氨基) 乙基] - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸二异丁酰胺

步骤 9.1A 3 - (2 - 叔丁氧羰氨基乙基) - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸乙酯

5 往 3 - (2 - 氨基乙基) - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸乙酯 (按实例 5.1 中所述程序制备, 1.1g 在 30mg 无水四氢呋喃中) 的 0 °C 溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (1.9g 在 3ml 四氢呋喃中) 的溶液, 接着加入碳酸钾 (1g 在 10ml 水中) 的水溶液, 所得悬浮液在 0 °C 剧烈搅拌。12 分钟后, 加入过量饱和氯化铵水溶液使反应
10 终止, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机部分用硫酸钠干燥, 然后真空浓缩。所形成的固体物依次用二氯甲烷、己烷和乙酸乙酯洗涤, 得到标题化合物 (1.77g)。

步骤 9.1B 3 - (2 - 叔丁氧羰基氨基乙基) - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸

15 往 3 - (2 - 叔丁氧羰氨基乙基) - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸乙酯 (830mg 在 50ml 甲醇中) 的悬浮液中加入 8ml 1.25N 氢氧化钠溶液, 混合物在油浴上加热至 75 °C。5.5 小时后, 加入另外 3ml 1.25N 氢氧化钠, 进行反应 2 小时以上。此时将混合物冷却至室温, 加入 pH 2 的缓冲剂使反应终止。混合物用乙酸乙酯萃取、
20 用饱和氯化铵溶液洗涤, 有机部分用硫酸钠干燥。经真空浓缩得到定量收率的粗酸。

步骤 9.1C {2 - [5 - 二异丁基氨基甲酰基 - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基} 氨基甲酸叔丁酯

往 3 - (2 - 叔丁氧羰氨基乙基) - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) -
25 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸 (200mg 在 12ml 二氯甲烷中) 的溶液中加入 104mg 1 - 羟基苯并三唑, 接着加入 118mg 1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺盐酸盐, 混合物在室温下搅拌。30 分钟后, 加入 0.35ml 二异丁基胺, 混合物在室温下搅拌 14 小时。反应混合物在真空下浓缩, 然后用硅胶闪色谱提纯 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)
30 得到标题化合物 (230mg)。

步骤 9.1D 3 - (2 - 氨基乙基) - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸二异丁基酰胺

往{2 - [5 - 二异丁基氨基甲酰基 - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基}氨基甲酸叔丁酯 (230mg 在 12ml 二氯甲烷中) 的 0℃ 溶液中加入 0.55ml 茴香醚, 接着加入 3.4ml 三氟乙酸, 混合物在 0℃ 搅拌。1 小时后, 将混合物进行真空浓缩, 然后与甲苯一起共沸除去残留的酸。浓缩物经硅胶闪色谱提纯 (二氯甲烷 : 甲醇 : 氢氧化铵 = 90 : 8 : 1) 后得到标题化合物 (173mg)。

步骤 9.1E 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - (1 - 甲基 - 4 - 吡啶 - 3 - 基 - 丁基氨基) 乙基] - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸二异丁酰胺

10 往 3 - (2 - 氨基乙基) - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸二异丁基酰胺 (142mg 在无水甲醇中) 的溶液中加入 19mg 5 - 吡啶 - 3 - 基 - 戊 - 2 - 酮, 并加入三氟乙酸将 pH 调节到 6。往其中加入约 10mg 3 埃分子筛, 接着加入 27mg 氰基硼氢化钠。不时用三氟乙酸调节 pH, 使得在 36 小时内使 pH 维持在 6。然后加入碳酸钾使反应终止, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机部分依次用碳酸钠水溶液和盐水洗涤, 然后用硫酸钠干燥。浓缩物经硅胶闪色谱提纯 (二氯甲烷 : 甲醇 : 氢氧化铵 = 90 : 8 : 1) 后得到标题化合物 (32mg) [m/e = 567 (M + H)] 和未反应的胺 (115mg)。

合成中间体的制备

20 步骤 A 4 - 吡啶 - 3 - 基 - 丁醛

往草酰氯 (0.74ml 在 5ml 无水二氯甲烷中) 的 - 78℃ 溶液中加入二甲亚砜 (0.90ml 在 5ml 二氯甲烷中) 的溶液, 混合物在低温下搅拌 15 分钟。加入 4 - 吡啶 - 3 - 基 - 丁 - 1 - 醇 (基本上按实例 2.1 中所述程序制备, 820mg 在 10ml 二氯甲烷中) 的溶液, 让反应进行 45 分钟, 25 然后加入 4ml 三乙胺, 让混合物温热至室温。35 分钟后, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 混合物用二氯甲烷萃取。有机部分用饱和碳酸氢钠洗涤、用硫酸钠干燥及真空浓缩, 得到标题化合物粗产品 (813mg)。

步骤 B 5 - 吡啶 - 3 - 基 - 戊 - 2 - 醇

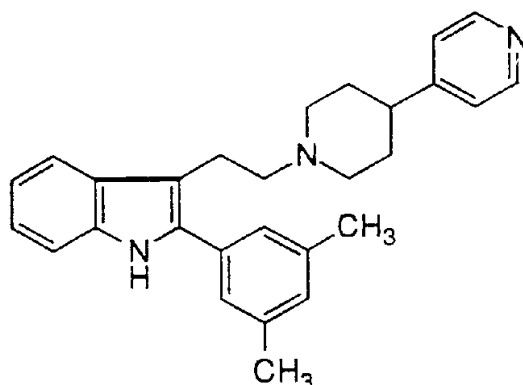
30 往溴化甲基镁 (0.75ml 3M 乙醚溶液在 3.5ml 无水四氢呋喃中) 的 0℃ 溶液中加入 4 - 吡啶 - 3 - 基 - 丁醛 (133mg 在 1ml 四氢呋喃中) 的溶液, 混合物在低温下 (搅拌)。30 分钟后, 加入饱和氯化铵使反应终止, 然后用乙酸乙酯萃取。有机部分用饱和碳酸氢钠洗涤、用

硫酸钠干燥及真空浓缩，经硅胶闪色谱提纯（二氯甲烷：甲醇 = 95：5）后得到标题化合物（71mg）。

步骤 C 5 - 吡啶 - 3 - 基 - 戊 - 2 - 酮

往草酰氯（0.060ml 在 1ml 无水二氯甲烷中）的 - 78 °C 溶液中加入二甲亚砜（0.075ml 在 0.25ml 二氯甲烷中）的溶液，混合物在低温下搅拌 18 分钟。加入 5 - 吡啶 - 3 - 基 - 戊 - 2 - 醇（71mg 在 1ml 二氯甲烷中）的溶液，让反应进行 45 分钟，然后加入 0.35ml 三乙胺，让混合物温热至室温。35 分钟后，加入水，混合物用二氯甲烷萃取。有机部分用饱和碳酸氢钠洗涤、用硫酸钠干燥及真空浓缩。残留物用硅胶闪色谱提纯（二氯甲烷：甲醇 = 96：4）后得到标题化合物（61mg）。

实例 9.2



1 - {2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基} - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氢 - [4, 4'] 联吡啶

步骤 9.2A 1 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 2 - (3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2H - [4, 4'] 联吡啶 - 1 - 基) 乙醇 - 1, 2 - 二酮

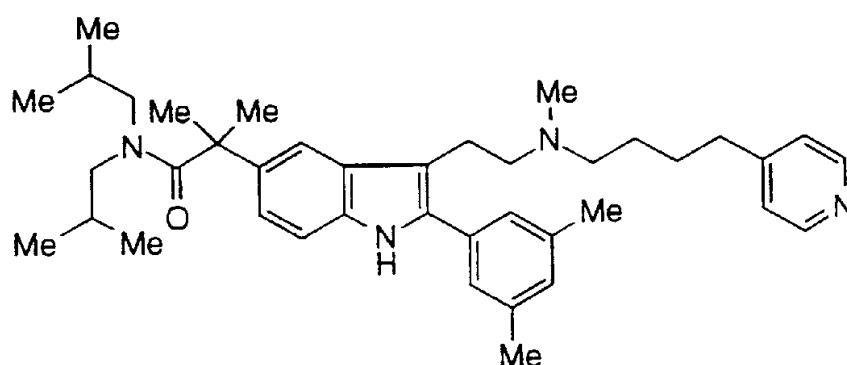
往 2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶（200mg 在 2ml 无水二氯甲烷中）的溶液中逐滴加入 0.083ml 草酰氯，混合物在室温下搅拌。1 小时后，加入 213mg 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氢 - [4, 4'] 联吡啶二盐酸盐，接着加入 1.5ml 二氯甲烷和 0.567ml 三乙胺，混合物在室温下继续搅拌。4 小时后，反应混合物用乙酸乙酯稀释，依次用水、饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。有机部分用硫酸钠干燥，浓缩物用硅胶闪色谱提纯（二氯甲烷：甲醇 = 96：4），得到标题化合物（148mg）。

步骤 9.2B 1 - {2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶

- 3 - 基} 乙基} - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - 六氢 - [4, 4'] 联吡啶

往 1 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 2 - (3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2H - [4, 4'] 联吡啶 - 1 - 基) 乙烷 - 1, 2 - 二酮 (148mg 在无水四氢呋喃中) 的溶液中逐滴加入 2.71ml 1M 氯化铝锂的四氢呋喃溶液, 将混合物在油浴上加热至回流。1.5 小时后, 让混合物冷却, 依次加入 30ml 水、4ml 氢氧化铵和 25ml 乙酸乙酯, 使反应终止。将混合物过滤, 除去固体物。有机部分用盐水洗涤、用硫酸镁干燥及真空浓缩, 得到标题化合物 (71mg)。m/e = 410 (M + H)。

实例 9.3

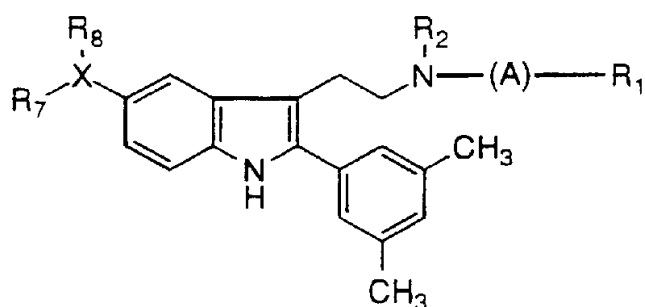


2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - [甲基 - [4 - (吡啶 - 4 - 基) 丁基] 氨基] 乙基] - 1H - 吡啶 - 5 - 基] - N, N - 二丁基异丁酰胺

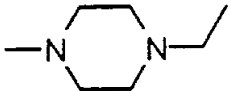
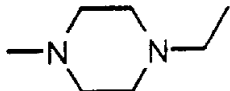
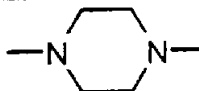
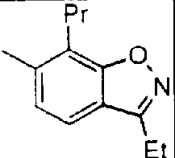
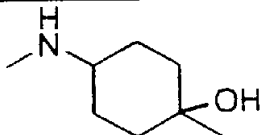
在一个盛有 67mg (0.113mmol) 2 - [2 - (3, 5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - [甲基 - [4 - (吡啶 - 4 - 基) 丁基] 氨基] 乙基] - 1H - 吡啶 - 5 - 基] - N, N - 二丁基异丁酰胺 (按实例 7.2 方法制备)、33.9mg (1.3mmol) 聚甲醛和 100mg 粉末状 3 埃分子筛的干燥烧瓶上装上隔片, 并用 N₂ 充分吹洗。然后加入 2.65ml MeOH 和 65.2μl (67.8mg, 1.13mmol) 冰醋酸, 将混合物在室温下搅拌 35 分钟。加入 28.4mg (0.452mmol) 氰基硼氢化钠, 20 分钟后加入 2.5ml 无水 THF。几分钟后, TLC 分析表明反应完全。因此, 将混合物过滤, 滤液在分液漏斗中与盐水一起振荡。水相用 CH₂Cl₂ 再萃取 3 次。合并的有机级分用 Na₂SO₄ 干燥、过滤、及真空浓缩。残留物经硅胶闪色谱提纯 (用 99 : 1 : 0.1 → 95 : 5 : 0.5 的 CH₂Cl₂ - MeOH - 浓 NH₄OH 进行梯度洗脱) 后得到 31.1mg (45 %) 玻璃状标题化合物, 在 95 : 5 : 0.5 CH₂Cl₂ - MeOH - 浓 NH₄OH 中的 TLC 分析表明是均匀的。500MHz ¹H

NMR (CDCl₃) 结果与预定结构一致。m/e = 609.5(M + H)。

按照类似于实例 9.1、9.2 和 9.3 中所述程序,制备了下列化合物:



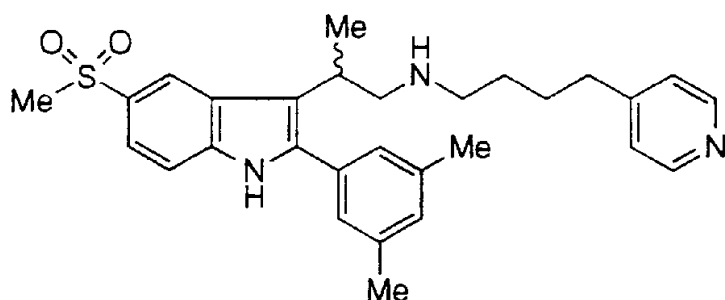
实例号	-N(R ₂)-(A)-	XR ₇ ,R ₈	R ₁	m/e
9A		-NH-CO-N(Et) ₂	3-吡啶基	596 (M + H)
9B		-NH-CO-N(Et) ₂	3-吡啶基	568 (M + H)
9C		-NH-CO-(4-吗啉)	3-吡啶基	610 (M + H)
9D		-NH-CO-(4-吗啉)	3-吡啶基	582 (M + H)
9E		-NH-CO-N(Et) ₂	3-吡啶基	524 (M + H)

9F		-H	3-吡啶基	425 (M + H)
9G		-H	4-吡啶基	425 (M + H)
9H		-H	4-吡啶基	411 (M + H)
9I	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	-COOEt		582 (M + H)
9J		C(O)N-(iBu) ₂	4-吡啶基	595 (M + H)
9K	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O-	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基	555 (M + H)
9L	-NHCH(Me)CH ₂ CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基	553 (M + H)
9M	-NH-CH(Me)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	4-吡啶基	567 (M + H)
9N	(顺) -NHCH ₂ CH=CH-	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基	537 (M + H)
9N	(反) -NHCH ₂ CH=CH-	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基	537 (M + H)
9O	-NHCH ₂ CH ₂ CH(Me)-	C(O)N-(iBu) ₂	4-吡啶基	553 (M + H)
9P	-NHCH ₂ CH ₂ CH(Me)-	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基	553 (M + H)
9Q	-NHCH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ -	C(O)N-(iBu) ₂	3-吡啶基	555 (M + H)
9R	-N(Et)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ -C(O)N-(iBu) ₂	4-吡啶基	--

9S	-NHCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ - CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-吡啶基	567 (M + H)
9T	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ - CH(CH ₃)-	C(O)N- (iBu) ₂	4-吡啶基	567 (M + H)
9U	-NHCH ₂ CH ₂ - CH(CH ₃)CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-吡啶基	567 (M + H)
9V	-NHCH(CH ₃)CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-吡啶基	539 (M + H)
9W	-N(Me)- CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (Et) ₂	4-吡啶基	—
9X	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-吡啶基	581 (M + H)
9Y	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH(OH)-	C(O)N- (iBu) ₂	3-吡啶基	597 (M + H)
9Z	-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH- CH(OH)-	C(O)N- (iBu) ₂	3-吡啶基	595 (M + H)
9Z	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	3-吡啶基	567 (M + H)
9AA	-NHCH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	3-吡啶基	525 (M + H)
9BB	-NHCH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	3-吡啶基	511 (M + H)
9CC	-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH- CH(OH)-	C(O)N- (iBu) ₂	4-吡啶基	595 (M + H)
9DD	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH(OH)-	C(O)N- (iBu) ₂	4-吡啶基	597 (M + H)
9EE	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-吡啶基	581 (M + H)
9FF	-NHC(CH ₃) ₂ CH=CH- CH(OH)-	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	4-吡啶基	581 (M + H)

9GG	-NHC(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ - CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	4-吡啶基	567 (M + H)
9HH	-NHCH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ - CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-吡啶基	567 (M + H)
9II	-NHCH ₂ - CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-吡啶基	581 (M + H)
9JJ	-NHCH ₂ CH ₂ -	C(Me) ₂ - C(O)N- (Et) ₂	4-吡啶基	511 (M + H)
9KK	-NHCH ₂ CH ₂ -	C(O)N- (iBu) ₂	4-吡啶基	525 (M + H)

实例 10



{2 - [2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 5 - 甲磺酰基 - 1H - 吲哚 - 3 - 基] 丙基} - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基) 胺

步骤 10A 2 - 甲基环丙烷甲酸 N - 甲氧基 - N - 甲基酰胺

往 2 - 甲基环丙烷甲酸 (10g 在 200ml 苯和 2ml N,N - 二甲基甲酰胺中) 的 0℃ 溶液中加入 10.5ml 草酰氯, 该混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后温热至室温保持 30 分钟。此时, 加入 14.6g N,O - 二甲基羟胺盐酸盐, 接着再加入 41ml 三乙胺。混合物在室温搅拌 1 小时, 然后加入饱和碳酸氢钠使反应终止。水部分用乙酸乙酯萃取, 合并的有机物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥及真空浓缩。产物经减压蒸馏提纯后得到 8.9g 油状物。

步骤 10B (3,5 - 二甲基苯基) - (2 - 甲基环丙基) 甲酮

往 5 - 溴 - 间二甲苯 (5.7ml 在 120ml 无水四氢呋喃中) 的 -78℃

溶液中加入 30.6ml 1.4M 正丁基锂的己烷溶液，该混合物在低温下搅拌。15 分钟后，用 5 分钟时间滴加 2-甲基环丙烷甲酸 N-甲氧基-N-甲基酰胺（5.0g 在 50ml 四氢呋喃中）的溶液，然后让混合物慢慢温热至室温。1 小时后，加入 20ml 2N 盐酸和 40ml 水使反应终止。

- 5 用乙酸乙酯萃取，用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤，然后用硫酸钠干燥得到 6.95g 标题化合物（粗产物）。

步骤 10C 2-[2-(3,5-二甲基苯基)-5-甲磺酰基-1H-吲哚-3-基]丙胺

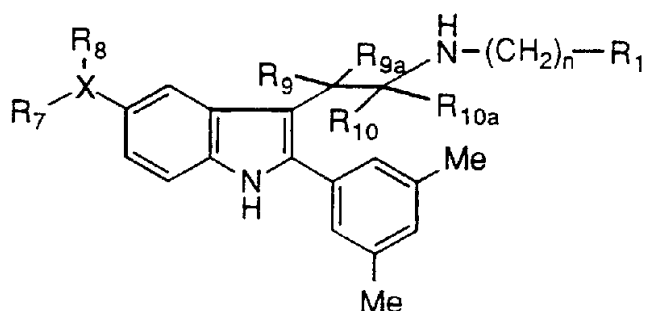
- 10 往（4-甲磺酰基苯基）肼（1.88g 在 20ml 正丁醇中）的 95℃ 溶液中加入（3,5-二甲基苯基）-（2-甲基环丙基）甲酮 2.24g，并在油浴上加热至 110℃。16 小时后，反应混合物冷却至室温，然后倒入到 200ml 乙醚中，过滤收集所生成的棕色沉淀。将固体物溶解在 300ml 水中，用乙醚萃取。水相部分加入 1N 氢氧化钠使呈碱性，然后用乙醚萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥及真空浓缩，经硅胶闪色谱提纯（二氯甲烷：甲醇 = 9:1）后得到标题化合物（313mg）。

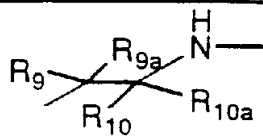
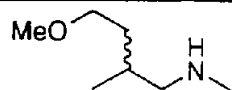
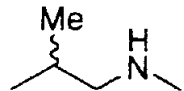
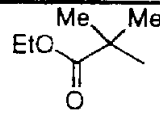
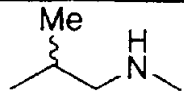
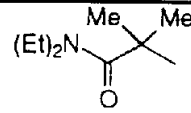
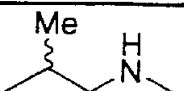
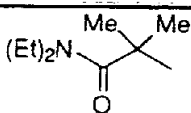
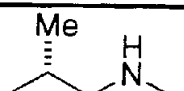
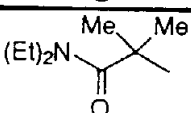
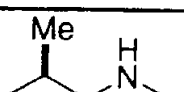
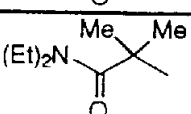
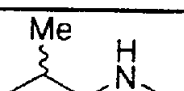
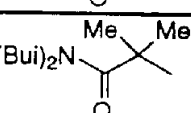
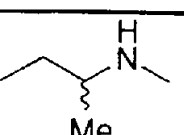
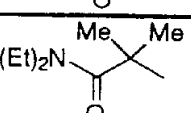
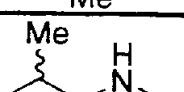
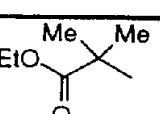
步骤 10D {2-[2-(3,5-二甲基苯基)-5-甲磺酰基-1H-吲哚-3-基]丙基}-(4-吡啶-4-基-丁基)胺

- 20 4-吡啶-4-基-丁醛（23mg）、2-[2-(3,5-二甲基苯基)-5-甲磺酰基-1H-吲哚-3-基]丙胺（50mg）和硫酸镁（76mg）的混合物用 1.5ml CDCl_3 稀释并在 -5℃ 搅拌。15 分钟后，加入硼氢化钠（6.8mg 在 1.5ml 无水甲醇中）的溶液，混合物在低温下再搅拌 20 分钟。此时，加入水使反应终止，用乙酸乙酯萃取，有机部分先后依次用水和盐水洗涤，然后用硫酸钠干燥。浓缩物用制备性硅胶 TLC 提纯（二氯甲烷：甲醇 = 9:1）后得到标题化合物（29mg）。

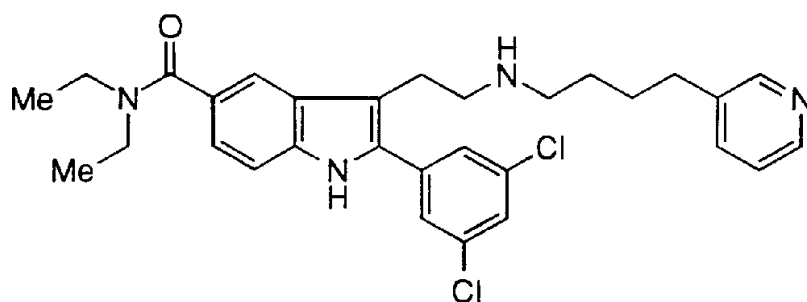
25 MASS

按照类似于实例 7 和 10 中所述的程序，制备了下列化合物：



实例号		XR7,R8	$-(CH_2)_n-$	R1	m/e
10A		-NHC(O)Ph	4	4-吡啶基	575 (M + H)
10B			4	4-吡啶基	526 (M + H)
10C			4	4-吡啶基	553 (M + H)
10D			4	3-吡啶基	553 (M + H)
10E			4	4-吡啶基	553 (M + H)
10F			4	4-吡啶基	553 (M + H)
10G			4	4-吡啶基	609 (M + H)
10H			4	3-吡啶基	553 (M + H)
10I			2	3-吡啶基	498 (M + H)

实例 11



2 - (3, 5 - 二氯苯基) - 3 - [2 - (4 - 吡啶 - 3 - 基 - 丁基
氨基) 乙基] - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸二乙基酰胺

步骤 11A 2 - (3, 5 - 二氯苯基) - 3 - [2 - (4 - 吡啶 -
3 - 基 - 丁基氨基) 乙基] - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸乙酯

- 5 往 3 - (2 - 氨基乙基) - 2 - (3, 5 - 二氯苯基) - 1H - 吡啶
- 5 - 羧酸乙酯 (基本上按实例 5.1 中所述方法制备, 100mg 在 7.0ml
氯仿中) 的 - 5 °C 溶液中加入 172mg 硫酸镁, 然后加入 4 - 吡啶 - 3
- 基丁醛, 混合物在低温下搅拌 15 分钟。此时, 加入硼氢化钠 (13.7mg
在 1.2ml 无水甲醇中) 的溶液, 再经过 40 分钟后, 加入水使反应终止。
10 让混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸钾之间分配、萃取, 有机部分用盐水洗
涤, 然后用硫酸钠干燥。浓缩物经硅胶闪色谱提纯 (二氯甲烷 : 甲醇
= 92 : 8) 后得到标题化合物 (100mg)。

步骤 11B 3 - { 2 - [叔丁氧羰基 - (4 - 吡啶 - 3 - 基 - 丁基)
氨基] 乙基 } - 2 - (3, 5 - 二氯苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸乙酯

- 15 往 2 - (3, 5 - 二氯苯基) - 3 - [2 - (4 - 吡啶 - 3 - 基 - 丁
基氨基) 乙基] - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸乙酯 (500mg 在 8ml 无水四氢
呋喃中) 的 0 °C 溶液中加入 331mg 二碳酸二叔丁酯, 接着加入碳酸钾
(215mg 在 4ml 水中) 的水溶液, 所得悬浮液在 0 °C 剧烈搅拌。1 小
时后, 加入过量饱和氯化铵水溶液使反应终止, 混合物用乙酸乙酯萃
20 取。有机部分用硫酸钠干燥及真空浓缩。残留物用硅胶闪色谱提纯 (二
氯甲烷 : 甲醇 = 96.5 : 3.5) 后得到标题化合物 (472mg)。

步骤 11C 3 - { 2 - [叔丁氧羰基 - (4 - 吡啶 - 3 - 基 - 丁基)
氨基] 乙基 } - 2 - (3, 5 - 二氯苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸

- 25 往 3 - { 2 - [叔丁氧羰基 - (4 - 吡啶 - 3 - 基 - 丁基) 氨基] 乙
基 } - 2 - (3, 5 - 二氯苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸乙酯 (65mg 在
4ml 甲醇中) 的 0 °C 悬浮液中加入 1.4ml 1.25N 氢氧化钠溶液, 混合物
在油浴上加热至 75 °C。2.5 小时后, 使混合物冷却至室温, 加入饱和氯
化铵水溶液使反应终止。混合物用乙酸乙酯萃取、用饱和氯化铵溶液洗
涤, 有机部分用硫酸钠干燥, 经真空浓缩后得到粗标题化合物
30 (63mg)。

步骤 11D { 2 - [2 - (3, 5 - 二氯苯基) - 5 - 二乙基氨基甲
酰基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基 } - (4 - 吡啶 - 3 - 基 - 丁基) 氨基

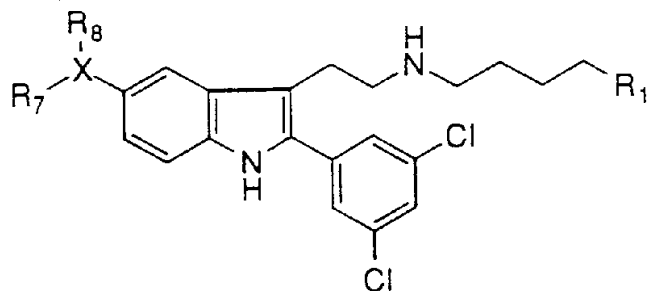
甲酸叔丁酯

往 3 - { 2 - [叔丁氧羰基 - (4 - 吡啶 - 3 - 基 - 丁基) 氨基] 乙基 } - 2 - (3, 5 - 二氯苯基) - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸 (63mg 在 6ml 二氯甲烷中) 的悬浮液中加入 24.2mg 1 - 羟基苯并三唑, 接着加入 26.7mg 1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺盐酸盐, 混合物在室温下搅拌。30 分钟后, 加入 0.06ml 二乙胺, 混合物在室温下搅拌 16 小时。然后将反应混合物进行真空浓缩, 经硅胶闪色谱提纯 (二氯甲烷 : 甲醇 = 95 : 5) 后得到标题化合物 (63mg)。

步骤 11E 2 - (3, 5 - 二氯苯基) - 3 - [2 - (4 - 吡啶 - 3 - 基 - 丁基氨基) 乙基] - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸二乙基酰胺

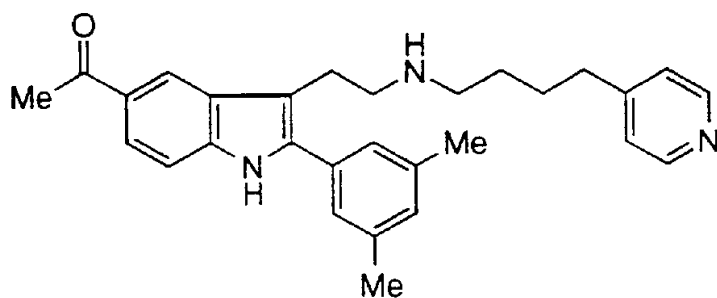
往 { 2 - [2 - (3, 5 - 二氯苯基) - 5 - 二乙基氨基甲酰基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基 } - (4 - 吡啶 - 3 - 基 - 丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (63mg 在 3ml 二氯甲烷中) 的 0 °C 溶液中加入 0.15ml 茴香醚, 接着加入 0.76ml 三氟乙酸, 混合物在 0 °C 搅拌。1.5 小时后, 再加入 0.5ml 三氟乙酸, 继续搅拌 1 小时, 此时将混合物进行真空浓缩, 残留的酸通过与甲苯共沸除去。浓缩物经硅胶闪色谱提纯 (二氯甲烷 : 甲醇 : 氢氧化铵 = 90 : 6.5 : 1) 后得到标题化合物 (38mg)。m/e = 537 (M)。

按照类似于实例 11 中所述程序, 制备了下列化合物:



实例号	XR ₇ ,R ₈	R ₁	m/e
11A		3-吡啶基	582 (M + H)
11B	-COOEt	3-吡啶基	510 (M)
11C	-CON(iBu) ₂	3-吡啶基	593 (M)
11D	-CON(nBu) ₂	3-吡啶基	593 (M)
11E	-CON(Et) ₂		541 (M)

实例 12.1



1 - {2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基氨基) 乙基] - 1H - 吲哚 - 5 - 基} 乙酮

步骤 12.1A 3 - {2 - [叔丁氧羰基 - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基) - 氨基] - 乙基} - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吲哚 - 5 - 羧酸乙酯

基本上按照实例 9.1 步骤 A 中所述方法制备, 从 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - [4 - (吡啶 - 4 - 基) 丁基氨基] 乙基] - 1H - 吲哚 - 5 - 羧酸乙酯 (实例 5.1 步骤 B) 开始制得本标题化合物。

步骤 12.1B 3 - {2 - [叔丁氧羰基 - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基) - 氨基] - 乙基} - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吲哚 - 5 - 羧酸

基本上按照实例 9.1 步骤 B 中所述方法制备, 从 3 - {2 - [叔丁氧羰基 - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基) - 氨基] - 乙基} - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吲哚 - 5 - 羧酸乙酯开始, 并使用氢氧化锂制得本标题化合物。

步骤 12.1C {2 - [2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 5 - (甲氧甲基氨基甲酰基) - 1H - 吲哚 - 3 - 基] - 乙基} - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基) 氨基甲酸叔丁酯

往 3 - {2 - [叔丁氧羰基 - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基) - 氨基] - 乙基} - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 1H - 吲哚 - 5 - 羧酸 (1.44g 在 25ml N, N - 二甲基甲酰胺中) 的 0 °C 溶液中加入 540mg 1 - 羟基苯并三唑 (HOBt), 接着加入 0.44ml 4 - 甲基吗啉和 365mg N, O - 二甲基羟基胺盐酸盐。15 分钟后, 加入 815mg 1 - (3 - 二甲基氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺盐酸盐 (EDC), 让混合物温热至室温。经过 3 天的反应时间后, 再加入另一份 540mg HOBt、0.44ml

4 - 甲基吗啉、365mg N,O - 二甲基羧基胺盐酸盐和815mg EDC。

4天后进行真空浓缩,使反应停止,并从甲苯中再次浓缩,以除去全部挥发物质。使残留物在乙酸乙酯中溶剂化,然后依次用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,用硫酸钠干燥。浓缩物经硅胶闪色谱提纯(己烷:乙

5 酸乙酯 = 30 : 70, 然后 20 : 80, 再然后 0 : 100) 后得到标题化合物 (1.4g)。

步骤 12.1D 3 - {2 - [叔丁氧羰基 - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基) 氨基] 乙基} - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 5 - (甲氧甲基氨基甲酰基) 吡啶 - 1 - 羧酸叔丁酯

10 基本上按照实例 9.1 步骤 A 中所述方法制备,从{2 - [2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 5 - (甲氧甲基氨基甲酰基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基] - 乙基} (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.4g) 开始制得该标题化合物 (1.55g)。

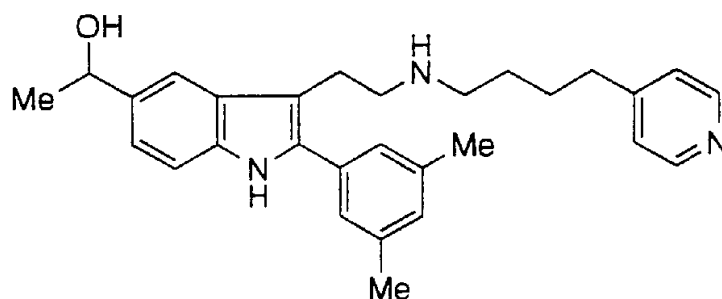
15 步骤 12.1E 5 - 乙酰基 - 3 - {2 - [叔丁氧羰基 - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基) 氨基] 乙基} - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) 吡啶 - 1 - 羧酸叔丁酯

20 往 3 - {2 - [叔丁氧羰基 - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基) 氨基] 乙基} - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 5 - (甲氧甲基氨基甲酰基) 吡啶 - 1 - 羧酸叔丁酯 (0.069g 在 3ml 无水四氢呋喃中) 的 - 10 °C 溶液中加入 0.20ml 1.5M 甲基锂的乙醚溶液,混合物在低温下搅拌。45 分钟后,加入饱和氯化铵水溶液使反应终止,用乙酸乙酯萃取。有机部分用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩物经硅胶制备性 TLC 提纯(己烷:乙酸乙酯 = 2 : 3) 后得到标题化合物 (58mg)。

25 步骤 12.1F 1 - {2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基氨基) 乙基] - 1H - 吡啶 - 5 - 基} 乙酮

基本上按照实例 9.1 步骤 D 中所述方法制备,从 5 - 乙酰基 - 3 - {2 - [叔丁氧羰基 - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基) 氨基] 乙基} - 2 - (3,5 - 二甲基苯基) 吡啶 - 1 - 羧酸叔丁酯 (120mg) 开始制得该标题化合物 (82mg)。m/e = 440 (M + H)。

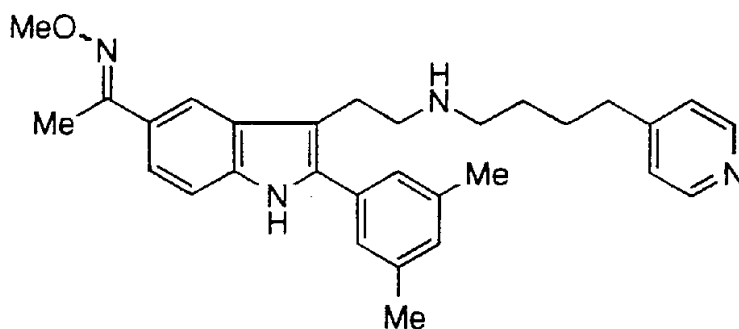
实例 12.2



1 - {2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基氨基) 乙基] - 1H - 吲哚 - 5 - 基} 乙醇

10 往 1 - {2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基氨基) 乙基] - 1H - 吲哚 - 5 - 基} 乙酮 (45mg 在 2ml 无水四氢呋喃中) 的 0℃ 溶液中加入 0.30ml 1M 氢化铝锂的四氢呋喃溶液, 混合物在低温下搅拌。45 分钟后, 加入饱和氯化铵水溶液使反应终止, 混合物用乙酸乙酯萃取, 用硫酸钠干燥, 然后用硅胶闪色谱提纯
15 (二氯甲烷 : 甲醇 : 氢氧化铵 = 90 : 10 : 0.25), 得到标题化合物 (40mg)。m/e = 442 (M + H)。

实例 12.3

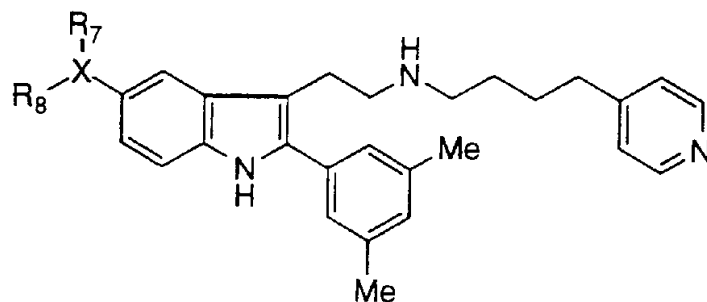


25 1 - {2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基氨基) 乙基] - 1H - 吲哚 - 5 - 基} 乙酮 O - 甲脞

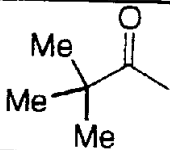
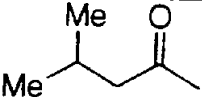
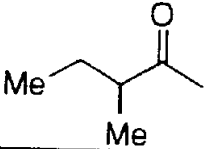
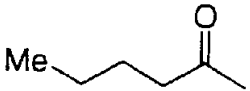
往 1 - {2 - (3,5 - 二甲基苯基) - 3 - [2 - (4 - 吡啶 - 4 - 基 - 丁基氨基) 乙基] - 1H - 吲哚 - 5 - 基} 乙酮 (22mg 在 0.50ml 甲醇中) 的溶液中加入 102mg 乙酸钠 (三水合物), 接着再加入 63mg
30 甲氧基胺盐酸盐, 混合物在室温下搅拌。20 小时后, 将混合物进行真空浓缩, 残留物悬浮于乙酸乙酯中, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机部分用硫酸钠干燥, 浓缩物经硅胶制备性 TLC 提纯 (二氯

甲烷：甲醇：氢氧化铵 = 90：10：0.25)后得到标题化合物 (23mg)。
 $m/e = 469 (M + H)$ 。

按照类似于实例 12. 1、 12. 2 和 12. 3 中所述的程序，制备了下列化合物：

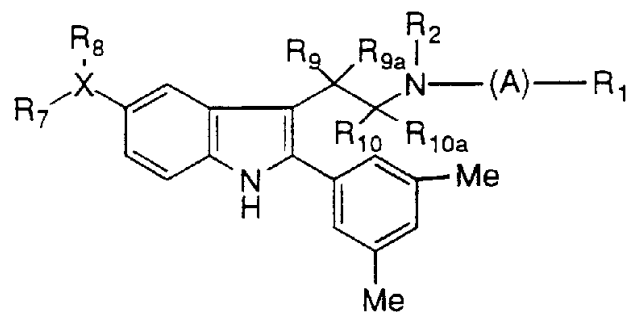


实例号	XR_7, R_8	m/e
12A		440 (M + H)
12B		502 (M + H)
12C		504 (M + H)
12D		520 (M + H)
12E		468 (M + H)
12F		470 (M + H)

12G		482 (M + H)
12H		482 (M + H)
12I		482 (M + H)
12J		482 (M + H)

实例 13

按照类似于实例 1 至 12 中所述的程序，制备了下列化合物：



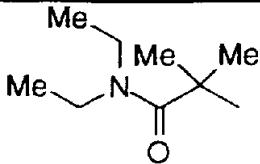
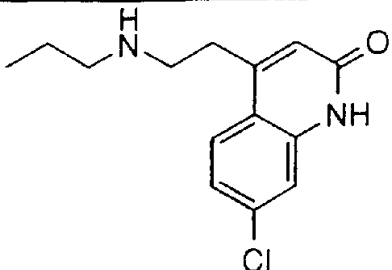
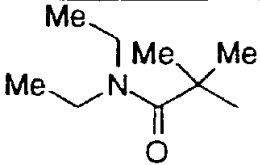
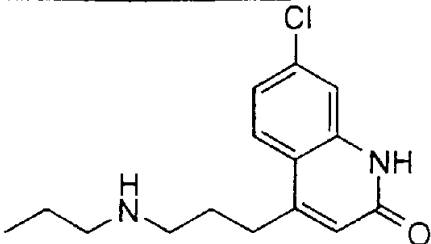
实例号	X-R7,R8	
13A		
13B		
13C		
13D		
13E		
13F		

13G		
13H		
13I		
13J		
13K		
13L		
13M		
13N		
13O		

13P		
13Q		
13R		
13S		
13T		
13U		
13V		
13W		
13X		

13Y		
13Z		
13AA		
13BB		
13CC		
13DD		
13EE		
13FF		
13GG		

13HH		
13II		
13JJ		
13KK		
13LL		
13MM		
13NN		
13OO		

13PP	 <chem>CC(C)(C)C(=O)N(CC)CC</chem>	 <chem>CCNC/C=C/C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1</chem>
13QQ	 <chem>CC(C)(C)C(=O)N(CC)CC</chem>	 <chem>CCNC/C=C/C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1</chem>