[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07D209/42
A61K 31/405

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95116169.5

[45]授权公告日 2001 年 7 月 4 日

[11]授权公告号 CN 1067988C

[22]申请日 1995.10.17 [24]颁证日 2001.5.2
[21]申请号 95116169.5
[30]优先权
[32]1994.10.18 [33]JP [31]280025/1994
[73]专利权人 住友制药株式会社
地址 日本大阪府
[72]发明人 北野正史 中野和弘 八木秀树
大桥尚仁 小岛淳之 野口毅
宫岸明
审查员 冯吾战
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 张元忠

权利要求书 3 页 说明书 223 页 附图页数 0 页

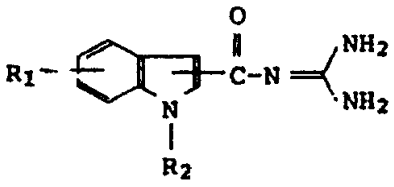
[54]发明名称 吲哚酰基胍衍生物

[57]摘要

公开了新的式(1)吲哚酰基胍衍生物,其中,

R_1表示一种或多种,相同或不同的取代基,其选自氢原子,烷基,取代烷 基,链烯基,链炔基,环烷基,卤原子,硝基,烷酰基,羧基,烷氧基羰基, 芳香基,以及由式 $-OR_3$, $-NR_6R_7$, $-SO_2NR_6\ R_7$或 $-S(O)_nR_{40}$表示的基团。

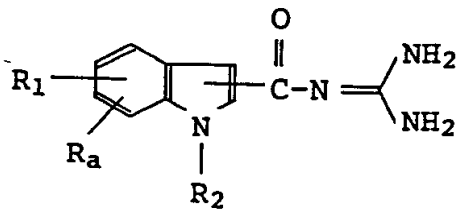
R_2表示氢离子,烷基,取代烷基,环烷基,羟基,烷氧基,或由式 $-CH_2\ R_{20}$表示的基团;其抑制 Na^+/H^+交换泵活性并用于预防和治疗由 增大的 Na^+/H^+交换泵活性引起的疾病如高血压,心律不齐,心绞痛, 心肥大,糖尿病 ,与局部缺血或局部缺血再输注有关的疾病,脑缺血疾病或 由细胞过量增殖引起的疾病。



ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1. 由通式(3)表示的吲哚酰基胍衍生物及其可药用酸加成盐:



(3)

其中

R_1 表示一种或多种，相同或不同的取代基，它们是氢原子和卤原子，

R_2 表示 C_1－C_8 烷基，

R_a 可以是一个或多个取代基，它们相同或不同且表示式－O－R_b 所示基团，其中 R_b 表示含至多 10 个碳原子的芳基，其中芳基部分被一个或多个选自下面的取代基取代：取代的 C_1－C_8 烷基和硝基；所述取代的 C_1－C_8 烷基的取代基是－NR_6R_7，其中 R_6 和 R_7 各自独立地表示氢或 C_1－C_8 烷基；或，

R_a 表示下式的基团：

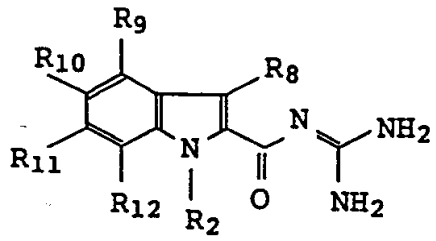
$$-O-(CH_2)_m-R_c$$

其中 R_c 表示含至多 10 个碳原子的芳基，其中芳基部分被一个或多个取代的 C_1－C_8 烷基取代；m 表示 1－8；所述取代的 C_1－C_8 烷基的取代基是－NR_6R_7，其中 R_6 和 R_7 各自独立地表示氢或 C_1－C_8 烷基；

条件是 R_1、R_a 和胍基羰基可取代在吲哚核的 5－和 6－员环

的任一个上.

2. 按权利要求 1 的吲哚酰基胍衍生物及其可药用酸加成盐，其中所述吲哚酰基胍衍生物由通式（2）表示:



(2)

其中:

R_2 表示 C_1 - C_8 烷基;

R_8，R_9，R_{10}，R_{11} 和 R_{12} 每个独立地表示氢原子，卤原子，或 R_a 表示的基团，

但至少 R_8，R_9，R_{10}，R_{11} 和 R_{12} 之一为由 R_a 表示的基团。

3. 按权利要求 2 的吲哚酰基胍衍生物及其可药用酸加成盐，其中 R_8 表示氢原子，R_9 表示卤原子；且 R_{10}，R_{11} 和 R_{12} 每个独立表示氢原子或由 R_a 表示的基团。

4. 按权利要求 2 或 3 的吲哚酰基胍衍生物及其可药用酸加成盐，其中 R_{10} 表示氢原子，R_{11} 和 R_{12} 每个独立表示氢原子或由 R_a 表示的基团。

5. 按权利要求 1 的吲哚酰基胍衍生物及其可药用酸加成盐，其为下面 1 - 8 中任一个化合物:

（1）7 - [4 - （氨基甲基）苯氧基] - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍，

（2）7 - [4 - （氨基甲基）苄氧基] - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍，

（3）6－[4－（氨基甲基）苄氧基]－4－氯－1－甲基－2－吲哚酰基胍，

（4）6－[4－（氨基甲基）苯氧基]－4－氯－1－甲基－2－吲哚酰基胍，

（5）4－氯－6－[4－（二甲基氨基甲基）苯氧基]－1－甲基－2－吲哚酰基胍，

（6）4－氯－7－[4－（二甲基氨基甲基）苯氧基]－1－甲基－2－吲哚酰基胍，

（7）4－氯－7－[4－（二甲基氨基甲基）苄氧基]－1－甲基－2－吲哚酰基胍，

（8）4－氯－6－[4－（二甲基氨基甲基）苄氧基]－1－甲基－2－吲哚酰基胍。

6. 用作由增大的 Na^+/H^+交换泵活性引起的疾病的治疗剂的药物组合物，其含有有效量的权利要求 1－5 中任一项吲哚酰基胍衍生物或其可药用酸加成盐作为活性成分，及可药用载体。

7. 按照权利要求 1－5 中任一个的吲哚酰基胍衍生物或其可药用盐在制备用于治疗由增大的 Na^+/H^+交换泵活性引起的疾病的药物中的用途。

8. 按照权利要求 7 的用途，其中按照权利要求 1－5 中任一个的吲哚酰基胍衍生物或其可药用盐是用于制备治疗和预防下述疾病的药物：高血压，心律不齐，心绞痛，心肥大，糖尿病，与局部缺血或局部缺血再输注有关的疾病，脑局部缺血疾病；或由细胞过量增殖引起的疾病。

说　明　书

吲哚酰基胍衍生物

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

某些多环芳酰基胍衍生物以含有多缩合环的那些著称，例如，萘，9，10—二氢蒽，苯并呋喃，2，3—二氢苯并呋喃，苯并噻吩，苯并噻唑，亚甲二氧基苯，吡啶并噻吩，嘧啶并噻吩，喹啉，1，6—萘啶，1，8—萘啶，3，4—二氢苯并吡喃，3，4—二氢喹唑啉—4—酮，1，2，3，4—四氢喹唑啉—2—酮，喹喔啉，5，6，7，8—四氢喹喔啉，苯并吖庚因，苯并三吖庚因，苯并咪唑并噻嗪，苯并吡喃并吡喃或苯并咔唑环。有一种已知的1—胍基—羰基色氨酸作为带吲哚环的一种芳酰基胍衍生物，但此化合物仅在化学文摘登记号为18322—34—4中登记，没有指示其来源。

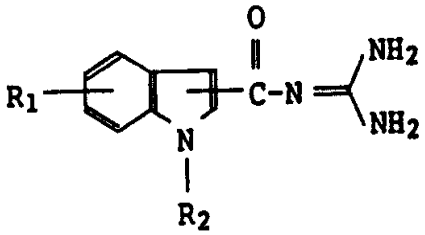
对于一些单环芳酰基胍衍生物，已知由例如氨氯吡咪代表的吡嗪酰基胍衍生物具有钠/质子（Na^+/H^+）交换抑制活性和抗心律不齐活性，参见J. Membrane Biol.，105卷，1（1988）；和Circulation，79卷，1257（1989）。最近报导也表明苯甲酰基胍衍生物具有钠/质子（Na^+/H^+）交换抑制和抗心律不齐活性，参见J. Mol. Cell. Cardiol.，

24卷，补充1，S.92（1992）；出处同上，24卷，补充1，S.117（1992）；和日本专利公开号3—106858和5—339228。

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

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

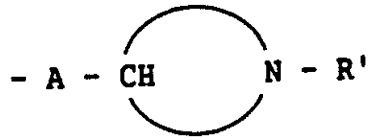
本发明涉及由下面通式（I）表示的吲哚酰基胍衍生物及其可药用酸加成盐：



(I)

其中：

R_1 表示一种或多种，相同或不同的取代基，它们包括氢原子，C_1—C_8 烷基，取代 C_1—C_8 烷基，C_2—C_6 链烯基，C_2—C_6 链炔基，C_3—C_7 环烷基，卤原子，硝基，C_2—C_8 烷酰基，含至多 10 个碳原子的芳基烷酰基，含至多 11 个碳原子的芳酰基，羧基，C_2—C_6 烷氧基羰基，芳香基，以及由式—OR_3，—NR_6R_7，—$SO_2NR_6R_7$ 或—$S(O)_nR_{40}$ 表示的基团，和下式表示的基团：



其中 A 表示氧原子或由式：—$S(O)_n$—或—$N(R_{50})$—（其中 R_{50} 为氢原子或 C_1—C_8 烷基；R^1 表示氢原子，C_1—C_8 烷基或取代的 C_1—C_8 烷基）表示的基团；该环表示含一个氮原子的饱和 3—8 员杂环；

R_2 表示氢原子，C_1—C_8 烷基，取代 C_1—C_8 烷基，C_3—C_7 环烷基，羟基，C_1—C_6 烷氧基，芳香基或由式—CH_2R_{20}表示的基团；

R_3 表示氢原子，C_1—C_8 烷基，取代 C_1—C_8 烷基，C_3—C_7 环烷基，芳香基或由式—CH_2R_{30}表示的基团，其 R_{30}表示链烯基或链炔基；

R_6 和 R_7 每个独立地表示氢原子，C_1—C_8 烷基，取代 C_1—C_8 烷基，C_3—C_7 环烷基，C_2—C_8 烷酰基，含至多 10 个碳原子的芳基烷酰基，含至多 11 个碳原子的芳酰基，或由式—CH_2R_{60}表示的基团，其中 R_{60}表示 C_2—C_6 链烯基或 C_2—C_6 链炔基；或 R_6 和 R_7 结合在一起形成饱和的 5—到 7—员环氨基，在其环中可以含有其它杂原子；

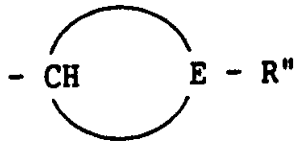
R_{40}表示 C_1—C_8 烷基，取代 C_1—C_8 烷基或芳香基；

n 表示 0，1 或 2；且

R_{20}表示 C_2—C_6 链烯基或 C_2—C_6 链炔基；

其中

取代的 C_1—C_8 烷基的取代基指卤原子，羟基，C_1—C_6 烷氧基，氰基，羧基，C_2—C_6 烷氧基羰基，C_2—C_8 烷酰基，含至多 10 个碳原子的芳基烷酰基，含至多 11 个碳原子的芳酰基，芳香基，由式—CONR$_4$R$_5$ 或—NR$_6$R$_7$ 表示的基团，其中 R_4 和 R_5 每个独立表示氢原子或 C_1—C_8 烷基，或 R_4 和 R_5 结合在一起形成可能在其环中含有其它杂原子的饱和 5—到 7—员环氨基，或由下式表示的基团：



其中

E 表示氮原子或 CH 基团，

R'' 表示氢原子，C_1—C_8 烷基或取代的 C_1—C_8 烷基，取代基为羟基，C_1—C_6 烷氧基，氰基，羧基，C_2—C_6 烷氧基羰基，C_2—C_8 烷酰基，含至多 10 个碳原子的芳基烷酰基，含至多 11 个碳原子的芳酰基，芳香基—CONR$_4$R$_5$ 或—NR$_6$R$_7$ 表示的基团，其中 R_4 和 R_5 每个独立表示氢原子或 C_1—C_8 烷基或 R_4 和 R_5 结合在一起形成在其中可含其它杂原子的饱和 5—7 员环氨基；该—CH E— 环为 3—8 员饱和脂肪环或含一个氮原子的饱和杂环；

上面所有芳香基指含至多 10 个碳原子的芳基，含 1—4 个氮原子的 5—或 6—员杂芳基，含 1—2 个氮原子和一个氧原子或一个硫原子的 5—或 6—员杂芳基，或呋喃基；

上面所有芳香基可由选自下面的取代基取代：C_1—C_8 烷基，取

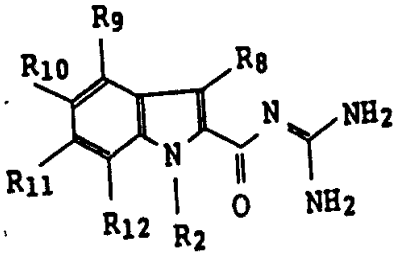
代 C_1—C_8 烷基，卤原子，硝基，C_2—C_6 烷氧基羰基，羧基，和选自式—OR_3—，—NR_6R_7，—$CONR_6R_7$，—$SO_2NR_6R_7$ 和—S $(O)_nR_{40}$ 的基团。

条件是 R_1 和胍基羰基可取代在吲哚核的 5—和 6—员环的任一个上；

本发明还涉及含上述吲哚酰基胍衍生物作为有效成分的药物组合物，其抑制钠/质子交换系统。

在式（1）的吲哚酰基胍衍生物中，式（2）和（1'）表示的化合物是尤其优选的；下面以本发明具体实施方案给出下式（2）和（1'）表示的化合物及含这些化合物的药物组合物。

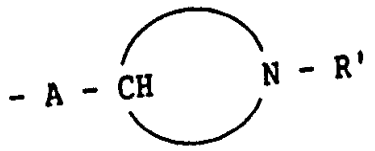
通式（2）表示的吲哚酰基胍衍生物：



(2)

其中：

R_8，R_9，R_{10}，R_{11} 和 R_{12} 每个独立地表示氢原子，C_1—C_8 烷基，取代 C_1—C_8 烷基，C_2—C_6 链烯基，C_2—C_6 炔基，C_3—C_7 环烷基，卤原子，硝基，C_2—C_8 烷酰基，含至多 10 个碳原子的芳基烷酰基，含至多 11 个碳原子的芳酰基，羧基，C_2—C_6 烷氧基羰基，芳香基，由式—OR_3，—NR_6R_7，—$SO_2NR_6R_7$ 或—S $(O)_nR_4$ 表示的基团，或由下式表示的基团：



其中 A 表示氧原子，或式—S (O)$_n$—或—N (R_{50}) —（其中 R_{50}为氢原子或 C_1—C_8 烷基；R' 表示氢原子，C_1—C_8 烷基或取代 C_1—C_8 烷基）表示的基团；该环表示含一个氮原子的饱和 3—8 员杂环；

R_2 表示氢原子，C_1—C_8 烷基，取代 C_1—C_8 烷基，C_3—C_7 环烷基，羟基，C_1—C_6 烷氧基，芳香基或由式—CH_2R_{20}表示的基团；

R_3 表示氢原子，C_1—C_8 烷基，取代 C_1—C_8 烷基，C_3—C_7 环烷基，芳香基或由式—CH_2R_{30}表示的基团，其 R_{30}表示 C_2—C_6 链烯基或链炔基；

R_6 和 R_7 每个独立地表示氢原子，C_1—C_8 烷基，取代 C_1—C_8 烷基，C_3—C_7 环烷基，或由式—CH_2R_{60}表示的基团，其中 R_{60}表示 C_2—C_6 链烯基或 C_2—C_6 炔基；或 R_6 和 R_7 结合在一起形成饱和的 5—到 7—员环氨基，在其环中可以含有其它杂原子；

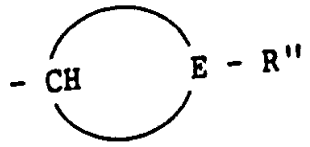
R_{40}表示烷基或取代烷基；

n 表示 0，1 或 2；且

R_{20}表示 C_2—C_6 链烯基或 C_2—C_6 链炔基；

其中

取代的 C_1—C_8 烷基的取代基指卤原子，羟基，C_1—C_6 烷氧基，氰基，羧基，C_2—C_6 烷氧基羰基，C_2—C_8 烷酰基，含至多 10 个碳原子的芳基烷酰基，含至多 11 个碳原子的芳酰基，芳香基，或由式—$CONR_4R_5$ 或—NR_6R_7 表示的基团，其中 R_4 和 R_5 每个独立表示氢原子或 C_1—C_8 烷基，或 R_4 和 R_5 结合在一起形成可能在其环中含有其它杂原子的饱和 5—到 7—员环氨基，或由下式表示的基团：



其中

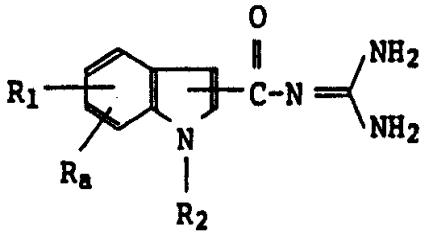
E表示氮原子或CH基团，

R''表示氢原子，C_1—C_8烷基或取代的C_1—C_8烷基，取代基为羟基，C_1—C_6烷氧基，氰基，羧基，C_2—C_6烷氧基羰基，C_2—C_8烷酰基，含至多10个碳原子的芳基烷酰基，含至多11个碳原子的芳酰基，芳香基，—$CONR_4R_5$或—NR_6R_7表示的基团，其中R_4和R_5每个独立表示氢原子或C_1—C_8烷基或R_4和R_5结合在一起形成在其中可含其它杂原子的饱和5—7员环氨基；该 —CH E— 环为3—8员饱和脂肪环或含一个氮原子的饱和杂环；

上面所有芳香基指含至多10个碳原子的芳基，含1—4个氮原子的5—或6—员杂芳基，含1—2个氮原子和一个氧原子或一个硫原子的5—或6—员杂芳基，或呋喃基；

上面所有芳香基可由选自下面的取代基取代：C_1—C_8烷基，取代C_1—C_8烷基，卤原子，硝基，C_2—C_6烷氧基羰基，羧基，和选自式—OR_3，—NR_6R_7，—$CONR_6R_7$，—$SO_2NR_6R_7$和—S $(O)_nR_{40}$的基团。

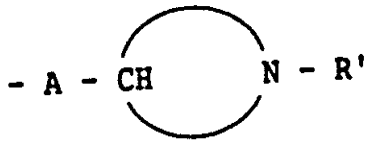
通式（1'）表示的吲哚酰基胍衍生物：



(1')

其中

R_1 表示一种或多种，相同或不同的取代基，它们包括氢原子，C_1—C_8 烷基，取代 C_1—C_8 烷基，C_2—C_6 链烯基，C_2—C_6 链炔基，C_3—C_7 环烷基，卤原子，硝基，C_2—C_8 烷酰基，含至多 10 个碳原子的芳基烷酰基，含至多 11 个碳原子的芳酰基，羧基，C_2—C_6 烷氧基羰基，芳香基，以及由式—OR_3，—NR_6R_7，—$SO_2NR_6R_7$ 或—$S(O)_nR_{40}$。表示的基团，和下式表示的基团：



其中 A 表示氧原子或由式：—$S(O)_n$—或—$N(R_{50})$—（其中 R_{50} 为氢原子或 C_1—C_8 烷基；R' 表示氢原子，C_1—C_8 烷基或取代的 C_1—C_8 烷基）表示的基团；该环表示含一个氮原子的饱和 3—8 员杂环；

R_2 表示氢原子，C_1—C_8 烷基，取代 C_1—C_8 烷基，C_3—C_7 环烷基，羟基，C_1—C_6 烷氧基，芳香基或由式—CH_2R_{20}表示的基团；

当 R_2 为芳香基时，R_a 表示 R_1；

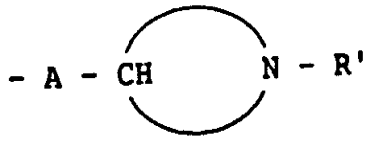
当 R_2 为氢原子，C_1—C_8 烷基，取代 C_1—C_8 烷基，C_3—C_7 环烷基，羟基，C_1—C_6 烷氧基或—CH_2R_{20}时，

R_a 可以是一个或多个取代基，它们相同或不同且表示芳基 C_1—C_8 烷基或杂芳基 C_1—C_8 烷基，其中这些基团中的芳基部分含选自下面的取代基：C_1—C_8 烷基，取代 C_1—C_8 烷基，C_2—C_6 烷氧基羰基，羧基，—$CONR_6R_7$，—$SO_2NR_6R_7$ 和—$S(O)_nR_{40}$；或

R_a 表示式—A—R_b 所示基团，其中 A 表示氧原子或式—S

$(O)_n$—或—N（R_{50}）—表示的基团（其中R_{50}为氢原子或C_1—C_8烷基）；R_6表示芳基或杂芳基，其中芳基部分或杂芳基部分可含选自下面的取代基：C_1—C_8烷基，取代C_1—C_8烷基，卤原子，硝基，C_2—C_6烷氧基羰基，羧基，—OR_3，—NR_6R_7，—$CONR_6R_7$，—$SO_2NR_6R_7$和—$S(O)_nR_{40}$；或

R_a表示下式的基团：



其中A表示氧原子，或式—$S(O)_n$—或—$N(R_{50})$—（其中R_{50}为氢原子或C_1—C_8烷基）表示的基团；R'表示氢原子，C_1—C_8烷基或取代C_1—C_8烷基；该环表示含一个氮原子的饱和3—8员杂环；或

R_a表示下式的基团：

$$-A-(CH_2)_m-R_c$$

其中A表示氧原子或式—$S(O)_n$—或—$N(R_{50})$—表示的基团（其中R_{50}为氢原子或C_1—C_8烷基）；R_c表示芳基或杂芳基，其中芳基部分和杂芳基部分含选自下面的取代基：C_1—C_8烷基，取代C_1—C_8烷基，C_2—C_6烷氧基羰基，羧基，—$CONR_6R_7$—，—OR_{31}，—$SO_2NR_6R_7$和—$S(O)_nR_{40}$；m表示1—8，及R_{31}表示取代的C_1—C_8烷基，C_3—C_7环烷基或—CH_2R_{30}（其中R_{30}表示C_2—C_6链烯基或C_2—C_6炔基）；

R_3表示氢原子，C_1—C_8烷基，取代C_1—C_8烷基，C_3—C_7环烷基，芳香基或由式—CH_2R_{30}表示的基团，其中R_{30}表示C_2—C_6链烯基或

C_2—C_6 炔基；

R_6 和 R_7 每个独立地表示氢原子，C_1—C_8 烷基，取代 C_1—C_8 烷基，C_3—C_7 环烷基，C_2—C_8 烷酰基，含至多 10 个碳原子的芳基烷酰基，含至多 11 个碳原子的芳酰基，芳香基，或由式—CH_2R_{60}表示的基团，其中 R_{60}表示 C_2—C_6 链烯基或 C_2—C_6 炔基；或 R_6 和 R_7 结合在一起形成饱和的 5—到 7—员环氨基，在其环中可以含有其它杂原子；

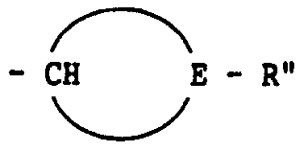
R_{40}表示 C_1—C_8 烷基或取代 C_1—C_8 烷基；

n 表示 0，1 或 2；且

R_{20}表示 C_2—C_6 链烯基或 C_2—C_6 炔基；

其中

取代的 C_1—C_8 烷基的取代基指卤原子，羟基，C_1—C_6 烷氧基，氰基，羧基，C_2—C_6 烷氧基羰基，C_2—C_8 烷酰基，含至多 10 个碳原子的芳基烷酰基，含至多 11 个碳原子的芳酰基，芳香基，或由式—$CONR_4R_5$ 或—NR_6R_7 表示的基团，其中 R_4 和 R_5 每个独立表示氢原子或 C_1—C_8 烷基，或 R_4 和 R_5 结合在一起形成可能在其环中含有其它杂原子的饱和 5—到 7—员环氨基，或由下式表示的基团：



其中

E 表示氮原子或 CH 基团，

R'' 表示氢原子，C_1—C_8 烷基或取代的 C_1—C_8 烷基，取代基为羟基，C_1—C_6 烷氧基，氰基，羧基，C_2—C_6 烷氧基羰基，C_2—C_8 烷

酰基，含至多10个碳原子的芳基烷酰基，含至多11个碳原子的芳酰基，芳香基，—$CONR_4R_5$或—NR_6R_7表示的基团，其中R_4和R_5每个独立表示氢原子或C_1—C_8烷基或R_4和R_5结合在一起形成在其中可含其它杂原子的饱和5—7员环氨基；该—CH E—环为3—8员饱和脂肪环或含一个氮原子的饱和杂环；

上面所有芳香基指含至多10个碳原子的芳基，含1—4个氮原子的5—或6—员杂芳基，含1—2个氮原子和一个氧原子或一个硫原子的5—或6—员杂芳基，或呋喃基；

上面所有芳香基可由选自下面的取代基取代：C_1—C_8烷基，取代C_1—C_8烷基，卤原子，硝基，C_2—C_6烷氧基羰基，羧基，和选自式—OR_3，—NR_6R_7，—$CONR_6R_7$，—$SO_2NR_6R_7$和—$S(O)_nR_{40}$的基团；

条件是R_1，R_n和胍基羰基可取代在吲哚核的5—和6—员环的任一个上；

本发明另一优选的实施方案是上面式(2)表示的吲哚酰基胍衍生物，其中至少R_8，R_9，R_{10}，R_{11}和R_{12}之一由R_n表示。

本发明吲哚酰基胍衍生物中的各个基团分别详细描述如下。

烷基指含8个或更少碳原子的直链或支链烷基，例如甲基，乙基，丙基，2—丙基，丁基，2—丁基，2—甲基丙基，1，1—二甲基乙基，戊基，己基，庚基和辛基。

链烯基指含至多6个碳原子的链烯基，例如乙烯基，烯丙基，丙烯基，2—丙烯基，丁烯基，戊烯基和己烯基。

链炔基指含2—6个碳原子的链炔基，例如乙炔基，炔丙基，丁炔基，戊炔基。

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

卤原子的典型例子包括氟，氯和溴。

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

烷氧基羰基指含至多6个碳原子的直链或支链烷氧基羰基，例如，甲氧基羰基，乙氧基羰基，丙氧基羰基和2—丙氧基氧基。

芳香基指可能含有取代基的芳基或杂芳基。芳基的例子是含至多10个碳原子的芳基，例如，苯基，甲苯基，萘基，杂芳基的例子是含1到4个氮原子的5—或6—员芳香基或含1到2个氮原子和1个氧原子或硫原子的5—或6—员芳香环，例如，2—，3—或4—吡啶基，咪唑基，三唑基，四唑基，2—或3—呋喃基，2—或3—噻吩基，1—，3—或4—恶唑基，和3—，4—或5—异恶唑基。

在取代芳基或杂芳基中取代基的实例包括烷基，取代烷基，卤原子，硝基，烷氧基羰基，羧基，和由式—OR_3，—NR_6R_7，—$CONR_6R_7$，—$SO_2NR_6R_7$ 或—$S(O)_nR_4$ 表示的基团。

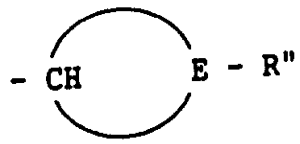
当 R_1 为式—OR_3（其中 R_3 为芳香基）表示的基团时，—OR_3 的典型例子包括苯氧基和取代苯氧基。取代苯氧基的实例为用硝基，—NR_6R_7（其中 R_6 和 R_7 典型为氢原子或烷基）或取代烷基（其取代基实例为羟基或—NR_6R_7）取代的苯氧基。取代苯氧基的具体实例为o—，m—或p—硝基苯氧基，o—，m—或p—氨基苯氧基，o—，m—或p—（二甲基氨基）苯氧基，o—，m—或p—（氨基甲基）苯

氧基和o—，m—或p—（二甲基氨基甲基）—苯氧基。

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

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

取代烷基的取代基包括环烷基，卤原子，羟基，烷氧基，氰基，羧基，烷氧基羰基，酰基，芳香基，或由式—$CONR_4R_5$或—NR_6R_7表示的基团，其中R_4和R_5每个独立表示氢原子或烷基，或R_4和R_5结合在一起形成可能在其环中含有其它杂原子的饱和5—到7—员环氨基，或由下式表示的基团：



其中

E表示氮原子或CH基团，

R''表示氢原子，烷基或取代的烷基，取代基为羟基，C_1—C_6烷氧基，氰基，羧基，C_2—C_6烷氧基羰基，C_2—C_8烷酰基，含至多10个碳原子的芳基烷酰基，含至多11个碳原子的芳酰基，芳香基，—$CONR_4R_5$或—NR_6R_7表示的基团，其中R_4和R5每个独立表示氢原子或C_1—C_8烷基或R_4和R_5结合在一起形成在其中可含其它杂原子的饱和5—7员环氨基；该—CH E—环为3—8员饱和脂肪环或

含一个氮原子的饱和杂环。

特别是当R_1，R_2和R_3表示取代烷基时，取代基的实例包括环烷基，卤原子，羟基，烷氧基，羧基，烷氧基羰基，酰基，芳基或由式—$CONR_4R_5$或—NR_6R_7表示的基团。当R_6和R_7表示取代烷基时，取代基的实例包括环烷基，羟基，烷氧基，羧基，烷氧基羰基，酰基，芳基或由式—$CONR_4R_5$或—NR_4R_5表示的基团。取代烷基中的烷基部分与上述烷基的实例相同。

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

取代烷基的代表例子包括：

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

对R_2来说：含1到6个碳原子的羟基烷基如羟基乙基，羟基丙基，羟基丁基，2—羟基丙基或3，4—二羟基丁基；含1到6个碳原

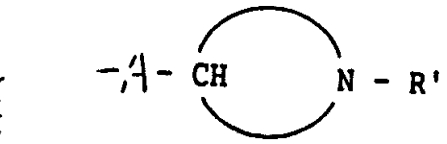
子的烷氧基烷基如甲氧基乙基，乙氧基乙基或甲氧基丙基；含2到6个碳原子的羧基烷基如羧乙基或羧丙基；含3到7个碳原子的烷氧基羰基烷基如甲氧基羰基甲基，乙氧基羰基甲基或甲氧基羰基乙基；苯基—或萘基—C_1到C_5烷基（其中苯基或萘基可以被取代基如C_1到C_3烷基，卤原子，硝基，氨基，羟基或C_1到C_3烷氧基取代）如苄基，苯基乙基，苯基丙基，苯基丁基或1—或2—萘基甲基；其中氮原子可以被1到2个C_1到C_3烷基取代的氨基甲酰基—C_1到C_3烷基如氨基甲酰基甲基，氨基甲酰基乙基或二甲基氨基甲酰基甲基；或其中氮原子可以被1或2个C_1到C_3烷基取代的氨基—C1到C_5烷基如氨基乙基，氨基丙基，二甲基氨基乙基，二甲基氨基丙基或二乙基氨基乙基；

对R_3和R_{10}来说：含1到6个碳原子的羟基烷基如羟基乙基，羟基丙基，2—羟基丙基，羟基丁基或2，3—二羟基丁基；含2到6个碳原子的羧基烷基如羧基甲基或羧基乙基；苯基—C_1到C_5烷基如苄基，苯基乙基或苯基丙基；氨基甲酰基—C_1到C_3烷基如氨基甲酰基甲基或氨基甲酰基乙基；含1到2个氮原子（其中氮原子可以被1或2个C_1到C_3烷基或C_7到C_{11}芳基烷基取代）的氨基—C_1到C_5烷基如氨基乙基，氨基丙基，二甲基氨基乙基，二甲基氨基丙基或苄基甲基—氨基乙基；或饱和的5—到7—员环氨基—C_1到C_7烷基如1—吡咯烷基乙基或哌啶子基乙基；且

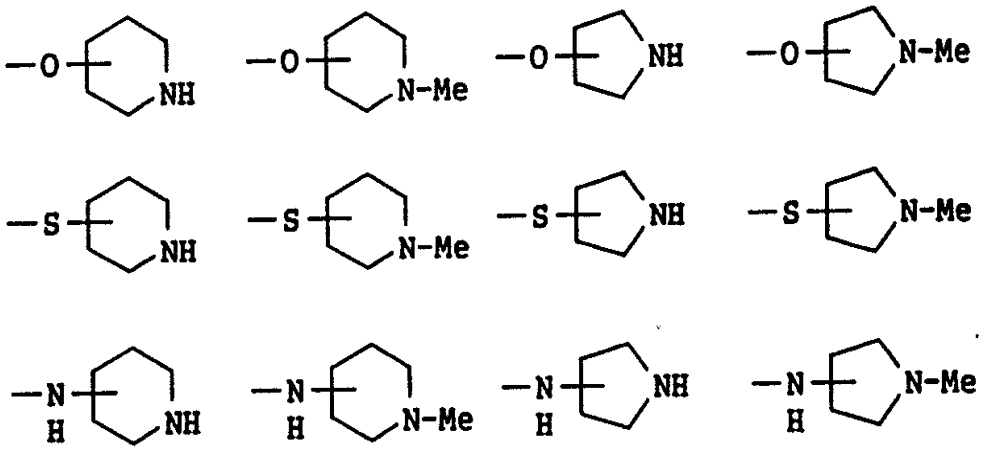
对于R_6和R_7来说：苯基—C_1到C_5烷基如苯基乙基。

由R_4和R_5结合在一起形成且在其环中可能含有其它杂原子的饱和5—到7—员环氨基的实例包括上述由R_6和R_7形成的环氨基列举的相同基团。

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

基 

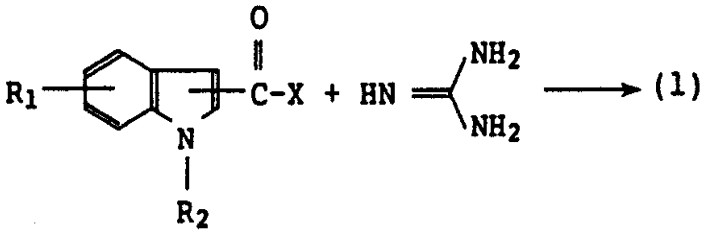
的实例包括下面基团：



在上面基团中，优选（哌啶—3—基）氧基，（哌啶—4—基）氧基，（1—甲基—哌啶—3—基）氧基，（1—甲基哌啶—4—基）氧基，（吡咯烷—3—基）氧基，（1—甲基吡咯烷—3—基）氧基，（哌啶—3—基）硫基，（哌啶—4—基）硫基，（1—甲基—哌啶—3—基）硫基，（1—甲基哌啶—4—基）硫基，（吡咯烷—3—基）硫基，（1—甲基吡咯烷—3—基）硫基，（哌啶—3—基）氨基，（哌啶—4—基）氨基，（1—甲基哌啶—3—基）氨基，（1—甲基哌啶—4—基）氨基，（吡咯烷—3—基）氨基和（1—甲基吡咯烷—3—基）氨基。

上面式（1）表示的本发明化合物可通过下面方法制备。

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



(3)

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

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

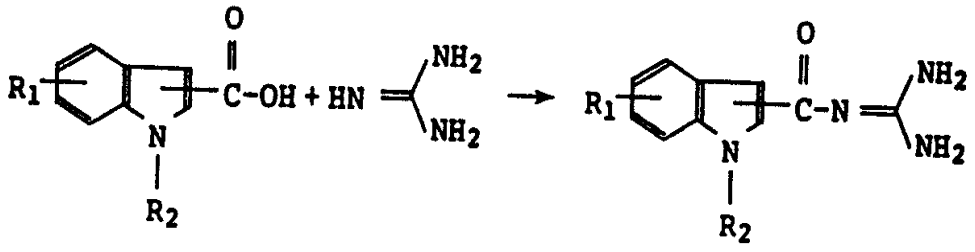
羧酸的活性衍生物有酰卤，酸酐（包括混合酸酐）和酯衍生物。酰卤的具体例子是酰氟和酰溴；混合酸酐有与烷氧基酰氯如乙基氧基羰基氯或异丁基氧基羰基氯的混合酸酐和与 α—多烷基取代的羧酸如二乙基乙酰氯或三甲基乙酰氯的混合酸酐；酯衍生物有活性酯如对硝基苯酯，N—羟基琥珀酰亚胺酯或五氯苯基酯，以及普通酯如甲基酯或乙基酯。用常用方法可容易地从相应的羧酸得到这些羧酸的活性衍生物。

对于进行酰卤或酸酐（包括混合酸酐）与胍的反应来说，可在某溶剂中在冷却下或在室温在碱存在或胍过量下进行该反应。可以使用无机碱如氢氧化钠，氢氧化钾，碳酸钠，碳酸钾或碳酸氢钠，或有机碱如三乙胺或吡啶作为碱。溶剂的实例包括芳族烃如苯，甲苯或二甲苯，醚如四氢呋喃或 1，4—二恶烷，卤代烃如二氯甲烷，氯

仿或1，2—二氯乙烷，酰胺如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺，碱性溶剂如吡啶，或这些溶剂的混合物。

当酯衍生物反应时，通常在某一溶剂中在升高温度下在等摩尔量或过量胍存在下进行该反应。对于使用活性酯来说。最好在醚如四氢呋喃，1，2—二甲氧基乙烷或1，4—二恶烷，酯类溶剂如乙酸乙酯，二甲基甲酰胺或其溶剂混合物中进行该反应。对于使用其它酯来说，优选在醇类溶剂如甲醇，乙醇或异丙醇，醚类溶剂如四氢呋喃，1，2—二甲氧基乙烷或1，4—二恶烷，二甲基甲酰胺或其溶剂混合物中进行该反应。除去溶剂后，如果必需的话，可以把反应系统于大约130℃加热一小段时间。

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



(4)　　(1)

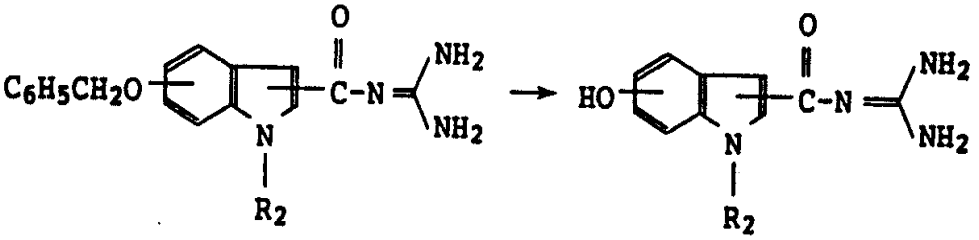
其中 R_1 和 R_2 与上述具有相同意义。

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

在某一溶剂，例如，芳族烃如苯，甲苯，二甲苯，醚如四氢呋喃或1，4—二恶烷，卤代烃如二氯甲烷，氯仿或1，2—二氯乙烷，

酰胺如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺，碱性溶剂如吡啶，或这些溶剂的混合物中，在缩合剂例如二环己基碳化二亚胺（DCC），二异丙基碳化二亚胺（DIPC），1—乙基—3—（3—二甲基氨基丙基）碳化二亚胺（WSC），苯并三唑—1—基—三（二甲基氨基）鏻六氟磷酸盐（BOP），二苯基膦酰基叠氮化物（DPPA）或N，N—羰基二咪唑，参考 Angew．Chem. Int. Ed. Engl.，1卷，351（1962）存在下，且如果需要，在一种添加剂如N—羟基琥珀酰亚胺（HONSu），1—羟基苯并三唑（HOBt），3—羟基—4—氧代—3，4—二氢—1，2，3—苯并三嗪（HOObt）等存在下进行该反应。

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

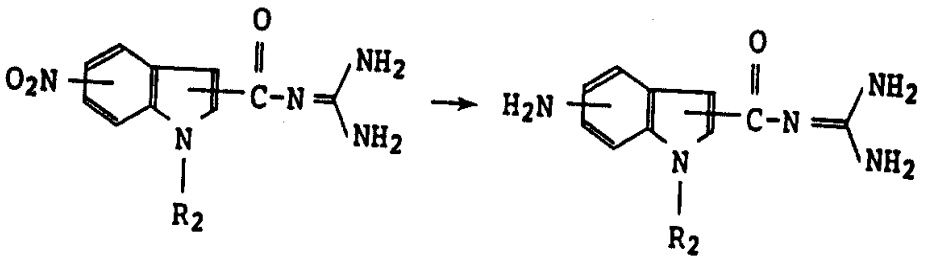


(5)　　(1a)

其中 R_2 与此前所述的具有相同意义。

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

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



(6)　　(1b)

其中 R_2 所此前描述的具有相同意义。

能应用的还原条件有，例如用锌，铁，锡或二氯化锡（II）在酸性条件下还原，参考 Ann. 641，81（1961），J. Amer. Chem. Soc.，66 卷，1781（1944），用硫化物如连二亚硫酸钠（$Na_2S_2O_4$）还原，参见 J，Amer. Chem. Soc.，72 卷，1361（1950）；用催化剂如钯/碳（参见 Synth. Commun.，147（1971））或阮内镍（参见 org. Synth.，IV，226（1963））催化氢化。

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

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

为了保护羧基，以叔丁基酯，原酯或酰胺的形式实现保护。对叔丁基酯来说，例如通过在水合溶剂中在盐酸存在下进行该反应除去这些保护基；对原酯来说，通过在某一溶剂如水合甲醇，水合四氢呋喃或水合 1，2—二甲氧基乙烷中用酸处理被保护的化合物，然

后用碱如氢氧化钠处理被保护化合物来除去保护基。对酰胺来说，例如通过在某一溶剂如水，水合甲醇或水合四氢呋喃中在酸如盐酸或硫酸存在下进行反应除去保护基。

在上述方法(a)或(b)中作为起始化合物的吲哚羧酸是市售的。这种市售吲哚羧酸的实例是吲哚—5—羧酸，5—氟—2—吲哚羧酸，吲哚—3—羧酸，吲哚—2—羧酸，吲哚—4—羧酸，5—甲氧基—2—吲哚羧酸。另外，可通过已知方法制备吲哚羧酸。

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

Fischer 方法 (Fischer's 吲哚合成) 给出硝基—2—吲哚羧酸，见 J. Amer. Chem. Soc. 80 卷，4621 (1958)，7—氟—2—吲哚羧酸，见 J. Chem. Soc., 1955, 3499, 4—三氟甲基—2—吲哚羧酸，见 J. Amer. Chem. Soc., 79 卷，1745 (1957))，等等。

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

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

可基于在 Chem. Ber., 56 卷，1024 (1923) 中描述的方法制备

1—羟基吲哚羧酸。

可通过在惰性溶剂如二甲基甲酰胺或四氢呋喃中在有或无催化剂如铜或碘化铜存在下羟基吲哚羧酸的碱金属盐(如钠盐或钾盐)与芳基卤化物反应来制备芳氧基吲哚羧酸。如果用于该反应的芳基卤化物含有活性基团如羧基，羟基或氨基，那么这些基团可预先用适当的保护基保护。然后进行偶合反应，随后与胍反应。之后除去保护基以制备目的吲哚酰基胍衍生物。其它吲哚羧酸或者是市售的或者可参考下面综述 (1)，(2)，(3) 中描述的合成方法来制备。

(1) W. A. Reners, R. K. Brown, "Indoles", W. J. Houlihan 编，部分 I，部分 II 和部分 III，Wiley—Interscience，New York，1972

(2) R. J. Sundberg, "The Chemistry of Indoles", Academic Press, New York，1970

(3) A. R. Kartritzky, C. W. Rees, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", C. W. Bird, G. W. H. Cheeseman 编，卷 4，Pergamon Press，Oxford，1984

上述制备的式 (1) 化合物举例如下。

1—甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—3—吲哚酰基胍

1—甲基—4—吲哚酰基胍

1—甲基—5—吲哚酰基胍

1—甲基—6—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

5—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

5—氟—2—吲哚酰基胍

1，4—二甲基—2—吲哚酰基胍

1，5—二甲基—2—吲哚酰基胍

1，6—二甲基—2—吲哚酰基胍

1，7—二甲基—2—吲哚酰基胍

4—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

5—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—4—硝基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—5—硝基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—硝基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—硝基—2—吲哚酰基胍

4—氨基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

5—氨基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—氨基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—氨基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

1—苄基—2—吲哚酰基胍

1—苄基—3—吲哚酰基胍

1—苄基—5—吲哚酰基胍

1—异丙基—2—吲哚酰基胍

1—异丙基—3—吲哚酰基胍

1—异丙基—5—吲哚酰基胍

2—吲哚酰基胍

3—吲哚酰基胍

5—吲哚酰基胍

4—羟基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

5—羟基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—羟基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—羟基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

1—（3—二甲基氨基丙基）—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—（3—二乙基氨基丙基）—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—[3—（N—吡咯烷基）丙基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—（3—氨基丙氧基）—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—（3—二甲基氨基丙氧基）—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—（3—二乙基氨基丙氧基）—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—（2—氨基乙氧基）—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—（2—二甲基氨基乙氧基）—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—（2—二乙基氨基乙氧基）—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[3—(N—吡咯烷基)丙氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[2—(N—吡咯烷基)乙氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—(3—二甲基氨基丙基)—4—甲氧基—2—吲哚酰基胍

1—(3—二乙基氨基丙基)—4—甲氧基—2—吲哚酰基胍

1—(3—氨基丙基)—4—甲氧基—2—吲哚酰基胍

4—甲氧基—1—[3—(N—吡咯烷基)丙基]—2—吲哚酰基胍

6—(3—氨基丙氧基)—4—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—(3—二甲基氨基丙氧基)—4—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—(3—二乙基氨基丙氧基)—4—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—(2—氨基乙氧基)—4—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—(2—二甲基氨基乙氧基)—4—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—(2—二乙基氨基乙氧基)—4—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—甲氧基—1—甲基—6—[3—(N—吡咯烷基)丙氧基]—2—吲哚酰基胍

4—甲氧基—1—甲基—6—[2—(N—吡咯烷基)丙氧基]—2—吲哚酰基胍

7—(3—氨基丙氧基)—4—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—(3—二甲基氨基丙氧基)—4—甲氧基—1—甲基—2—吲哚

酰基胍

7—（3—二乙基氨基丙氧基）—4—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—甲氧基—1—甲基—7—[3—（N—吡咯烷基）丙氧基]—2—吲哚酰基胍

1—（3—二甲基氨基丙基）—4—异丙氧基—2—吲哚酰基胍

1—（3—二乙基氨基丙基）—4—异丙氧基—2—吲哚酰基胍

1—（3—氨基丙基）—4—异丙氧基—2—吲哚酰基胍

4—异丙氧基—1—[3—（N—吡咯烷基）丙基]—2—吲哚酰基胍

6—（3—氨基丙氧基）—4—异丙氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—（3—二甲基氨基丙氧基）—4—异丙氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—（3—二乙基氨基丙氧基）—4—异丙氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—（2—氨基乙氧基）—4—异丙氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—（2—二甲基氨基乙氧基）—4—异丙氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—（2—二乙基氨基乙氧基）—4—异丙氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—异丙氧基—1—甲基—6—[3—（N—吡咯烷基）丙氧基]—2—吲哚酰基胍

4—异丙氧基—1—甲基—6—[2—(N—吡咯烷基)乙氧基]—2—吲哚酰基胍

7—(3—氨基丙氧基)—4—异丙氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—(3—二甲基氨基丙氧基)—4—异丙氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—(3—二乙基氨基丙氧基)—4—异丙氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—异丙氧基—1—甲基—7—[3—(N—吡咯烷基)丙氧基]—2—吲哚酰基胍

1—(3—氨基丙基)—4—甲基—2—吲哚酰基胍

1—(3—二甲基氨基丙基)—4—甲基—2—吲哚酰基胍

1—(3—二乙基氨基丙基)—4—甲基—2—吲哚酰基胍

4—甲基—1—[3—(N—吡咯烷基)丙基]—2—吲哚酰基胍

6—(3—氨基丙氧基)—1，4—二甲基—2—吲哚酰基胍

1，4—二甲基—6—(3—二甲基氨基丙氧基)—2—吲哚酰基胍

6—(3—二乙基氨基丙氧基)—1，4—二甲基—2—吲哚酰基胍

1，4—二甲基—6—(2—二乙基氨基乙氧基)—2—吲哚酰基胍

6—(2—二乙基氨基乙氧基)—1，4—二甲基—2—吲哚酰基胍

6—(2—氨基乙氧基)—1，4—二甲基—2—吲哚酰基胍

1，4—二甲基—6—[3—(N—吡咯烷基)丙氧基]—2—吲哚酰基胍

1，4—二甲基—6—[3—(N—吡咯烷基)乙氧基]—2—吲哚酰基胍

7—（3—氨基丙氧基）—1，4—二甲基—2—吲哚酰基胍

1，4—二甲基—7—（3—二甲基氨基丙氧基）—2—吲哚酰基胍

7—（3—二乙基氨基丙氧基）—1，4—二甲基—2—吲哚酰基胍

1，4—二甲基—7—［3—N 吡咯烷基）丙氧基］—2—吲哚酰基胍

4—叔丁基—1—甲基—2—吲哚酰基胍

1—（3—氨基丙基）—4—叔丁基—2—吲哚酰基胍

4—叔丁基—1—（3—二甲基氨基丙基）—2—吲哚酰基胍

4—叔丁基—1—（3—二乙基氨基丙基）—2—吲哚酰基胍

4—叔丁基—1—［3—（N—吡咯烷基）丙基］—2—吲哚酰基胍

6—（3—二甲基氨基丙氧基）—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—（3—二乙基氨基丙氧基）—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—（2—氨基乙氧基）—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—（2—二甲基氨基乙氧基）—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—（2—二乙基氨基乙氧基）—1—甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［3—（N—吡咯烷基）丙氧基］—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［2—（N—吡咯烷基）乙氧基］—2—吲哚酰基胍

7—（3—二甲基氨基丙氧基）—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—（3—二乙基氨基丙氧基）—1—甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［3—（N—吡咯烷基）丙氧基］—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—苯氧基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—苯氧基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—（2—硝基苯氧基）—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—（2—硝基苯氧基）—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—（3—硝基苯氧基）—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—（3—硝基苯氧基）—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—（4—硝基苯氧基）—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—（4—硝基苯氧基）—2—吲哚酰基胍

6—（2—氨基苯氧基）—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—（2—氨基苯氧基）—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—（3—氨基苯氧基）—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—（3—氨基苯氧基）—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—（4—氨基苯氧基）—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—（4—氨基苯氧基）—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［2—（氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［2—（氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［3—（氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［3—（氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［4—（氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［4—（氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［2—（二甲基氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［2—（二甲基氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［3—（二甲基氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［3—（二甲基氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［4—（二甲基氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［4—（二甲基氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—6—苯氧基—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—7—苯氧基—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—6—（2—硝基苯氧基）—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—7—（2—硝基苯氧基）—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—6—（3—硝基苯氧基）—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—7—（3—硝基苯氧基）—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—6—（4—硝基苯氧基）—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—7—（4—硝基苯氧基）—2—吲哚酰基胍

6—（2—氨基苯氧基）—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—（2—氨基苯氧基）—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—（3—氨基苯氧基）—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—（3—氨基苯氧基）—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—（4—氨基苯氧基）—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—（4—氨基苯氧基）—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［2—（氨基甲基）苯氧基］—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［2—（氨基甲基）苯氧基］—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［3—（氨基甲基）苯氧基］—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—[3—（氨基甲基）苯氧基]—4—氯—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—[4—（氨基甲基）苯氧基]—4—氯—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—[4—（氨基甲基）苯氧基]—4—氯—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—6—[2—（二甲基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—7—[2—（二甲基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—6—[3—（二甲基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—7—[3—（二甲基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—6—[4—（二甲基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—7—[4—（二甲基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—苯氧基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—苯氧基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—（2—硝基苯氧基）—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—（2—硝基苯氧基）—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—(3—硝基苯氧基)—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—(3—硝基苯氧基)—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—(4—硝基苯氧基)—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—(4—硝基苯氧基)—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—(2—氨基苯氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—(2—氨基苯氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—(3—氨基苯氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—(3—氨基苯氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—(4—氨基苯氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—(4—氨基苯氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[2—(氨基甲基)苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[2—(氨基甲基)苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[3—（氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[3—（氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[4—（氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[4—（氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[2—（二甲基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[2—（二甲基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[3—（二甲基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[3—（二甲基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[4—（二甲基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[4—（二甲基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[2—（二乙基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[2—（二乙基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[3—（二乙基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[3—（二乙基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[4—（二乙基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[4—（二乙基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[2—（N—吡咯烷基甲基）苯氧基]—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[2—（N—吡咯烷基甲基）苯氧基]—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[3—（N—吡咯烷基甲基）苯氧基]—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[3—（N—吡咯烷基甲基）苯氧基]—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[4—（N—吡咯烷基甲基）苯氧基]—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[4—（N—吡咯烷基甲基）苯氧基]—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[2—（N—哌啶基甲基）苯氧基]—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[2—（N—哌啶基甲基）苯氧基]—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[3—(N—哌啶基甲基)苯氧基]—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[3—(N—哌啶基甲基)苯氧基]—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[4—(N—哌啶基甲基)苯氧基]—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[4—(N—哌啶基甲基)苯氧基]—2—吲哚酰基胍

6—[2—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—[2—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—[3—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—[3—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—[4—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—[4—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—[2—(二甲基氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—[2—(二甲基氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—[3—(二甲基氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—[3—(二甲基氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—[4—(二甲基氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—[4—（二甲基氨基甲基）苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—6—[2—（二乙基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—7—[2—（二乙基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—6—[3—（二乙基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—7—[3—（二乙基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—6—[4—（二乙基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—7—[4—（二乙基氨基甲基）苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—6—[2—(N—吡咯烷基甲基）苯氧基]—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—7—[2—(N—吡咯烷基甲基）苯氧基]—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—6—[3—(N—吡咯烷基甲基）苯氧基]—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—7—[3—(N—吡咯烷基甲基）苯氧基]—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—6—[4—(N—吡咯烷基甲基）苯氧基]—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—7—[4—(N—吡咯烷基甲基)苯氧基]—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—6—[2—(N—哌啶基甲基)苯氧基]—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—7—[2—(N—哌啶基甲基)苯氧基]—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—6—[3—(N—哌啶基甲基)苯氧基]—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—7—[3—(N—哌啶基甲基)苯氧基]—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—6—[4—(N—哌啶基甲基)苯氧基]—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—7—[4—(N—哌啶基甲基)苯氧基]—2—吲哚酰基胍

4—氯—6—[2—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—7—[2—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—6—[3—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—7—[3—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—6—[4—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—7—［4—（氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—6—［2—（二甲基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—7—［2—（二甲基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—6—［3—（二甲基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—7—［3—（二甲基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—6—［4—（二甲基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—7—［4—（二甲基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［2—（二乙基氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—［2—（二乙基氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—［3—（二乙基氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—［3—（二乙基氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—［4—（二乙基氨基甲基）苯氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[4—(二乙基氨基甲基)苯氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[2—(N—吡咯烷基甲基)苯氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[2—(N—吡咯烷基甲基)苯氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[3—(N—吡咯烷基甲基)苯氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[3—(N—吡咯烷基甲基)苯氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[4—(N—吡咯烷基甲基)苯氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[4—(N—吡咯烷基甲基)苯氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[2—(N—哌啶基甲基)苯氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[2—(N—哌啶基甲基)苯氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[3—(N—哌啶基甲基)苯氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[3—(N—哌啶基甲基)苯氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[4—(N—哌啶基甲基)苯氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[4—(N—哌啶基甲基)苯氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[2—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[2—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[3—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[3—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[4—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[4—(氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[2—(二甲基氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[2—(二甲基氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[3—(二甲基氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[3—(二甲基氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[4—(二甲基氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—［4—（二甲基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—［2—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［2—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［3—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［3—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［4—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［4—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［吡啶—2—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［吡啶—2—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［（4—硝基吡啶—2—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［（4—硝基吡啶—2—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

6—［（4—氨基吡啶—2—基）氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［（4—氨基吡啶—2—基）氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［4—（氨基甲基）吡啶—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［4—（氨基甲基）吡啶—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［4—（二甲基氨基甲基）吡啶—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［4—（二甲基氨基甲基）吡啶—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［4—（二乙基氨基甲基）吡啶—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［4—（二乙基氨基甲基）吡啶—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［［4—（N—吡咯烷基甲基）吡啶—2—基］氧基］—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［［4—（N—吡咯烷基甲基）吡啶—2—基］氧基］—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［（吡咯—3—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［（吡咯—3—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［（5—硝基吡啶—3—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［（5—硝基吡啶--3—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

6—［（5—氨基吡啶—3—基）氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［（5—氨基吡啶—3—基）氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［（5—氨基甲基）吡啶—3—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［（5—氨基甲基）吡啶—3—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（二甲基氨基甲基）吡啶—3—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（二甲基氨基甲基）吡啶—3—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—6—［2—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—7—［2—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—6—［3—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—7—［3—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—6—［4—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—7—［4—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—6—［（吡啶—2—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—7—［（吡啶—2—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—6—［（4—硝基吡啶—2—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—7—［（4—硝基吡啶—2—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

6—［（4—氨基吡啶—2—基）氧基］—4—氯—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［（4—氨基吡啶—2—基）氧基］—4—氯—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［4—（氨基甲基）吡啶—2—基］氧基］—4—氯—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［4—（氨基甲基）吡啶—2—基］氧基］—4—氯—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—6—［［4—（二甲基氨基甲基）吡啶—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—7—［［4—（二甲基氨基甲基）吡啶—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—6—［［4—（二乙基氨基甲基）吡啶—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—7—［［4—（二乙基氨基甲基）吡啶—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—6—［［4—（N—吡啶烷基甲基）吡啶—2—基］氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—7—［［4—（N—吡啶烷基甲基）吡啶—2—基］氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—6—［（吡啶—3—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—7—［（吡啶—3—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—6—［（5—硝基吡啶—3—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—7—［（5—硝基吡啶—3—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

6—［（5—氨基吡啶—3—基）氧基］—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［（5—氨基吡啶—3—基）氧基］—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（氨基甲基）吡啶—3—基］氧基］—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（氨基甲基）吡啶—3—基］氧基］—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—6—［［（5—二甲基氨基甲基）吡啶—3—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—7—［［（5—二甲基氨基甲基）吡啶—3—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［2—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—［2—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—［3—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—［3—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—［4—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—［4—（二乙基氨基甲基）苄氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［（吡啶—2—基）氧基］—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［（吡啶—2—基）氧基］—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［（4—硝基吡啶—2—基）氧基］—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［（4—硝基吡啶—2—基）氧基］—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［（4—氨基吡啶—2—基）氧基］—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［（4—氨基吡啶—2—基）氧基］—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［4—（氨基甲基）吡啶—2—基］氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[[4—（氨基甲基）吡啶—2—基]氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[[4—（二甲基氨基甲基）吡啶—2—基]氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[[4—（二甲基氨基甲基）吡啶—2—基]氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[[4—（二乙基氨基甲基）吡啶—2—基]氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[[4—（二乙基氨基甲基）吡啶—2—基]氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[[4—（N—吡咯烷基甲基）吡啶—2—基]氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[[4—（N—吡咯烷基甲基）吡啶—2—基]氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[（吡啶—3—基）氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[（吡啶—3—基）氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[（5—硝基吡啶—3—基）氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[（5—硝基吡啶—3—基）氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[（5—氨基吡啶—3—基）氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[（5—氨基吡啶—3—基）氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[[5—（氨基乙基）吡啶—3—基）氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[[5—（氨基乙基）吡啶—3—基）氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[[5—（二甲基氨基甲基）吡啶—3—基）氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[[5—（二甲基氨基甲基）吡啶—3—基）氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[[5—（二乙基氨基甲基）吡啶—3—基）氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[[5—（二乙基氨基甲基）吡啶—3—基）氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[[5—（N—吡咯烷基甲基）吡啶—3—基]氧基]—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[[5—（N—吡咯烷基甲基）吡啶—3—基]氧基]—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[（吡啶—4—基）氧基]—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[（吡啶—4—基）氧基]—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[（2—硝基吡啶—4—基）氧基]—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[（2—硝基吡啶—4—基）氧基]—2—吲哚酰基胍

6—［（2—氨基吡啶—4—基）氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［（2—氨基吡啶—4—基）氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［2—（二甲基氨基甲基）吡啶—4—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［2—（二甲基氨基甲基）吡啶—4—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［2—（二乙基氨基甲基）吡啶—4—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［2—（二乙基氨基甲基）吡啶—4—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［［2—（N—吡咯烷基甲基）吡啶—4—基］氧基］—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［［2—（N—吡咯烷基甲基）吡啶—4—基］氧基］—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［（噻吩—2—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［（噻吩—2—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［（5—硝基噻吩—2—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［（5—硝基噻吩—2—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

6—［（5—氨基噻吩—2—基）氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［（5—氨基噻吩—2—基）氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（二甲基氨基甲基）噻吩—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（二甲基氨基甲基）噻吩—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（二乙基氨基甲基）噻吩—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（二乙基氨基甲基）噻吩—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（氨基甲基）噻吩—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（氨基甲基）噻吩—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［［5—（N—吡咯烷基甲基）噻吩—2—基］氧基］—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［［5—（N—吡咯烷基甲基）噻吩—2—基］氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氟—6—［［5—（二乙基氨基甲基）吡啶—3—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—7—［［5—（二乙基氨基甲基）吡啶—3—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—6—［［5—（N—吡咯烷基甲基）吡啶—3—基］氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—7—［［5—（N—吡咯烷基甲基）吡啶—3—基］氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—6—［（吡啶—4—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—7—［（吡啶—4—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—6—［（2—硝基吡啶—4—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—7—［（2—硝基吡啶—4—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

6—［（2—氨基吡啶—4—基）氧基］—4—氯—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［（2—氨基吡啶—4—基）氧基］—4—氯—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—6—［［2—（二甲基氨基甲基）吡啶—4—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—7—［［2—（二甲基氨基甲基）吡啶—4—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—6—［［2—（二乙基氨基甲基）吡啶—4—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—7—［［2—（二乙基氨基甲基）吡啶—4—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—6—［［2—（N—吡咯烷基甲基）吡啶—4—基］氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—7—［［2—（N—吡咯烷基甲基）吡啶—4—基］氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—6—［（噻吩—2—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—7—［（噻吩—2—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—6—［（5—硝基噻吩—2—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

4—氯—1—甲基—7—［（5—硝基噻吩—2—基）氧基］—2—吲哚酰基胍

6—［（5—氨基噻吩—2—基）氧基］—4—氯—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［（5—氨基噻吩—2—基）氧基］—4—氯—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（氨基甲基）噻吩—2—基］氧基］—4—氯—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（氨基甲基）噻吩—2—基］氧基］—4—氯—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—6—［［5—（二甲基氨基甲基）噻吩—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—7—［［5—（二甲基氨基甲基）噻吩—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氯—6—［［5—（二乙基氨基甲基）噻吩—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—7—[[5—（二乙基氨基甲基）噻吩—2—基]氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—6—[[5—（N—吡咯烷基甲基）噻吩—2—基]氧基]—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—7—[[5—（N—吡咯烷基甲基）噻吩—2—基]氧基]—2—吲哚酰基胍

6—[[5—（二乙基氨基甲基）吡啶—3—基]氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[[5—（二乙基氨基甲基）吡啶—3—基]氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[[5—（N—吡咯烷基甲基）吡啶—3—基]氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[[5—（N—吡咯烷基甲基）吡啶—3—基]氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[（吡啶—4—基）氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[（吡啶—4—基）氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[（2—硝基吡啶—4—基）氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[（2—硝基吡啶—4—基）氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[（2—氨基吡啶—4—基）氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—［（2—氨基吡啶—4—基）氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［2—（二甲基氨基甲基）吡啶—4—基］氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［2—（二甲基氨基甲基）吡啶—4—基］氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［2—（二甲基氨基甲基）吡啶—4—基］氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［2—（二甲基氨基甲基）吡啶—4—基］氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［［2—（N—吡咯烷基甲基）吡啶—4—基］氧基］—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［［2—（N—吡咯烷基甲基）吡啶—4—基］氧基］—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［（噻吩—2—基）氧基］—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［（噻吩—2—基）氧基］—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［（5—硝基噻吩—2—基）氧基］—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［（5—硝基噻吩—2—基）氧基］—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—［（5—硝基噻吩—2—基）氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[（5—硝基噻吩—2—基）氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[[5—（氨基甲基）噻吩—2—基]氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[[5—（氨基甲基）噻吩—2—基]氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[[5—（二甲基氨基甲基）噻吩—2—基]氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[[5—（二甲基氨基甲基）噻吩—2—基]氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[[5—（二乙基氨基甲基）噻吩—2—基]氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[[5—（二乙基氨基甲基）噻吩—2—基]氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—[[5—（N—吡咯烷基甲基）噻吩—2—基]氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—[[5—（N—吡咯烷基甲基）噻吩—2—基]氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[[5—（氨基甲基）噻吩—2—基]甲氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—[[5—（氨基甲基）噻吩—2—基]甲氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—[[5—（氨基甲基）呋喃—2—基]甲氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（氨基甲基）呋喃—2—基］甲氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（氨基甲基）噻吩—2—基］甲氧基］—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（氨基甲基）噻吩—2—基］甲氧基］—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（氨基甲基）呋喃—2—基］甲氧基］—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（氨基甲基）呋喃—2—基］甲氧基］—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—6—［［5—（二甲基氨基甲基）噻吩—2—基］甲氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—7—［［5—（二甲基氨基甲基）噻吩—2—基］甲氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—6—［［5—（二甲基氨基甲基）呋喃—2—基］甲氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—7—［［5—（二甲基氨基甲基）呋喃—2—基］甲氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（氨基甲基）噻吩—2—基］甲氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（氨基甲基）噻吩—2—基］甲氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（氨基甲基）呋喃—2—基］甲氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（氨基甲基）呋喃—2—基］甲氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（二甲基氨基甲基）噻吩—2—基］甲氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（二甲基氨基甲基）噻吩—2—基］甲氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（二甲基氨基甲基）呋喃—2—基］甲氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（二甲基氨基甲基）呋喃—2—基］甲氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（氨基甲基）呋喃—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（氨基甲基）呋喃—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（二甲基氨基甲基）呋喃—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（二甲基氨基甲基）呋喃—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（二乙基氨基甲基）呋喃—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（二乙基氨基甲基）呋喃—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（N—吡咯烷基甲基）呋喃］—2—基］氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—[[5—(N—吡咯烷基甲基)呋喃]—2—基]氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—[[5—(氨基甲基)呋喃—2—基]氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—[[5—(氨基甲基)呋喃—2—基]氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—6—[[5—(二甲基氨基甲基)呋喃—2—基]氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—7—[[5—(二甲基氨基甲基)呋喃—2—基]氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—6—[[5—(二乙基氨基甲基)呋喃—2—基]氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—7—[[5—(二乙基氨基甲基)呋喃—2—基]氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—6—[[5—(N—吡咯烷基甲基)呋喃—2—基]氧基]—2—吲哚酰基胍

4—氟—1—甲基—7—[[5—(N—吡咯烷基甲基)呋喃—2—基]氧基]—2—吲哚酰基胍

6—[[5—(氨基甲基)呋喃—2—基]氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—[[5—(氨基甲基)呋喃—2—基]氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—[[5—(二甲基氨基甲基)呋喃—2—基]氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（二甲基氨基甲基）呋喃—2—基］氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（二乙基氨基甲基）呋喃—2—基］氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（二乙基氨基甲基）呋喃—2—基］氧基］—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—6—［［5—（N—吡咯烷基甲基）呋喃—2—基］氧基］—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

1—甲基—7—［［5—（N—吡咯烷基甲基）呋喃—2—基］氧基］—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（二甲基氨基甲基）噻吩—2—基］甲氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（二甲基氨基甲基）噻吩—2—基］甲氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

6—［［5—（二甲基氨基甲基）呋喃—2—基］甲氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

7—［［5—（二甲基氨基甲基）呋喃—2—基］甲氧基］—1—甲基—2—吲哚酰基胍

如果必要的话，可用可药用无机酸或有机酸把式（1）表示的化合物转变成酸加成盐。这些酸加成盐的实例是用无机酸如盐酸，氢溴酸，硫酸或磷酸成的盐；用有机酸如甲酸，乙酸，富马酸，马来酸，草酸，柠檬酸，苹果酸，酒石酸，天冬氨酸或谷氨酸成的盐；用磺酸如甲磺酸，苯磺酸，对甲苯磺酸，羟基苯磺酸，二羟基苯磺酸等成的盐。

本发明的化合物抑制钠/质子（Na^+/H^+）交换系统且因此用于预防和治疗由增大的钠/质子（Na^+/H^+）交换活性引起的疾病，例如，高血压，与局部缺血或缺血再输注有关的器官疾病，心律不齐，心绞痛，糖尿病，心肥大，脑缺血疾病，由细胞过量增殖引起的疾病，由内皮细胞损伤诱发的疾病。

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

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

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

本发明通过参考参考实施例，实施例和实验更具体地描述如下，但不受其限制。

参考实施例 1

7 －氯－ 2 －吲哚羧酸的制备

(Fischer's 吲哚合成)

a) 2 －(2 －氯苯基) 亚肼基－丙酸乙酯的制备

于 0 ℃向 14. 4g (0. 10 mol) 2 －甲基乙酰乙酸乙酯在 100 ml 乙醇的溶液中逐滴加入 50 g 50 %氢氧化钾水溶液。向此溶液中加入 70 g 冰后，立刻把通过 12. 8 g (0. 10mol) 邻氯苯胺，13. 6g (0. 20mol) 亚硝酸钠和 60g 浓盐酸混合制备的重氮盐溶液加到此混合物中。于 0 ℃搅拌混合物 3 0 分钟。收集沉淀并在减压下干燥，得到 9. 10g (37. 7 %) 所需的 2 －(2 －氯苯基) 亚肼基丙酸乙酯。

b) 7 －氯－ 2 －吲哚羧酸乙酯的制备

把上面得到 8. 00g (33. 2mmol) 2 －(2 －氯苯基) 亚肼基丙酸乙酯加到 20g 多磷酸中后，将混合物逐渐加热到 190 ℃，保护 5 分钟。把反应混合物冷却到 60 ℃，然后向其中加入水。用乙酸乙酯萃取混合物 3 次。用水洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后，在减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱纯化所得的残余物，得到 3. 40g (45. 7 %) 所需的 7 －氯－ 2 －吲哚羧酸乙酯。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.40-1.46 (3H, m), 4,43 (2H, dd, J=7.3, 14.2Hz), 7.09 (1H, t, J=7.9Hz), 7.25 (1H, d, J=2.3Hz), 7.32 (1H, dd, J=1.0, 7.6Hz), 7.58-7.61 (1H, m), 9.02 (1H, br-s).

通过用类似于参考实施例 1 的方法进行反应制备下面化合物。

(1) 5 －硝基－ 2 －吲哚羧酸乙酯

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

(2) 7 －硝基－2 －吲哚羧酸乙酯

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

(3) 4 －甲氧基－2 －吲哚羧酸乙酯

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

(4) 6 －甲氧基－2 －吲哚羧酸乙酯

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

(5) 4 －硝基－2 －吲哚羧酸乙酯

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

(6) 6 －硝基－2 －吲哚羧酸乙酯

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

(7) 4 －三氟甲基－2 －吲哚羧酸乙酯

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

(8) 6 －三氟甲基－2 －吲哚羧酸乙酯

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

(9) 7 －苯基－2 －吲哚羧酸乙酯

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

(10) 4 －乙酰基－2 －吲哚羧酸乙酯

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

参考实施例2

4－甲基－2－吲哚羧酸的制备

（Reissert's 吲哚合成）

a）（6－甲基－2－硝基苯基）丙酮酸的制备

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

b）4－甲基－2－吲哚羧酸的制备

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

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.49 (3H, s), 6.83 (1H, d, J=6.3Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.25 (1H, d, J=8.3Hz), 11.7 (1H, br-s), 12.8 (1H, br-s).

用类似于参考实施例2的方法制备下面化合物。

(1) 4－氯－2－吲哚羧酸：

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

(2) 6－氯－2－吲哚羧酸：

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

(3) 5－甲基－2－吲哚羧酸：

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

(4) 6－甲基－2－吲哚羧酸：

^{1}H NMR (DMSO-$_6$) δ: 2.40 (3H, s), 6.87-6.90 (1H, m), 7.00-7.01 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=8.3Hz), 11.6 (1H, br-s), 12.7 (1H, br-s).

(5) 7－甲基－2－吲哚羧酸：

^{1}H NMR (DMSO-$_6$) δ: 2.52 (3H, s), 6.93-7.02 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=2.0Hz), 11.5 (1H, br-s), 12.8 (1H, br-s).

(6) 7－苄基氧基－2－吲哚羧酸：

^{1}H NMR (DMSO-$_6$) δ: 5.27 (2H, s), 6.86 (1H, d, J=7.3Hz), 6.94-7.00 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=2.0, 7.3Hz), 7.17-7.23 (1H, m), 7.31-7.43 (3H,

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

(7) 4 -苄基氧基-2 -吲哚羧酸

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

参考实施例3

6 -吲哚羧酸甲酯的制备

a) 4 -氯-3 -硝基苯甲酸甲酯的制备

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

b) 3 -硝基-4 -三甲基甲硅烷基乙炔基苯甲酸甲酯的制备

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

c) 4 -(2, 2 -二甲氧基乙基)-3 -硝基苯甲醇甲酯的制备

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

d）3－氨基－4－（2，2－二甲氧基乙基）苯甲酸甲酯的制备

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

e）6－吲哚羧酸甲酯的制备

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

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 3.95 (3H, s), 7.13-7.45 (4H, m), 7.68-7.72 (1H, m), 8.94 (1H, br-s).

参考实施例4

1－甲基－2－吲哚羧酸甲酯的制备

2.00 g（12.4 mmol）2－吲哚－羧酸加到0.99 g（24.8

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

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

用类似于参考实施例4的方法制备下面化合物。

(1) 1－甲基－5－吲哚羧酸甲酯：

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

(2) 1－甲基－3－吲哚羧酸甲酯：

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

(3) 1－甲基－4－吲哚羧酸甲酯：

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

(4) *4* －氯－*1* －甲基－*2* －吲哚羧酸甲酯：

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

(5) *5* －氯－*1* －甲基－*2* －吲哚羧酸甲酯：

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

(6) *6* －氯－*1* －甲基－*2* －吲哚羧酸甲酯：

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

(7) *7* －氯－*1* －甲基－*2* －吲哚羧酸甲酯：

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

(8) *1*，*4* －二甲基－*2* －吲哚羧酸甲酯：

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

(9) *1*，*5* －二甲基－*2* －吲哚羧酸甲酯：

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

(10) *1*，*6* －二甲基－*2* －吲哚羧酸甲酯：

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

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

(11) *1*，*7*－二甲基－*2*－吲哚羧酸甲酯：

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

(12) *1*－甲基－*5*－甲氧基－*2*－吲哚羧酸甲酯：

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

(13) *1*－苄基－*5*－吲哚羧酸苄酯：

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

(14) *1*－异丙基－*5*－吲哚羧酸异丙酯：

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

参考实施例 5

1－甲基－*6*－吲哚羧酸甲酯的制备

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

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

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

用类似于参考实施例5的方法制备下面化合物。

(1) 4－甲氧基－1－甲基－2－吲哚羧酸乙酯:

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

(2) 6－甲氧基－1－甲基－2－吲哚羧酸乙酯:

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

(3) 1－甲基－4－硝基－2－吲哚羧酸乙酯:

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

(4) 1－甲基－6－硝基－2－吲哚羧酸乙酯:

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

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

(5) *1* －甲基－*5* －硝基－*2* －吲哚羧酸乙酯：

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

(6) *1* －甲基－*7* －硝基－*2* －吲哚羧酸乙酯：

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

(7) *1* －苄基－*2* －吲哚羧酸甲酯：

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

(8) *1* －苄基－*3* －吲哚羧酸甲酯：

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

(9) *1* －异丙基－*3* －吲哚羧酸甲酯：

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

(16) *1*－(*2*－苯基乙基)－*2*－吲哚羧酸甲酯：

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

(17) *1*－(*4*－溴苄基)－*2*－吲哚羧酸甲酯：

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

(18) *1*－(*4*－硝基苄基)－*2*－吲哚羧酸甲酯：

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

(19) *1*－(*3*－苯基丙基)－*2*－吲哚羧酸甲酯：

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

(20) *1*－(*2*－甲氧基乙基)－*2*－吲哚羧酸甲酯：

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

(21) *1*－(*2*－二乙基氨基乙基)－*2*－吲哚羧酸甲酯：

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

(10) *1*, *3* -二甲基- *2* -吲哚羧酸乙酯:

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

(11) *1* -甲基- *4* -甲磺酰基- *2* -吲哚羧酸乙酯:

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

(12) *1* -甲基- *6* -甲磺酰基- *2* -吲哚羧酸乙酯:

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

(13) *4* -氟- *1* -甲基- *2* -吲哚羧酸甲酯:

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

(14) *4* -溴- *1* -甲基- *2* -吲哚羧酸甲酯:

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

(15) *1* -(*2* -萘基甲基) - *2* -吲哚羧酸甲酯:

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

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

(22) 4-氯-1-(2-二乙基氨基乙基)-2-吲哚羧酸乙酯:

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

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

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

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

(24) *1*－〔*3*－(*2*－四氢吡喃基)氧基丙基〕－*2*－吲哚羧酸甲酯：

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

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

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

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

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

(26) *1*－(*2*－叔丁氧基羰基氨基乙基)－*2*－吲哚羧酸甲酯：

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

丁酯。

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

(27) *1*－甲基－*4*－(*2*－四氢吡喃基)氧基甲基－*2*－吲哚羧酸乙酯：

用类似于参考实施例5的方法制备该标题化合物。

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

(28) *4*－氯－*1*－〔*4*－(*2*－四氢吡喃基)氧基丁基〕－*2*－吲哚羧酸乙酯：

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

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

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

(20) *1*－(*3*：*4*－异亚丙基二氧基丁基)－*2*－吲哚羧酸甲酯：

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

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

(30) 甲基－*1*－〔*2*－〔*1*－(*4*－甲基－*2*，*6*，*7*－三氧杂双环〔*2*．*2*．*2*〕辛基)〕乙基〕－*2*－吲哚羧酸酯：

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

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 0.79 (3H, s), 2.17 (2H, ddd, J=2.6, 5.3, 7.9Hz), 3.89 (6H, s), 3.90 (3H, s), 5,87 (2H, ddd, J=2.3, 5.6, 7.9Hz), 7.12 (1H, ddd, J=1.0, 6.9, 7.4Hz), 7.27 (1H, d, J=0.7Hz), 7.32 (1H, ddd, J=1.3, 6.9, 7.6Hz), 7.48 (1H, dd, J=0.7, 8.6Hz), 7.65 (1H, ddd, J=1.0, 1.5, 8.3Hz).

用类似于参考实施例5的方法制备下面化合物。

(31) 4－苄氧基－1－甲基－2－吲哚羧酸甲酯：

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

(32) 6－苄基氧基－1－甲基－2－吲哚羧酸甲酯：

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

(33) 7－苄基氧基－1－甲基－2－吲哚羧酸甲酯：

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

参考实施例6

2—吲哚羧酸甲酯的制备

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

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

用类似于参考实施例6的方法制备下面化合物。

(1) 3 - 吲哚羧酸甲酯：

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

(2) 4 - 氟 - 2 - 吲哚羧酸甲酯：

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

(3) 4 - 溴 - 2 - 吲哚羧酸甲酯：

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

(4) 7 - 苄基氧基 - 2 - 吲哚羧酸甲酯：

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

(5) 4 - 苄基氧基 - 2 - 吲哚羧酸甲酯：

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

参考实施例 7

5 - 吲哚羧酸甲酯的制备

1.00 g (6.21 mmol) 5 - 吲哚羧酸和 50 ml 10% 氯化

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

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

参考实施例8

1－异丙基－5－吲哚羧酸甲酯的制备

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

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

参考实施例9

7－氯－2－吲哚羧酸的制备

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

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

参考实施例10

1－异丙基－2－吲哚羧酸的制备

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

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

参考实施例11

1－甲基－7－吲哚羧酸甲酯的制备

a）7－甲酯基－1－甲基－2－吲哚羧酸乙酯的制备

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

b）1－甲基吲哚－2，7－二羧酸的制备

5.20 g（19.9 mmol）7－甲酯基－1－甲基－2－吲哚羧酸乙酯，90 ml 2N氢氧化钠和150 ml乙醇的混合物回流3小时。减压浓缩反应混合物，冰水加到残余物中。加入2 N盐酸来酸化反应混合物。过滤沉淀出的固体并减压下干燥，得到4.70 g（>99%）1－甲基吲哚－2，7－二羧酸。

c）1－甲基－7－吲哚羧酸的制备

随着于180℃加热把4.60 g（21.0 mmol）1－甲基吲哚－2，7－二羧酸，0.5g一氧化铜和50 ml喹啉的混合物搅拌1小时。冷却后，反应混合物倒入200 ml 2N盐酸中。用乙酸乙酯萃取混合物3次，用饱和氯化钠溶液洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后，减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱分离并纯化残余物，得到1.82 g（49.0%）1－甲基－7－吲哚羧酸。

d）1－甲基－7－吲哚羧酸甲酯的制备

于0℃向1.82 g（10.4 mmol）1－甲基－7－吲哚羧酸的

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

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

参考实施例12

7－苄基氧基－4－氯－2－吲哚羧酸乙酯的制备

a）3－苄基氧基－6－氯－2－硝基甲苯的制备

1.50 g（8.00 mmol）4－氯－3－甲基－2－硝基苯酚，1.50 g（8.80 mmol）苄基溴，2.43 g（17.6 mmol）碳酸钾和70 ml丙酮的混合物回流2小时。滤出不溶物质，减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱分离并纯化残余物，得到2.22 g（>99%）3－苄基氧基－6－氯－2－硝基甲苯。

b）（3－苄基氧基－6－氯－2－硝基－苯基）丙酮酸乙酯的制备

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

（53.5%）（3－苄基氧基－6－氯－2－硝基苯基）丙酮酸乙酯。

c）7－苄基氧基－4－氯－2－吲哚羧酸乙酯的制备

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

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

参考实施例13

6－苄基氧基－4－氯－2－吲哚羧酸乙酯的制备

a）3－（4－苄基氧基－2－氯苯基）－2－叠氮基丙烯酸乙酯的制备

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

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

b）6-苄基氧基-4-氯-2-吲哚羧酸乙酯的制备

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

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

参考实施例14

1-（2-氨基甲酰乙基）-2-吲哚羧酸甲酯的制备

a）1-（2-氰基乙基）-2-吲哚羧酸甲酯的制备

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

b）1-（2-氨基甲酰基乙基）-2-吲哚羧酸甲酯的制备

室温下3.12 g（13.7 mmol）1-（2-氰基乙基）-2-吲哚羧酸甲酯，30 ml 10%碳酸钠溶液，30 ml 30%过氧化氢和

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

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

用类似于参考实施例14的方法制备下面化合物。

(1) 1-（2-氨基甲酰基乙基）-4-氯-2-吲哚羧酸乙酯：

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

参考实施例15

7-氨基甲酰基甲氧基-1-甲基-2-吲哚羧酸甲酯的制备

a）7-羟基-1-甲基-2-吲哚羧酸甲酯的制备

在50 ml四氢呋喃和50 ml甲醇的溶剂混合物中溶解2.31 g（7.82 mmol）7-苄基氧基-1-甲基-2-吲哚羧酸甲酯。向此溶液中加入0.5 g 10%钯／碳后，在室温常压下进行催化氢化。反应完成后，滤出催化剂，减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化所得残余物，得到1.63 g（>99%）7-羟基-1-甲基-2-吲哚羧酸甲酯。

b）7-氨基甲酰基甲氧基-1-甲基-2-吲哚羧酸甲酯的制备

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

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

用类似于参考实施例15的方法合成下面化合物。

(1) 1-甲基-7-〔2-苯基乙氧基〕-2-吲哚羧酸甲酯：

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

(2) *1* - 甲基- *7* - [*3* - 苯基丙氧基] - *2* - 吲哚羧酸甲酯:

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

(3) *7* - 氨基甲酰基甲氧基- *4* - 氯- *1* - 甲基- *2* - 吲哚羧酸乙酯:

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.33-1.36 (3H, m), 4.29-4,37 (5H, m), 4.60 (2H, s), 6.69 (1H, d, J=8.3Hz), 7.06 (1H, dd, J=0.7, 8.2Hz), 7.15 (1H, d, J=0.7Hz), 7.38 (1H, br-s), 7.54 (1H, br-s).

(4) *4* - 氯- *7* - [*2* - 二甲基氨基乙氧基] - *1* - 甲基- *2* - 吲哚羧酸乙酯:

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

(5) *6* - 氨基甲酰基甲氧基- *1* - 甲基- *2* - 吲哚羧酸乙酯:

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

(6) *4* - 氯- *1* - 甲基- *7* - [*2* - (N—吡咯烷基)—乙氧基]—2—吲哚羧酸乙酯:

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

(7) 7-(3-叔丁氧基羰基氨基丙氧基)-1-甲基-2-吲哚羧酸甲酯:

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

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

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

(9) 6-(3-叔丁氧基羰基氨基丙氧基)-1-甲基-2-吲哚羧酸乙酯:

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

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

(10) 7-〔2-叔丁氧基羰基氨基乙氧基〕-4-氯-1-甲基-2-吲哚羧酸乙酯:

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

(11) 1-甲基-7-〔2-〔2-四氢吡喃基〕氧基-乙氧基〕-2-吲哚羧酸甲酯:

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

(12) 4-氯-1-甲基-7-〔2-〔2-四氢吡喃基〕-氧基乙氧基〕-2-吲哚羧酸乙酯:

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

(13) 4－氯－7－〔2：3－异亚丙基二氧基丙氧基〕－1－甲基－2－吲哚羧酸乙酯：

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.39-1.47 (9H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 4.06-4.23 (3H, m), 4.33-4.41 (5H, m), 4.51-4.63 (1H, m), 6.60 (1H, d, J=8.3Hz), 6,97 (1H, d, J=8.3Hz), 7.31 (1H, s).

(14) 4－氯－1－甲基－7－〔4－〔2－四氢吡喃基〕－氧基丁氧基〕－2－吲哚羧酸乙酯：

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.39-1.44 (3H, m), 1.52-1.85 (8H, m), 1.87-2.04 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.79-3.91 (2H, m), 4.10 (2H, t, J=6.3Hz), 4.33-4.41 (5H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 6,56 (1H, d, J=8.3Hz), 6.96 (1H, d, J=8.3Hz), 7.30 (1H, s).

参考实施例16

4－羧基—1—甲基－2－吲哚羧酸乙酯

a）4－羟基甲基－1－甲基－2－吲哚羧酸乙酯的制备

在20ml 2N盐酸和60ml四氢呋喃的溶剂混合物中，溶解4.00g（12.6mmol）1－甲基－4－〔2－四氢吡喃基〕－氧基甲基－2－吲哚羧酸乙酯。于50℃搅拌反应混合物1小时。反应混合物倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取水层3次。用饱和的碳酸氢钠溶液洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后，减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱纯化残余物，得到2.90g（99%）4－羟基甲基－1－甲基－2－吲哚羧酸乙酯。

b）4－羧基－1－甲基－2－吲哚羧酸乙酯的制备

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

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

参考实施例17

6－苄基氧基－4－甲基－2－吲哚羧酸乙酯的制备

a）4－苄基氧基－2－甲基苯甲酸的制备

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

b）4－苄基氧基－2－甲基苯甲酸甲酯的制备

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

c）4－苄基氧基－2－甲基苄基醇的制备

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

d）4－苄基氧基－2－甲基苯甲醛的制备

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

e）3－（4－苄基氧基－2－甲基苯基）－2－叠氮基丙烯酸乙酯的制备

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

f）6－苄基氧基－4－甲基－2－吲哚羧酸乙酯的制备

用类似于参考实施例13 b)的方法进行该反应，只是使用3.22g（4-苄基氧基-2-甲基苯基）-2-叠氮基-丙烯酸乙酯和100ml甲苯。得到2.66g 6-苄基氧基-4-甲基-2-吲哚羧酸乙酯。

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

用类似于参考实施例17的方法制备下面化合物。

(1)6-苄基氧基-4-三氟甲基-2-吲哚羧酸乙酯：

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

参考实施例18

4—氟—6—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

a)6—苄基氧基—4—氟—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

3.70g(11.2mmol)6—苄基氧基—4—氟—2—吲哚羧酸乙酯加到0.45g(11.2mmol) 60%氢化钠在70ml二甲基甲酰胺中的悬浮液后，在室温下搅拌混合物。混合物几乎变成透明溶液后，在室温下向此透明溶液中逐滴加入3.18g(22.4mmol)甲基碘在10ml二甲基甲酰胺中的溶液，随后于同样温度下搅拌5小时。反应液倒入冰水中。

然后用乙酸乙酯萃取所得混合物3次，用水洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后，减压下蒸出溶剂，通过硅胶柱色谱分离和纯化残余物，得到3.72g(96.4%) 6—苄基氧基—4—氟—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

b) 4—氟—6—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

2.20g(6.40mmol)6—苄基氧基—4—氟—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯溶解于60ml四氢呋喃中。向溶液中加入0.3g 10%钯/碳后，在室温常压下进行催化加氢。反应完成后，滤出催化剂并在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化所得的残余物，得到1.50g(92.4%) 4—氟—6—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

1H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.38-1.44 (3H, m), 3.98 (3H, s), 4.33-4.40 (2H, m), 5.07 (1H, s), 6.67 (1H, t, J=0.99Hz), 6.78 (1H, d, J=1.98Hz), 7.30 (1H, d, J=0.99Hz)

参考实施例19

4—氟—7—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

a) 7—苄基氧基—4—氟—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

用类似于参考实施例18a)的方法进行反应，只是使用8.00g(24.3mmol)7—苄基氧基—4—氟—2—吲哚羧酸乙酯，0.97g(24.3mmol) 60%氢化钠，10.3g(72.8mmol)甲基碘和200ml二甲基甲酰胺。得到7.71g(92.4%)7—苄基氧基—4—氟—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

b) 4—氟—7—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

用类似于参考实施例 18b)的方法进行反应，只是使用 7.71g (22.4mmol)7—苄基氧基—4—氟—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯，0.50g 10%钯/碳和 150ml 四氢呋喃。得到 4.70g(82.6%)4—氟—7—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

1H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.40-1.45 (3H, m), 4.34-4.42 (5H, m), 5.20 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=7.92Hz), 6.88 (1H, d, J=7.92Hz), 7.31 (1H, s)

参考实施例 20

7—羟基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

a)4—溴—3—甲基—2—硝基苯酚的制备

10.0g(53.5mmol)4—溴—3—甲基苯酚，50ml 乙酸和 10ml 水的混合物在 0 至 5℃冷却下搅拌。向所得混合物中逐滴加入 3.71g(58.8mmol)70%硝酸。滴加完成后，在室温下搅拌混合物约 1 小时。然后将反应液倒入冰水中。用二乙酯萃取混合物 3 次。用水洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后，减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱纯化所得残余物，得到 1.70g(13.7%)4—溴—3—甲基—2—硝基苯酚。

b) 3—苄基氧基—6—溴—2—硝基甲基的制备

用类似于参考实施例 12a)的方法进行反应，只是使用 5.11g (29.9mmol)4—溴—3—甲基—2—硝基苯酚，6.30g(27.2mmol)苄基溴，8.26g(59.7mmol)碳酸钾和 150ml 丙酮。得到 5.10g(58.3%)3—苄基氧基—6—溴—2—硝基甲苯。

c) 3—苄基氧基—6—三氟甲基—2—硝基甲苯的制备

1.50g(4.66mmol)3—苄基氧基—6—溴—2—硝基甲苯，6.33g(46.6mmol)三氟乙酸钠，4.43g(23.3mmol)碘化铜(I)和 80ml N—甲基吡咯烷酮的混合物于搅拌下在 160℃加热 7 小时。然后，减压下蒸出溶剂，向所得残余物加入乙酸乙酯。接着滤出不溶物质。滤液用水洗 2 次。在无水硫酸镁上干燥后，减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱分离和纯化残余物，得到 0.70g(48.3%)3—苄基氧基—6—三氟甲基—2—硝基甲苯。

d) (3—苄基氧基—6—三氟甲基—2—硝基苯基)丙酮酸乙酯的制备

用类似于参考实施例 12b)的方法进行反应，只是使用 14.6g(46.9mmol)3—苄基氧基—6—三氟甲基—2—硝基甲苯，13.7g(93.8mmol)草酸二乙酯，7.90g(93.8mmol)乙醇钾和 300ml 二乙醚。得到 10.9g(56.9%)(3—苄基氧基—6—三氟甲基—2—硝基苯基)丙酮酸乙酯。

c) 7—苄基氧基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

用类似于参考实施例 12c)的方法进行反应，只是使用 10.9g(26.7mmol)(3—苄基氧基—6—三氟甲基—2—硝基苯基)丙酮酸乙酯，165g(213mmol)20%氯化钛水溶液和 100ml 乙醇。得到 8.00g(82.6%)7—苄基氧基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.40-1.45 (3H, m), 4.38-4.46 (2H, m), 5.26 (2H, s), 6.79 (1H, d, J=7.59Hz), 7.32-7.49 (7H, m), 9.25 (1H, br-s).

f) 7—苄基氧基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

用类似于参考实施例 18a)的方法进行反应，只是使用 8.00g (22.0mmol)7—苄基氧基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯，0.88g (22.0mmol)60%氢化钠，6.25g(44.0mmol)甲基碘和 150ml 二甲基甲酰胺。得到 7.40g(89.1%)7—苄基氧基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

g) 7—羟基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

用类似于参考实施例 18b)的方法进行反应，只是使用 6.50g (17.2mmol)7—苄基氧基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯，1.0g 10%钯/碳和 150ml 乙醇。得到 4.95g(97.0%) 7—羟基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.39-1.45 (3H, m), 4.33-4.41 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J=0.66, 7.92Hz), 7.20 (1H, dd, J=0.99, 7.92Hz), 7.31-7.33 (1H, m), 9.69 (1H, br-s).

参考实施例 21

1,4—二甲基—7—羟基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

a) 3,4—二甲基—2—硝基苯酚的制备

用类似于参考实施例 20a)的方法进行反应，只是使用 15.7g (129mmol)3,4—二甲基苯酚，130ml 乙酸，8ml 水和 12.2g(135mmol) 70%硝酸。得到 7.01g(26.0%)3,4—二甲基—2—硝基苯酚。

b) 7—苄基氧基—4—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

用类似于参考实施例 12a)至 c)的方法进行反应，只是使用 7.01g(41.9mmol)3,4—二甲基—2—硝基苯酚作原料。得到 3.68g

7—苄基氧基—4—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

1H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.39-1.44 (3H, m), 2.49 (3H, s)
4.40 (2H, dd, J=7.26, 14.19Hz), 5.18 (2H, s),
6.69 (1H, d, J=7.92Hz), 6.78-6.82 (1H, m),
7.22 (1H, J=2.31Hz), 7.33-7.50 (5H, m), 9.05
(1H, br-s).

c) 1,4—二甲基—7—羟基—2—吲哚羧酸乙酯 的制备

用类似于参考实施例 19a)和 b)的方法进行反应，只是使用 4.30g(13.9mmol)7—苄基氧基—4—甲基—2—吲哚羧酸乙酯作原料。得到 2.95g 1,4—二甲基—7—羟基—2—吲哚羧酸乙酯。

1H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.39-1.44 (3H, m), 2.45 (3H, m)
4.33-4.41 (5H, m), 4.76 (1H, s), 6.49 (1H, d,
J=7.59Hz), 6.65-6.69 (1H, m), 7.26 (1H, s).

参考实施例 22

4—(叔丁氧基羰基氨基甲基)苄基氯的制备

a) 4—(叔丁氧基羰基氨基甲基)苯甲酸的制备

向 2.65g(66.2mmol)氢氧化钠，50ml 1,4—二恶烷和 50ml 水的混合物中加入 5.00g(33.1mmol)4—(氨基甲基)苯甲酸。随后，向混合物中逐滴加入 10.8g(49.0mmol)二—碳酸二叔丁酯在 10ml 1,4—二恶烷中的溶液。在室温下搅拌 2 小时后，反应液倒入冰水中并加入 10% 盐酸使呈弱酸性(pH—5 至 6)。通过过滤取出沉淀出的晶体并于减压下干燥。得到 7.90g(95.1%)4—(叔丁氧基羰基氨基甲基)苯

甲酸。

b) 4—(叔丁氧基羰基氨基甲基)苯甲酸甲酯的制备

16.2g(64.5mmol) 4—(叔丁氧基羰基氨基甲基)苯甲酸，13.6g (70.9mmol)1—乙基—3—(3—二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐，1.00g 4—二甲基氨基吡啶和200ml甲醇的混合物在室温下搅拌4小时。减压下蒸出甲醇，向所得残余物倒入冰水。混合物用乙酸乙酯萃取2次，萃取液用10%柠檬酸水溶液洗，再用饱和碳酸氢钠水溶液洗，最后用饱和氯化钠水溶液洗。在无水硫酸镁上干燥后，减压下蒸出溶剂，得到14.3g(83.6%)4—(叔丁氧基羰基氨基甲基)苯甲酸甲酯。

c) 4—(叔丁氧基羰基氨基甲基)苯甲醇的制备

于0℃下搅拌1.40g(36.8mmol)氢化铝锂在150ml四氢呋喃中的悬浮液。向悬浮液中缓慢滴加13.0g(49.0mmol)4—(叔丁氧基羰基氨基甲基)苯甲酸在50ml四氢呋喃中的溶液。滴加完成后，溶液加热至回流2小时，再冷却至0℃。20ml 50%四氢呋喃逐滴加入反应混合物后，加入100ml乙酸乙酯。滤出不溶物质，所得滤液在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱分离和纯化浓缩液，得到8.80g(75.7%)4—(叔丁氧基羰基氨基甲基)苯甲醇。

d) 4—(叔丁氧基羰基氨基甲基)苄基氯的制备

在室温下搅拌8.80g(37.1mmol)4—(叔丁氧基羰基氨基甲苯)苯甲醇，120ml四氯化碳和50ml二甲基甲酰胺的混合物。向溶液中分批加入12.2g(44.5mmol)三苯膦后，在室温下搅拌混合物2小时。减压下浓缩反应液并向所得浓缩液中倒入冰水。混合物用乙酸乙酯萃取2次，萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗，再用饱和氯化钠水溶液

洗。在无水硫酸镁上干燥后，减压下蒸出溶剂。通过硅胶柱色谱分离和纯化残余物，得到7.50g(79.1%)4—(叔丁氧基羰基氨基甲基)苄基氯。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 4.31 (2H, d, J=5.94Hz), 4.57 (2H, s), 4.85 (1H, br-s), 7.27 (2H, d, J=7.26Hz), 7.35 (2H, d, J=7.25).

实施例1

1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐的制备

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

－2－吲哚酰基胍盐酸盐。

熔点：250℃或更高

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

实施例2

1－甲基－5－吲哚酰基胍盐酸盐的制备

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

熔点：260℃或更高

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

实施例3

1－甲基－3－吲哚酰基胍盐酸盐的制备

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

熔点：252-253 ℃

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

实施例4

1-甲基-4-吲哚酰基胍盐酸盐的制备

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

熔点：186-187 ℃

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

实施例5

4-氯-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐的制备

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

熔点：288-290℃

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

用类似于实施例1的方法制备实施例6到实施例8的化合物。

实施例6

5-氯-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：43.6%，　熔点：281-282℃

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

实施例7

6-氯-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：59.6%，　熔点：290-294℃

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

实施例8

7-氯-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐

产率：56.5%，　熔点：243-244℃

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

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

实施例9

1，4－二甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：32.5%，　熔点：279-280℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.53 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.96 (1H, d, J=6.9Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.41 (1H, d, br-s), 11.9 (1H, br-s).

实施例10

1，5－二甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：30.5%，　熔点：281-282℃

^{1}H NMR DMSO-d_6) δ: 2.41 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.23 (1H, d, J=8.9Hz), 7.48-7.51 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.5 (2H, br-s), 8.7 (2H, br-s), 11.9 (1H, br-s).

实施例11

1，6－二甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐

产率：63.1%，　熔点：267-269℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.47 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=8.3Hz), 7.41 (1H, s), 7.61-8.00 (2H, m), 8.4 (2H, br-s), 8.5 (2H, br-s), 11.6 (1H, br-s).

实施例12

1，7－二甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐

产率：27.3%，　熔点：271-273℃

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

实施例13

5－甲氧基－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：50.1%，　熔点：235-236℃

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

实施例14

1－甲基－6－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：62.1%，熔点：297-298℃

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

实施例15

1－苄基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：54.9%，　熔点：228-229℃

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

实施例16

1-苄基-3-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：66.2%，　熔点252-253℃

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

实施例17

1-异丙基-3-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：49.7%，　熔点：221-223℃

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

实施例18

2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：61.9%，　熔点：192-194℃

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

实施例19

3－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：42.2%，　熔点：287℃

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

实施例20

5－吲哚酰基胍盐酸盐

产率：55.9%，　熔点：219-222℃

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

实施例21

1－异丙基－5－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：72.5%，　熔点：219℃

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

实施例22

4－甲氧基－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：54.5%，　熔点：281-282℃

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

实施例 23

6-甲氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：75.5%，　熔点：272℃

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

实施例 24

1-甲基-4-硝基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：97.7%，　熔点：292-293℃

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

实施例 25

1-甲基-6-硝基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：68.4%，　熔点：279-283℃

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

实施例 26

1－甲基－7－硝基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：66.8%，　熔点：268-270℃

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

实施例27

1－甲基－5－硝基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：73.6%，　熔点：294-295℃

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

实施例28

1－甲基－7－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：37.4%，　熔点：203-204℃

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

实施例29

1－甲基－4－三氟甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：57.8%，　熔点：283-285℃

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

实施例30

5-氟-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 60.8%, 熔点: 278-281℃

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

实施例31

5-乙氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 30.9%, 熔点: 234-236℃

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

实施例32

5-苄基氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 45.2%, 熔点: 249-251℃

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

实施例33

1-甲基-6-三氟甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：44.4%，　熔点：255-257℃

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

实施例34

7-苄基氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：53.5%，　熔点：221-222℃

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

实施例35

1-〔2-萘基甲基〕-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：56.4%，　熔点：254-255℃

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

实施例36

1-〔2-苯基乙基〕-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：55.1%，　熔点：262-264℃

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

实施例37

1-(4-溴苄基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：53.3%，　熔点：260-263℃

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

实施例38

1-(4-硝基苄基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：42.7%，　熔点：245-247℃

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

实施例39

1-(4-甲氧基苄基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：54.8%，　熔点：239-240℃

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

实施例40

1-(3-苯基丙基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：39.0%，熔点：147-148℃

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

实施例41

1-(4-苯基丁基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：51.0%，　熔点：154-155℃

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

实施例42

1－异丙基－6－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：37.7%，　熔点：218-220℃

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

实施例43

1－苄基－6－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：44.5%，　熔点：227-228℃

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

实施例44

1－异丙基－4－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：49.0%，　熔点：95-97℃

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

实施例45

1－苄基－4－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：42.6%，　熔点：203-205℃

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

实施例46

4-苄基氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：57.6%，　熔点：260℃

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

实施例47

1，3-二甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：55.5%，　熔点：228-229℃

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

实施例48

1-甲基-7-苯基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：58.9%，　熔点：265-267℃

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

实施例49

4－乙酰基－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：45.4%，　熔点：288-289℃

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

实施例50

6－苄基氧基－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：42.7%，　熔点：269-270℃

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

实施例51

4－乙氧基－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：69.8%，　熔点：262-263℃

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

实施例52

1－(2－氨基甲酰基乙基)－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：30.0%，　熔点：285-286℃

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

实施例 5 3

1－丙基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：53.2%，　熔点：218-219℃

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

实施例 5 4

1－(2－甲氧基乙基)－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：15.0%，　熔点：174-176℃

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

实施例 5 5

4—氟-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：53.1%，　熔点：281-282℃

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

实施例56

4-溴-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：58.2%，　熔点：306-307℃

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

实施例57

4-异丁基氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：58.1%，　熔点：245-247℃

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

实施例58

4-异丙氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：62.3%，熔点：269-270℃

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

实施例59

1-甲基-7-〔2-苯基乙氧基〕-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：24.3%，　熔点：155-156℃

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

实施例60

1-甲基-7-〔3-苯基丙氧基〕-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：46.1%，　熔点：165-166℃

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

实施例61

7-苄基氧基-4-氯-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：54.4%，　熔点：264℃

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

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

实施例 6 2

4－羟基－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：40.5%，　熔点：302-303 ℃

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

实施例 6 3

7－氨基甲酰基甲氧基－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：56.7%，　熔点：268-269 ℃

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

实施例 6 4

7－氨基甲酰基甲氧基－4－氯－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：29.7%，　熔点：270-271 ℃

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

实施例 6 5

4－氯－7－〔2－二甲基氨基乙氧基〕－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：50.8%，　熔点：287-288℃.

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

实施例66

6－氨基甲酰基甲氧基－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：26.8%，　熔点：275℃

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

实施例67

1－甲基－6－〔2－苯基乙氧基〕－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：48.6%，　熔点：219-221℃

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

实施例68

1-甲基-6-(3-苯基丙氧基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：72.4%，　熔点：232-233℃

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

实施例69

1-甲基-6-甲磺酰基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：30.7%，　熔点：303-304℃

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

实施例70

1-甲基-4-甲磺酰基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：19.4%，　熔点：313-314℃

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

实施例71

4-氯-1-(2-甲氧基乙基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：27.0%，　熔点：147-150℃

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

实施例 7 2

1-〔2-氨基甲酰基乙基〕-4-氯-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：11.0%，　熔点：295℃

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

实施例 7 3

4-氯-1-甲基-7-〔2-〔吡咯烷基〕乙氧基〕-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：53.8%，　熔点：250℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.93-2.03 (4H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.61-3.71 (4H, m), 4.30 (3H, s), 4.51-4.54 (2H, m), 6.92 (1H, d, J=8.2Hz), 7.14 (1H, d, J=8.3Hz), 7.85 (1H, s), 8.6-8.7 (4H, m), 11.20 (1H, br-s), 12.07 (1H, br-s).

实施例 7 4

4-氯-7-〔3-二甲基氨基丙氧基〕-1-甲基-2-吲哚酰基

胍盐酸盐：

产率：35.4%，　熔点：250℃

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

实施例75

7-〔2-(N-苄基-N-甲基氨基)乙氧基〕-4-氯-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：43.5%，　熔点：230℃

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

实施例76

4-异丙烯基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：41.5%，　熔点：235℃

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

实施例77

4－异丙烯基－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：75.6%，　熔点：255℃

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

实施例78

1－〔2－二乙基氨基乙基〕－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：19.3%，　熔点：250℃

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

实施例79

4－氯－1－〔2－二乙基氨基乙基〕－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：36.0%，　熔点：260-261℃

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

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

实施例80

1-(2-二甲基氨基乙基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：27.0%，　熔点：239-242℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.84 (6H, s), 3.23-3.53 (2H, m), 4.85-5.08 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=7.3, 7.9Hz), 7.41-7.43 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=7.9Hz), 7.88 (1H, d, J=8.3Hz), 8.11 (1H, s), 8.64 (2H, br-s), 8.81 (2H, br-s), 11.09 (1H, br-s), 12.26 (1H, br-s).

实施例81

4-氯-1-(2-二甲基氨基乙基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：26.0%，　熔点：245-248℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.84 (6H, s), 3.31-3.52 (2H, m), 4.88-5.08 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=7.6Hz), 7.46 (1H, dd, J=7.6, 8.3Hz), 7.91 (1H, d, J=8.3Hz), 8.16 (1H, s), 8.71 (2H, br-s), 8.77 (2H, br-s), 11.19 (1H, m), 12.32 (1H, br-s).

实施例82

1-苄基-5-吲哚酰基胍盐酸盐的制备

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

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

熔点：216-222℃

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

实施例83

7-甲氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐的制备

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

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

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

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

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

产率：5.6%，基于2－甲氧基苯胺。

熔点：252-253 ℃

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

实施例84

1－异丙基－2－吲哚酰基胍盐酸盐的制备

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

熔点：150-151℃

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

用类似于实施例84的方法进行该反应得到实施例85的化合物。

实施例85

1-氨基甲酰基甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：2.1%，　熔点：261-262℃

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

实施例86

5-氯-2-吲哚酰基胍的制备

用类似于实施例84的方法进行该反应，只是使用2.00 g (10.2 mmol) 5-氯-2-吲哚羧酸，1.82 g (11.3 mmol) 羰基二咪唑，5.86 g (61.3 mmol) 胍盐酸盐，6.20 g (61.3 mmol) 三乙胺，50 ml四氢呋喃和50 ml二甲基甲酰胺。因此得到1.85 g (66.2%) 5-氯-2-吲哚酰基胍盐酸盐。

熔点：250℃或更高

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

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

实施例87

6－氨基－1－甲基－2－吲哚酰基胍的制备

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

熔点：282-283 ℃

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

用类似于实施例87的方法进行反应以制备下面实施例88到90的化合物。

实施例88

4－氨基－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：>99%，　熔点：279-283 ℃

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

实施例89

5－氨基－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：89.8%，　熔点：301-302℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.04 (3H, s), 7.35-7.39 (1H, m), 7.72-7.79 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.5 (2H, br-s), 8.7 (2H, br-s), 10.1 (2H, br-s), 12.1 (1H, br).

实施例90

7－氨基－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：66.7%，　熔点：299-300℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.28 (3H, s), 7.08-7.14 (1H, m), 7.24 (1H, d, J=7.3Hz), 7.55 (1H, d, J=7.9Hz), 7.76 (1H, s), 8.5 (2H, br-s), 8.6 (2H, br-s), 12.0 (1H, br-s).

实施例91

5－羟基－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐的制备

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

熔点：288-289℃

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

用类似于实施例91的方法进行反应制备下面实施例92到96的化合物。

实施例92

7-羟基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：53.0%，　熔点：244-246℃

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

实施例93

4-羟基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：27.4%，　熔点：267-268℃

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

实施例94

6-羟基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：73.4%，　熔点：270-271℃

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

实施例 9 5

4 - 氯 - 7 - 羟基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：23.9%，　熔点：280 ℃

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

实施例 9 6

4 - 氯 - 6 - 羟基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：40.1%，　熔点：270 ℃

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

实施例 9 7

4 - 乙酰氨基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚酰基胍盐酸盐的制备

a) 4 - 氨基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚羧酸乙酯的制备

在 50 ml 四氢呋喃和 50 ml 甲醇的混合溶剂中溶解 1.37 g (5.52 mmol) 1 - 甲基 - 4 - 硝基 - 2 - 吲哚羧酸乙酯。此后 0.30 g 10% 钯／碳加入此溶液中，在室温常压下进行催化氢化。反应完成后，滤出催化剂，在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱纯化所得残余物，得到 1.2 g (>99%) 4 - 氨基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲

哚羧酸乙酯。

b）乙基－4－乙酰氨基－1－甲基－2－吲哚羧酸酯的制备

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

c）4－乙酰氨基－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐的制备

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

熔点：277-279℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.15 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.30-7.35 (2H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.79 (1H, s), 8.4-8.7 (4H, m), 10.00 (1H, br-s), 11.68 (1H, br-s).

用类似于实施例97的方法进行反应制备下面实施例98到100的化合物。

实施例98

5－乙酰氨基－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：49.2%，　熔点：260-261℃

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

实施例99

7-乙酰氨基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：17.1%，　熔点：285℃

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

实施例100

6-乙酰氨基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：63.8%，　熔点：280-281℃

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

实施例101

1-羟基-2-吲哚酰基胍盐酸盐的制备

a）1-羟基-2-吲哚羧酸甲酯的制备

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

mmol）亚硫酰氯和100ml甲醇。因此得到2.56g（59.5%）1-羟基-2-吲哚羧酸甲酯。

b）1-羟基-2-吲哚酰基胍的制备

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

熔点：217℃

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

实施例102

1-甲氧基-2-吲哚酰基胍盐酸盐的制备

a）1-甲氧基-2-吲哚羧酸甲酯的制备

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

b）1-甲氧基-2-吲哚酰基胍盐酸盐的制备

用类似于实施例1的方法进行该反应，只是使用0.46g（2.24

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

熔点：214 ℃

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

实施例103

5－苯甲酰氨基－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐的制备

a）　－5－苯甲酰氨基－1－甲基－2－吲哚羧酸乙酯的制备

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

b）5－苯甲酰氨基－2－吲哚酰基胍的制备

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

熔点：185-190 ℃

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

用类似于实施例103的方法进行反应以制备下面实施例104到106的化合物。

实施例104

4-苯甲酰氨基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：54.7%，　熔点：302-303 ℃

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

实施例105

7-苯甲酰氨基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：45.7%，　熔点：318-319 ℃

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

实施例106

6-苯甲酰氨基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：40.1%，　熔点：309 ℃

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

实施例107

1-(4-氨基苄基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐的制备

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

熔点：226-228 ℃

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

实施例108

1-(2-羟基乙基)-2-吲哚酰基胍的制备

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

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

熔点：190-193℃

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

用类似于实施例108的方法进行反应以制备下面实施例109到110的化合物。

实施例109

1-（3-羟基丙基）-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：81.0%，　熔点：206-207℃

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

实施例110

1-（4-羟基丁基）-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：84.0%，　熔点：226℃

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

实施例111

3-甲基-2-吲哚酰基胍的制备

a) 2-苯基亚肼基丁酸乙酯的制备

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

b) 3-甲基-2-吲哚羧酸乙酯的制备

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

c) 3-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐的制备

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

熔点：285-286℃

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

实施例112

1-甲基-7-(3-苯基丙酰胺基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐的制备

a) 1-甲基-7-(3-苯基-丙酰胺基)-2-吲哚羧酸乙酯的制备

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

b) 1-甲基-7-(3-苯基丙酰胺基)-2-吲哚酰基胍的制备

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

熔点：279-280℃

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

用类似于实施例112的方法制备实施例113的化合物。

实施例113

1-甲基-6-(3-苯基丙酰胺基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：34.6%，　熔点：245-247℃

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

实施例114

1-(3-氨基丙基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐的制备

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

熔点：296-297℃

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

用类似于实施例114的方法制备实施例115的化合物。

实施例115

1-(2-氨基乙基)-2-吲哚酰基胍二盐酸盐：

产率：54.0%，　熔点：240℃

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

实施例116

4-氨基甲基-1-甲基-2-吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

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

缩反应混合物。此后冰水倒入所得残余物中，用28%氨水使水呈碱性。用乙酸乙酯萃取混合物3次，用饱和的氯化钠溶液洗合并的萃取液。在无水硫酸镁上干燥后，减压下蒸出溶剂。用氯化氢／醚把所得残余物转变成盐酸盐。因此得到0.58 g（43.2%）4－氨基乙基－1－甲基－2－吲哚酰基胍二盐酸盐。

熔点：283-284 ℃

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

用类似于实施例116的方法制备实施例117到122的下面化合物。

实施例117

7－（3－氨基丙氧基）－1－甲基－2－吲哚酰基胍二盐酸盐：

产率：51.8%，　熔点：287-288 ℃

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

实施例118

7－（3－氨基丙氧基）－4－氯－1－甲基－2－吲哚酰基胍二盐酸盐：

产率：41.7%，　熔点：299-300 ℃

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

实施例119

6-(3-氨基丙氧基)-1-甲基-2-吲哚酰基胍二盐酸盐：

产率：61.3%，　熔点：280-281℃

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

实施例120

1-(3-氨基丙基)-4-氯-2-吲哚酰基胍二盐酸盐：

产率：46.0%，　熔点：280-282℃

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

实施例121

7-(2-氨基乙氧基)-4-氯-1-甲基-2-吲哚酰基胍二盐酸盐：

产率：31.9%，　熔点：285℃

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

实施例122

6-(3-氨基丙氧基)-4-氯-1-甲基-2-吲哚酰基胍二盐酸盐：

产率：38.7%，　熔点：230℃

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

实施例123

4-羟基甲基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐的合成

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

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

熔点：226-229 ℃

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

用类似于实施例123的方法制备下面实施例124到133的化合物。

实施例124

7－（2－羟基乙氧基）－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：62.5%，　熔点：243-244 ℃

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

实施例125

4－氯－7－（2－羟基乙氧基）－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：17.7%，　熔点：277-279 ℃

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

实施例126

6-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 59.8%, 熔点: 265-268℃

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

实施例127

4-氯-7-(2,3-二羟基丙氧基)-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率: 40.2%, 熔点: 237-238℃

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

实施例128

4-氯-7-(3-羟基丙氧基)-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐:

产率：53.2%，　熔点：210-212℃

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

实施例129

4-氯-7-(4-羟基丁氧基)-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：69.5%，　熔点：220-222℃

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

实施例130

4-氯-1-(3-羟基丙基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：60.0%，　熔点：213-215℃

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

实施例131

4－氯－1－（4－羟基丁基）－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：48.0%，　熔点：226-227℃

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

实施例132

4－氯－6－（2－羟基乙氧基）－1－甲基－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：51.9%，　熔点：250-252℃

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

实施例133

1－（3，4－二羟基丁基）－2－吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：73.0%，　熔点：219-222℃

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

实施例134

1-(2-羧基乙基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐的制备

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

熔点：254 ℃

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

实施例135

7-羧基甲氧基-4-氯-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐的制备

0.40 g(1.11 mmol)在实施例64中得到的7-氨基甲酰基甲氧基-4-氯-1-甲基-2-吲哚酰基胍在100 ml 2N盐酸中的悬浮液回流1小时。逐渐冷却反应混合物。过滤沉淀出来的结晶并在减压下干燥，得到0.39 g(97.2%)7-羧基甲氧基-4-氯-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐。

熔点：283-284 ℃

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

用类似于实施例135的方法制备下面实施例136和137的化合物。

实施例136

7-羧基甲氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：41.5%，　熔点：264 ℃

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

实施例137

6-羧基甲氧基-1-甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：53.0%，　熔点：298 ℃

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

实施例138

1-甲基-7-(2-苯基乙基氨基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐的制备a)1-甲基-7-(2-苯基乙基氨基)-2-吲哚羧酸乙酯的制

备

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

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

熔点：220-223 ℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.96-3.02 (2H, m), 3.29-3.35 (2H, m), 4.18 (3H, s), 6.60-6.95 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=7.3Hz), 7.06 (1H, d, J=7.3Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.31-7.33 (4H, m), 7.64 (1H, s), 8.42-8.59 (4H, m), 11.73 (1H, br-s).

用类似于实施例138的方法进行反应以制备实施例139的化合物。

实施例139

1-甲基-6-(2-苯基乙基氨基)-2-吲哚酰基胍盐酸盐：

产率：26.6%，　熔点：243-246℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.91-2.97 (2H, m), 3.38-3.51 (2H, m), 3.92 (3H, s), 6.70 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=7.9Hz), 7.20-7.29 (1H, m), 7.31 (4H, m), 7.49 (1H, d, J=8.6Hz), 7.76 (1H, s), 8.35-8.63 (4H, m), 11.64 (1H, br-s).

实施例140

1-(3-氨基丙基)-4-三氟甲基-2-吲哚酰基胍二盐酸盐的制备a)1-(3-叔丁氧基羰基氨基丙基)-4-三氟甲基-2-吲哚羧酸乙酯的制备

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

b)1-(3-氨基丙基)-4-三氟甲基-2-吲哚酰基胍二盐酸盐的制备用于类似于实施例1的方法进行反应，只是使用2.81 g(6.78 mmol)1-(3-叔丁氧基羰基氨基丙基)-4-三氟甲基-2-吲哚羧酸乙酯，6.48 g(67.8 mmol)胍盐酸盐和3.66 g(67.8 mmol)甲醇钠的100 ml甲醇溶液。得到2.83 g 1-(3-叔丁氧基羰基氨基丙基)-4-三氟甲基-2-吲哚酰基胍。

用类似于实施例114的方法处理2.72g此化合物，得到1.45g（57.0%）1-（3-氨基丙基）-4-三氟甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐。

熔点：245℃（分解）

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

实施例141

1-（3-二甲基氨基丙基）-4-三氟甲基-2-吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

a）1-（3-二甲基氨基丙基）-4-三氟甲基-2-吲哚羧酸乙酯的制备

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

b）1-（3-二甲基氨基丙基）-4-三氟甲基-2-吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

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

基氨基丙基）-4-三氟甲基-2-吲哚酰基胍盐酸盐。

熔点：252-255℃

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

用类似于实施例141的方法制备下面实施例142到147的化合物。

实施例142

1-(3—二甲基氨基丙基）-2-吲哚酰基胍二盐酸盐：

产率：12.3%，　熔点：240℃

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

实施例143

4-氯-1-（3-二甲基氨基丙基）-2-吲哚酰基胍二盐酸盐：

产率：47.6%，　熔点：237-240℃

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

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

实施例144

1-〔2-〔(N-吡咯烷基)乙基〕-2-吲哚酰基胍二盐酸盐：

产率：23.8%，　熔点：236-239℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.75-2.11 (4H, m), 2.88-3.13 (2H, m), 3.40-3.68 (4H, m), 4.85-5.04 (2H, m), 7.16-7.29 (1H, m), 7.40-7.54 (1H, m), 7.78 (1H, d, J=7.9Hz), 7.87 (1H, d, J=7.9Hz), 8.10 (1H, s), 8.62 (2H, br-s), 8.81 (2H, br-s), 11.17 (1H, br-s), 12.24 (1H, br-s).

实施例145

4-氯-1-〔2-〔N-吡咯烷基〕乙基〕-2-吲哚酰基胍二盐酸盐：

产率：6.1%，　熔点：220℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.72-2.10 (4H, m), 2.83-3.13 (2H, m), 3.41-3.69 (4H, m), 4.86-5.05 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=7.7Hz), 7.45 (1H, dd, J=8.3, 7.7Hz), 7.89 (1H, d, J=8.3Hz), 8.14 (1H, br-s), 8.67 (2H, br-s), 8.74 (2H, br-s), 11.35 (1H, br-s), 12.28 (1H, br-s).

实施例146

1-〔3-二甲基氨基丙基〕-4-三氟甲基-2-吲哚酰基胍二盐酸盐：

产率：30.8%，　熔点：222-225℃

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

实施例147

1-〔2-〔N-吗啉基〕乙基〕-2-吲哚酰基胍二盐酸盐：

产率：20.5%，　熔点：180℃

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

实施例148

6-〔3-氨基丙氧基〕-1-甲基-4-三氟甲基-2-吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

a）6-苄基氧基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吲哚羧酸乙酯的制备

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

基－2－吲哚羧酸乙酯。

b）6－羟基－1－甲基－4－三氟甲基－2－吲哚羧酸乙酯的制备

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

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

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

d）6－（3－氨基丙氧基）－1－甲基－4－三氟甲基－2－吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

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

熔点：272-274℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.08-2.13 (2H, m), 2.99-3.01 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.24-4.28 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.07 (3H, br-s), 8.56-8.70 (4H, m), 12.6 (1H, br-s).

用类似于实施例148的方法得到实施例149的化合物。

实施例149

6-(3-氨基丙氧基)-1，4-二甲基-2-吲哚酰基胍二盐酸盐

熔点：265-267℃

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.04-2.09 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.96-2.99 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.13-4.18 (2H, m), 6.65 (1H, s), 6.91 (1H, s), 8.00-8.04 (4H, m), 8.44 (2H, br-s), 8.73 (2H, br-s), 11.92 (1H, br-s).

实施例150

6-(3-二甲基氨基丙氧基)-1-甲基-4-三氟甲基-2-吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

a) 6-(3-二甲　氨基丙氧基)-1-甲基-4-三氟甲基-2-吲哚　羧酸乙酯的制备

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

酯。

b）6－（3－二甲基氨基丙氧基）－1－甲基－4－三氟甲基－2－吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

用类似于实施例1的方法进行反应，只是使用0.72 g（1.93 mmol）6－（3－二甲基氨基丙氧基）－1－甲基－4－三氟甲基－2－吲哚羧酸乙酯，3.69 g（38.7 mmol）胍盐酸盐和2.09 g（38.7 mmol）甲醇钠的50 ml甲醇溶液。得到0.40 g 6－（3－二甲基氨基丙氧基）－1－甲基－4－三氟甲基－2－吲哚酰基胍。用类似于实施例1的方法处理0.40 g此化合物，得到0.31 g（35.0%）6－（3－二甲基氨基丙氧基）－1－甲基－4－三氟甲基－2－吲哚酰基胍二盐酸盐。

熔点：264-265℃

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

用类似于实施例150的方法得到实施例151的化合物。

实施例 151

1,4—二甲基—6—(3—二甲基氨基丙氧基)—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 282-284°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.14-2.20 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.79-2.80 (6H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.13-4.17 (2H, m), 6.66 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.42-8.74 (4H, m), 10.26 (1H, br-s), 11.85 (1H, br-s).

实施例 152

7—[(3—氨基丙基)氨基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

a) 7—[(3—氨基丙基)氨基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

4.00g(18.3mmol)7—氨基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯、7.60g(37.6mmol)3—(苄氧羰基氨基)丙醛、2.43g(38.6mmol)氰基硼氢化钠、2.1ml 乙酸、5.0g 3A 分子筛和 200ml 甲醇的混合物于室温搅拌 4.5 小时。加入 28%氨水使反应溶液碱化后，反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤。在无水硫酸镁上干燥后，减压蒸去溶剂。形成的残余物悬浮在 100ml 乙醇中。向此悬液中加入 6.40g(101mmol)甲酸铵和 0.91g 10%钯/碳后，加热混合物回流 8 小时。滤去不溶物，减压浓缩滤液。得到的残余物经硅胶柱层析分离纯化，得到 1.04g(24.6%)7—[(3—氨基丙基)氨基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

b)7—[(3—叔丁氧羰基氨基丙基)氨基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙

酯的制备

将 0.20g(0.71mmol)7—[(3—氨基丙基)氨基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯、0.17g(0.79mmol)二碳酸二叔丁酯和 3ml 二氯甲烷的混合物于室温搅拌一小时。减压蒸去溶剂。残余物经硅胶柱层析分离纯化，得到 0.25g(91.6%)7—[(3—叔丁氧羰基氨基丙基)氨基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

c) 7—[(3—叔丁氧羰基氨基丙基)氨基]—1—甲基—2—吲哚羧酸的制备

0.12g(0.31mmol)7—[(3—叔丁氧羰基氨基丙基)氨基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯、2ml 5N 氢氧化钾水溶液和 5ml 甲醇的混合物于室温搅拌 2.5 小时。向反应溶液中逐渐加入 2N 盐酸使 pH 为 6 后，减压浓缩反应混合物。残余物用氯仿萃取三次。合并的萃取液在无水硫酸钠上干燥。减压蒸去溶剂。形成的残余物经硅胶柱层析分离纯化，得到 0.079g(72.4%)7—[(3—叔丁氧羰基氨基丙基)氨基]—1—甲基—2—吲哚羧酸。

d)7—[(3—叔丁氧羰基氨基丙基)氨基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍的制备

将 0.068g(0.18mmol)7—[(3—叔丁氧羰基氨基丙基)氨基]—1—甲基—2—吲哚羧酸和 0.088g(0.54mmol)羰基二咪唑在 5ml 四氢呋喃中的溶液在室温搅拌 2 小时，再于 45—50℃搅拌 1 小时。温度回复到室温后，向反应混合物中加入 0.10g(1.08mmol)盐酸胍和 0.16ml(1.15mmol)三乙胺在 5ml 二甲基甲酰胺中的溶液，然后于室温搅拌 7 小时。减压蒸去溶剂。残余物经硅胶柱层析分离纯化，得到 0.043g(61.2%)7—[(3—叔丁氧羰基氨基丙基)氨基]—甲基—2—

吲哚酰基胍。

c)7—[(3—氨基丙基)氨基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

将 0.04g(0.10mmol)7—[(3—叔丁氧羰基氨基丙基)氨基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍溶于 2ml 氢氯酸/甲醇中后，于室温搅拌此溶液 4 小时。减压蒸去溶剂。向所得残余物中加入 2N 氢氧化钠水溶液后，混合物用氯仿萃取三次。合并的萃取液用无水硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂。残余物经硅胶柱层析分离纯化，得到 0.023g(80.0%)7—[(3—氨基丙基)氨基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍。用氢氯酸/甲醇将此胍衍生物转化为盐酸盐。从甲醇中重结晶，得到 7—[(3—氨基丙基)氨基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐。

m.p.:282—284℃(分解)

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.96 (2H, m), 2.96 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.27 (3H, s), 6.59 (1H, d, J=6.9Hz), 6.96-7.09 (2H, m) 7.72 (1H, m), 8.49 (2H, m), 8.69 (2H, m).

按类似于实施例 150 的方法制备了下面实施例 153—169 的化合物。

实施例 153

1,4—二甲基—7—(3—二甲氨基丙氧基)—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 276-278°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.20-2.26 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.80 (6H, d, J=4.62Hz), 3.21-3.29 (2H, m), 4.13-4.18 (2H, m), 4.28 (3H, s), 6.75-6.89 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.46 (2H, brs), 8.64 (2H, br-s), 10.24 (1H, br-s), 11.88 (1H, s).

实施例154

7—(3—二乙氨基丙氧基)—1,4—二甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 235-236°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.24 (6H, t, J=7.26Hz), 2.20-2.30 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.14-3.28 (6H, m), 4.17 (2H, t, J=5.94Hz), 4.29 (3H, s), 6.80 (2H, dd, J=7.92, 18.2Hz), 7.91 (1H, s), 8.49 (2H, br-s), 8.69 (2H, br-s), 10.27 (1H, br-s), 11.94 (1H, br-s).

实施例155

1,4—二甲基—7—[2—(N—吡咯烷基)乙氧基]—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 287-288°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.91-2.04 (4H, m), 2.42 (3H, s), 3.10-3.20 (2H, m), 3.62-3.70 (4H, m), 4.29 (3H, s), 4.46 (2H, t, J=4.95Hz), 6.85 (2H, s), 7.94 (1H, s), 8.50 (2H, br-s), 8.70 (2H, br-s), 10.81 (1H, br-s), 11.97 (1H, br-s).

实施例156

1,4—二甲基—7—(2—二甲氨基乙氧基)—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 245°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.42 (3H, s), 2.88 (6H, s), 3.60-3.70 (2H, m), 4.28 (3H, s), 4.45-4.48 (2H, m), 6.84 (2H, s), 7.93 (1H, s), 8.49 (2H, br-s), 8.70 (2H, br-s), 10.51 (1H, br-s), 11.98 (1H, br-s).

实施例 157

6—(3—二甲氨基丙氧基)—4—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 225°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.10-2.28 (2H, m), 2.80 (6H, s), 3.12-3.37 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.16 (1H, t, J=5.9Hz), 6.27 (1H, d, J=1.7Hz), 6.67-6.73 (1H, m), 7.77 (1H, br-s), 8.36 (2H, br-s), 8.50 (2H, br-s), 10.10-10.28 (1H, m), 11.57 (1H, br-s)

实施例 158

6—(3—二甲氨基丙氧基)—4—异丙氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 255°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.33 (6H, d, J=5.9Hz), 2.10-2.28 (2H, m), 2.78 (6H, d, J=4.0Hz), 3.14-3.30 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=5.9Hz), 4.76 (1H, sept, J=5.9Hz), 6.28 (1H, d, J=1.1Hz), 6.68 (1H, d, J=1.1Hz), 7.70 (1H, s), 8.48 (4H, br-s), 10.44-10.65 (1H, m), 11.46 (1H, br-s).

实施例 159

7—(3—二甲氨基丙氧基)—4—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 243°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.13-2.31 (2H, m), 2.79 (6H, d, J=4.6Hz), 3.13-3.38 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=5.9Hz), 4.26 (3H, s), 6.46 (1H, d, J=8.2Hz), 6.79 (1H, d, J=8.2Hz), 7.75 (1H, s), 8.51 (2H, br-s), 8.56 (2H, br-s), 10.33-10.55 (1H, m), 11.73 (1H, br-s).

实施例 160

7—(2—二甲氨基乙氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 278-280°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.88 (6H, s), 3.67 (2H, br-s), 4.32 (3H, s), 4.59-4.63 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=7.92Hz), 7.49 (1H, d, J=8.25Hz), 7.79 (1H, d, J=1.65Hz), 8.60 (4H, br-s), 10.71 (1H, br-s), 12.00 (1H, br-s).

实施例 161

6—(2—二甲氨基乙氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 286-288°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.86 (6H, s), 3.58 (2H, m),

4.07 (3H, s), 4.58 (2H, t, J=5.3Hz), 7.28 (1H, d, J=1.0Hz), 7.60 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=1.0Hz), 8.70-8.81 (4H, m), 10.95 (1H, br-s), 12.20 (1H, br-s).

实施例 162

6—(2—二乙氨基乙氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 287-289°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.29 (6H, t, J=7.5Hz), 3.24 (4H,m), 3.56 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.58 (2H, t, J=4.8Hz), 7.25 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.63-8.76 (4H, m), 10.73 (1H, br-s), 12.16 (1H, br-s).

实施例 163

4—氯—6—(2—二甲氨基乙氧基)—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 261-262°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.86 (6H, s), 3.48-3.59 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.45-4.49 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=1.98Hz), 7.26 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.39-8.63 (4H, br-s), 10.14-10.32 (1H, m), 11.82 (1H, br-s).

实施例 164

4—氟—6—(3—二甲氨基丙氧基)—1—甲基—2—吲哚酰基脒二盐酸盐

M.P.: 277-278°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.16-2.21 (2H, m), 2.79 (6H, s), 3.23-3.26 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.19 (2H, t, J=5.94Hz), 6.97 (1H, d, J=1.98Hz), 7.17 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.50 (2H, br-s), 8.63 (2H, br-s), 10.36 (1H, br-s), 11.92 (1H, br-s).

实施例 165

4—氟—6—(2—二乙氨基乙氧基)—1—甲基—2—吲哚酰基脒二盐酸盐

M.P.: 268-270°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.24-1.30 (6H, m), 3.20-3.26 (4H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.48-4.51 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=1.98Hz), 7.25 (1H, br-s), 7.90 (1H, s), 8.50 (2H, br-s), 8.63 (2H, br-s), 10.27 (1H, br-s), 11.93 (1H, br-s).

实施例 166

4—氟—1—甲基—6—[2—(N—吡咯烷基)乙氧基]—2—吲哚酰基脒二盐酸盐

M.P.: 272-274°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.91 (2H, br-s), 2.03 (2H, br-s), 3.12-3.26 (2H, m), 3.62 (4H, br-s), 4.02 (3H, s), 4.45-4.49 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=1.98Hz), 7.25 (1H, br-s), 7.85 (1H, s), 8.50 (2H, br-s), 8.58 (2H, br-s), 10.60 (1H, br-s), 11.86 (1H, br-s).

实施例167

4—氟—7—(3—二乙氨基丙氧基)—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 254-255°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.24 (6H, t, J=7.26Hz), 2.20-2.40 (2H, m), 3.11-3.28 (6H, m), 4.19-4.24 (2H, m), 4.29 (3H, s), 6.87 (1H, d, J=8.58Hz), 7.14 (1H, d, J=8.25Hz), 7.75 (1H, s), 8.56 (4H, br-s), 10.26 (1H, br-s), 11.90 (1H, br-s).

实施例168

1—甲基—6—[2—(N—吡咯烷基)乙氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 320°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.94-2.03 (4H, m), 3.15 (2H, m), 3.64 (4H, m), 4.07 (3H, s), 4.56 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.59 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.68-8.79 (4H, m), 11.21 (1H, br-s), 12.16 (1H, br-s).

实施例 169

7—(3—二甲氨基丙氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 250°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.2-2.4 (2H, m), 2.79 (6H, d, J=4.62Hz), 3.1-3.3 (2H, m), 4.28-4.32 (5H, m), 6.97 (1H, d, J=8.25Hz), 7.47 (1H, d, J=8.25Hz), 7.78 (1H, d, J=1.32Hz), 8.61 (4H, br-s), 10.63 (1H, br-s), 12.00 (1H, br-s).

按类似于实施例 148 的方法制备了下面实施例 170—178 的化合物。

实施例 170

6—(3—氨基丙氧基)—4—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 245°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.00-2.15 (2H, m), 2.90-3.07 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.17 (2H, t, J=6.3Hz), 6.30 (1H, d, J=1.3Hz), 6.65-6.73 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.98 (3H, br-s), 8.42 (2H, br-s), 8.60 (2H, br-s), 11.68 (1H, br-s).

实施例 171

6—(3—氨基丙氧基)—4—异丙氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 230°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.33 (6H, d, J=5.9Hz), 2.00-2.13 (2H, m), 2.90-3.07 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=5.9Hz), 4.77 (1H, sept, J=5.9Hz), 6.30 (1H, d, J=1.3Hz), 6.63-6.70 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.98 (3H, br-s), 8.42 (4H, br-s), 11.37 (1H, br-s)

实施例172

7—(3—氨基丙氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 284-286°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.16-2.18 (2H, m), 3.02-3.04 (2H, m), 4.28-4.31 (5H, m), 6.97 (1H, d, J=8.92Hz), 7.48 (1H, d, J=8.25Hz), 7.81 (1H, s), 8.07 (3H, br-s), 8.63 (4H, br-s), 12.03 (1H, br-s).

实施例173

7—(2—氨基乙氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 291-292°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.2-3.5 (2H, m), 4.32 (3H, s), 4.44 (2H, t, J=4.95Hz), 7.01 (1H, d, J=8.25Hz), 7.47 (1H, d, J=8.25Hz), 7.79 (1H, s), 8.30 (3H, br-s), 8.62 (4H, br-s), 12.02 (1H, br-s).

实施例174

7—(2—氨基乙氧基)—1,4—二甲基—2—吲哚酰基脒二盐酸盐

M.P.: 305-306°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.49 (3H, s), 3.3-3.5 (2H, m), 4.29 (5H, m), 6.81-6.83 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.19 (3H, br-s), 8.50 (2H, br-s), 8.67 (2H, br-s), 11.92 (1H, br-s).

实施例175

6—(2—氨基乙氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基脒二盐酸盐

M.P.: 308-309°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.1-3.3 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.32 (2H, t, J=4.95Hz), 7.00 (1H, d, J=1.65Hz), 7.23 (1H, br-s), 7.90 (1H, s), 8.19 (3H, br-s), 8.51 (2H, br-s), 8.65 (2H, br-s), 11.95 (1H, br-s).

实施例176

7—(3—氨基丙氧基)—4—异丙氧基—1—甲基—2—吲哚酰基脒二盐酸盐

M.P.: 220°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.31 (6H, d, J=6.3Hz), 2.00-2.20 (2H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 4.13 (2H, t, J=5.9Hz), 4.24 (1H, s), 4.67 (1H, sept, J=6.3Hz), 6.50 (1H, d, J=8.6Hz), 6.77 (1H, d, J=8.6Hz), 7.55-7.64 (1H, m), 7.83-8.08 (3H, m), 8.32-8.56 (4H, m), 11.64 (1H, br-s)

实施例177

6—(2—氨基乙氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 289°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.2-3.3 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.36-4.40 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.30 (3H, br-s), 8.57-8.72 (4H, m), 12.10 (1H, br-s).

实施例178

7—(3—氨基丙氧基)—1,4—二甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 318-320°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.09-2.18 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=6.93Hz), 4.16 (2H, t, J=5.94Hz), 4.28 (3H, s), 6.75-6.87 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.01-8.05 (3H, br-s), 8.51 (2H, br-s), 8.72 (2H, br-s), 11.98 (1H, br-s).

按类似于实施例141的方法制备了下面实施例179—180的化合物。

实施例179

1—[3—(N—吡咯烷基)丙基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 180°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.74-2.07 (4H, m), 2.08-2.32 (2H, m), 2.82-3.03 (2H, m), 3.08-3.25 (2H, m), 3.42-3.61 (2H, m), 4.72 (2H, t, J=5.3Hz), 7.51-7.66 (2H, m), 8.04-8.13 (2H, m), 8.68 (2H, br-s), 8.75 (2H, br-s), 10.90 (1H, br-s), 12.23 (1H, br-s).

实施例 180

1—(3—二甲氨基丙基)—4—氟—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 259-261°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.14-2.25 (2H, m), 2.72 (6H, s), 3.10-3.12 (2H, m), 4.61-4.66 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J=7.59, 10.23Hz), 7.38-7.46 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=8.58Hz), 8.11 (1H, s), 8.58 (2H, br-s), 8.73 (2H, br-s), 10.34 (1H, br-s), 12.17 (1H, br-s).

按类似于实施例 114 的方法制备于了下面实施例 181 的化合物。

实施例 181

1—(3—氨基丙基)—4—氟—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.: 277-278°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.04-2.09 (2H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 4.63-4.68 (2H, m), 6.96-7.03 (1H, m), 7.38-7.46 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=8.25Hz), 7.98 (3H, br-s), 8.15 (1H, s), 8.63 (2H, br-s), 8.79 (2H, br-s), 12.25 (1H, br-s).

按类似于实施例 1 的方法制备了下面实施例 182 和 183 的化合

物。

实施例 182

6—苄氧基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐

M.P.: 253-255°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.05 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.26 (1H, s), 7.35-7.59 (6H, m), 7.80 (1H, s), 8.49 (4H, br-s), 11.74 (1H, br-s).

实施例 183

1—苄氧基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐

M.P.: 255-257°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.30 (3H, s), 5.36 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=8.25Hz), 7.37-7.57 (6H, m), 7.74 (1H, s), 8.54 (4H, br-s), 11.87 (2H, br-s).

按类似于实施例91的方法制备了下面实施例184—185的化合物。

实施例 184

6—羟基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐

M.P.: 268°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.96 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.46 (4H, br-s), 10.33 (1H, s), 11.64 (1H, br-s).

实施例 185

1,4—二甲基—7—羟基—2—吲哚酰基胍盐酸盐

M.P.: 267°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.37 (3H, s), 4.29 (3H, s), 6.61 (1H, d, J=7.58Hz), 6.69 (1H, d, J=7.59Hz), 7.77 (1H, s), 8.44 (2H, br-s), 8.58 (2H, br-s), 9.84 (1H, s), 11.72 (1H, br-s).

实施例186

6—(2—氯基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐的制备

a)4—氟—1—甲基—6—(2—硝基苯氧基)—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将0.42g(1.64mmol)4—氟—6—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯加到含0.066g(1.64mmol)60%氢化钠和5ml二甲基甲酰胺的悬浮液中，室温搅拌此悬浮液直至成为几乎透明的溶液。室温下向此溶液中加入0.35g(2.49mmol)1—氟—2—硝基苯，然后在相同温度下搅拌5小时。将反应混合物倾在冰水中，用乙酸乙酯萃取三次。合并的萃取液用水洗。用无水硫酸镁干燥后，减压蒸去溶剂，残余物经硅胶柱层析分离纯化，得到0.53g(94.3%)4—氟—1—甲基—6—(2—硝基苯氧基)—2—吲哚羧酸乙酯。

b)4—氟—1—甲基—6—(2—硝基苯氧基)—2—吲哚酰基胍的制备

将2.87g(30.0mmol)盐酸胍加到1.62g(30.0mmol)甲醇钠的25ml甲醇溶液中后，室温下搅拌混合物30分钟。滤出沉淀的氯化钠。向所得溶液中加入0.51g(1.50mmol)4—氟—1—甲基—6—(2—硝基苯氧基)—2—吲哚羧酸乙酯。然后减压蒸去甲醇。将残余物于

130℃加热5分钟，然后于室温静置1小时。然后向反应溶液中加水，用乙酸乙酯萃取混合物。合并的萃取液用水洗。用无水硫酸镁干燥后，减压蒸去溶剂。残余物经硅胶柱层析分离纯化，得到0.23g(40.1%)4—氟—1—甲基—6—(2—硝基苯氧基)—2—吲哚酰基胍。

c)6—(2—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐的制备

将0.23g(0.60mmol)4—氟—1—甲基—6—(2—硝基苯氧基)—2—吲哚酰基胍、0.72g(3.20mmol)二水合氯化锡(II)和15ml乙醇的混合物加热回流3小时。冷却后，向反应混合物中加入28%氨水，再减压蒸去乙醇。残余物用乙酸乙酯萃取3次。合并的萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤。用无水硫酸镁干燥后，减压蒸去溶剂。残余物经硅胶柱层析分离纯化，得到0.11g(51.6%)6—(2—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍。用氯化氢/甲醇将此产物转化成盐酸盐，得到0.097g 6—(2—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐。

M.P. 302℃(分解)

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.97 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=2.0Hz); 7.11-7.17 (2H, m), 7.32-7.35 (3H, m), 7.94 (1H, s), 8.53-8.65 (4H, m).

实施例187

7—(2—氨基苯氧基)—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐的制备

按类似于实施例186的方法进行反应，只是使用7—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯作为起始物。得到7—(2—氨基苯氧基)—

1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐。

M.P.:255—257℃（分解）

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.21 (3H, s), 6.75-6.80 (2H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.05-7.12 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=7.25Hz), 7.52 (1H, d, J=7.25Hz), 7.85 (1H, s), 8.50 (2H, br-s), 8.67 (2H, br-s), 11.99 (1H, br-s).

实施例188

7—(2—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐的制备

按类似于实施例186的方法进行反应，只是使用4—氟—7—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯作为起始物。得到7—(2—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐。

M.P.:286—288℃(分解)

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.23 (3H, s), 6.73 (1H, d, J=8.25Hz), 6.86 (1H, dd, J=1.32, 7.92Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.08-7.14 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=8.25Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.59 (2H, br-s), 8.65 (2H, br-s), 12.08 (1H, br-s).

实施例189

7—(3—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐的制备

a)4—氟—1—甲基—7—(3—硝基苯氧基)—2—吲哚羧酸乙酯的制

备

将 0.50g(1.97mmol)4—氟—7—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯加到含 0.16g(3.94mmol) 60%氢化钠和 10ml 二甲基甲酰胺的悬浮液中，在室温搅拌此悬浮液 30 分钟。然后于室温向此溶液中加入 0.28g(1.97mmol) 1—氟—3—硝基苯，再于 150℃搅拌 3 小时。冷却后将反应混合物倾于冰水中。形成的混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤。在无水硫酸镁干燥后，减压蒸去溶剂。残余物经硅胶柱层析分离纯化，得到 0.18g(24.3%)4—氟—1—甲基—7—(3—硝基苯氧基)—2—吲哚羧酸乙酯。

b)4—氟—1—甲基—7—(3—硝基苯氧基)—2—吲哚酰基胍的制备

按与实施例 186 b)相似的方法进行反应，只是使用 0.17g(0.45mmol)4—氟—1—甲基—7—(3—硝基苯氧基)—2—吲哚羧酸乙酯、1.30g 盐酸胍、0.74g(13.6mmol)甲醇钠和 30ml 甲醇。得到 0.06g(34.3%)4—氟—1—甲基—7—(3—硝基苯氧基)—2—吲哚酰基胍。

c)7—(3—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐的制备

按类似于实施例 186C)的方法进行反应，只是使用 0.055g(0.14mmol)4—氟—1—甲基—7—(3—硝基苯氧基)—2—吲哚酰基胍、0.16g(0.71mmol)二水合氯化锡(II)和 5ml 乙醇。这样得到 0.036g(59.0%)7—(3—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐。

M.P.：245℃(分解)

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.12 (3H, s), 6.27-6.59 (3H, m), 6.93 (1H, d, J=8.3Hz), 7.08-7.20 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=8.3Hz), 7.71 (1H, s), 8.44 (4H, br-s), 11.75 (1H, m).

实施例190

6—(3—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐的制备

按类似于实施例189的方法进行反应，只是用6—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯作为起始物。这样得到6—(3—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐。

M.P.：272℃(分解)

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.97 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=7.92Hz), 6.76 (1H, d, J=8.57Hz), 7.04 (1H, d, J=1.98Hz), 7.25-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.52 (4H, m), 11.88 (1H, br-s).

实施例191

6—(4—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

a)4—氟—1—甲基—6—(4—硝基苯氧基)—2—吲哚羧酸乙酯的制备

按类似于实施例186a)的方法进行反应，只是使用0.41g(1.62mmol)4—氟—6—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯、0.09g(2.23mmol)60%氢化钠、0.34g(2.40mmol)1—氟—4—硝基苯和5ml二甲基甲酰胺。得到了0.51g(92.0%)4—氟—1—甲基—6—(4—硝基苯氧基)—2—吲哚羧酸乙酯。

b)4—氟—1—甲基—6—(4—硝基苯氧基)—2—吲哚酰基胍的制备

按类似于实施例 186b)的方法进行反应，只是使用 0.45g(1.32mmol)4—氟—1—甲基—6—(4—硝基苯氧基)—2—吲哚羧酸乙酯、2.52g(26.4mmol)盐酸胍、1.42g(26.4mmol)甲醇钠和 25ml 甲醇。得到 0.24g(47.0%)4—氟—1—甲基—6—(4—硝基苯氧基)—2—吲哚酰基胍。

c)6—(4—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

按类似于实施例 186c)的方法进行反应，只是使用 0.24g(0.62mmol)4—氟—1—甲基—6—(4—硝基苯氧基)—2—吲哚酰基胍、0.72g(3.20mmol)二水合氯化锡(II)和 15ml 乙醇。这样得到了 0.089g 6—(4—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐。

M.P.: 265-267°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.97 (3H, s), 6.97 (1H, m), 7.06-7.19 (3H, m), 7.36 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=0.7Hz), 8.59-8.72 (4H, m), 12.13 (2H, br-s).

实施例 192

7—(4—氨基苯氧基)—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐的制备

按与实施例 191 相似的方法进行反应，只是用 7—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯作为起始物。得到 7—(4—氨基苯氧基)—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐。

M.P.:286—288℃(分解)

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.12 (3H, s), 6.89-6.92 (1H, m), 7.07-7.17 (3H, m), 7.30-7.33 (2H, m),

7.56-7.59 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.50 (2H, br-s), 8.66 (2H, br-s), 9.50-10.20 (2H, m), 11.80-12.20 (1H, m).

实施例193

7—(4—氯基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐的制备

按与实施例191相似的方法进行反应，只是用4—氟—7—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯作为起始物。得到7—(4—氯基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐。

M.P.：276—278℃(分解)

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.14 (3H, s), 6.87 (1H, d, J=7.92Hz), 7.11 (2H, d, J=8.91Hz), 7.21 (1H, d, J=8.25Hz), 7.31 (2H, d, J=8.91Hz), 7.88 (1H, s), 8.60 (4H, br-s), 9.40-10.00 (2H, m), 11.80-12.20 (1H, m).

实施例194

7—(4—氯基苯氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐的制备

按与实施例191相似的方法进行反应，只是用7—羟基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯作为起始物。得到7—(4—氯基苯氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐。

M.P.：264—266℃(分解)

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.27 (3H, s), 6.81 (1H, d, J=7.59Hz), 7.19-7.31 (4H, m), 7.49 (1H, d, J=8.91Hz), 7.83 (1H, d, J=1.64Hz), 8.56 (4H, br-s).

实施例 195

7—(4—氨基苯氧基)—1,4—二甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐的制备

按与实施例 191 相似的方法进行反应，只是用 1,4—二甲基—7—羟基—2—吲哚羧酸乙酯作为起始物。得到 7—(4—氨基苯氧基)—1,4—二甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐。

M.P.：285℃(分解)

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.08 (3H, s), 6.86 (1H, d, J=7.59Hz), 6.95 (1H, d, J=8.57Hz), 7.05 (2H, d, J=8.91Hz), 7.33 (2H, d, J=8.91Hz), 8.03 (1H, s), 8.50 (2H, br-s), 8.68 (2H, br-s), 10.0 (2H, br-s), 12.0 (1H, br-s).

实施例 196

6—[4—(氨基甲基)苯氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

a)4—氟—6—(4—甲酰基苯氧基)—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将 1.00g(3.94mmol)4—氟—6—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯加到含 0.16g(3.94mmol)60%氢化钠和 30ml 二甲基甲酰胺的悬浮液中，在室温搅拌直到混合物变为几乎透明溶液。然后于室温向此溶液中加入 0.54g(4.34mmol)4—氟—苯甲醛，于 70℃搅拌 10 小时。将反应混合物倾入冰水中。形成的混合物用乙酸乙酯萃取 3 次，

合并的萃取液用水洗。用无水硫酸镁干燥后，减压蒸去溶剂。残余物经硅胶柱层析分离纯化，得到0.91g(64.5%)4—氟—6—(4—甲酰苯氧基)—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

b)4—氟—6—[4—(羟甲基)—苯氧基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将0.90g(2.52mmol)4—氟—6—[4—甲酰苯氧基)—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯、0.10g(2.52mmol)硼氢化钠和20ml乙醇的混合物于0℃搅拌2小时。将反应混合物倾入冰水中，混合物用乙酸乙酯萃取3次。合并的萃取液用饱和氯化钠水溶液洗。用无水硫酸镁干燥后，减压蒸去溶剂，得到0.91g(>99%)4—氟—6—[4—(羟甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

c)4—氟—6—[4—(氯甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

0.91g(2.52mmol)4—氟—6—[4—(羟甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯、0.56g(5.53mmol)三乙胺和30ml二氯甲烷的混合物在0℃冷却下搅拌，向此混合物中滴加0.35g(3.02mmol)甲磺酰氯。然后将反应温度从0℃升至20℃，在20℃再搅拌5小时。将反应混合物倾入冰水中，用乙酸乙酯萃取三次。合并的萃取液用饱和氯化钠水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液依次洗涤。用无水硫酸镁干燥，减压蒸去溶剂。残余物经硅胶柱层析分离纯化，得到0.70g(73.6%)4—氟—6—[4—(羟甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

d)4—氟—6—[4—(叔丁氧羰基氨基甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将 0.67g(1.77mmol)4—氟—6—[4—(氟甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯、0.17g(2.66mmol)叠氮化钠和 30ml 二甲基甲酰胺的混合物在室温搅拌 3 小时。将反应混合物倾入冰水中，然后用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的萃取液用饱和氯化铵水溶液洗涤，再用饱和氯化钠水溶液洗涤。在无水硫酸镁上干燥后，减压蒸去溶剂。向残余物中加入 50ml 乙酸乙酯、0.10g 10%钯/碳和 0.77g(3.54mmol)二碳酸二叔丁酯。此混合物在常温常压下催化氢化。反应完成后，滤去催化剂，减压浓缩滤液。残余物经硅胶柱层析分离纯化，得到 0.57g(70.1%)4—氟—6—[4—(叔丁氧羰基氨基甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

e)6—[4—(氨基甲基)苯氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

按类似于实施例 186b)的方法进行反应，只是使用 0.55g(1.20mmol)4—氟—6—[4—(叔丁氧羰基氨基甲基)—苯氧基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯、2.29g(24.0mmol)盐酸胍、1.29g(24.0mmol)甲醇钠和 50ml 甲醇。这样得到 0.70g 乙基 4—氟—6—[4—(叔丁氧羰基氨基甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍。将此产物加到 5ml 三氟乙酸在 30ml 二氯甲烷的溶液中，于室温搅拌溶液 2 小时。减压浓缩反应溶液，向残余物中加冰水。加入 28%氨水使此系统碱化后，反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤。在无水硫酸钠上干燥后，减压蒸去溶剂。形成的残余物用氯化氢/甲醇处理，得到 0.28g(52.5%)6—[4—(氨基甲基)苯氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐。

M.P.：287℃(分解)

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.97 (3H, s), 4.01 (2H, d, J=5.61Hz), 6.96 (1H, d, J=1.65Hz), 7.11 (2H, d, J=8.58Hz), 7.35 (1H, s), 7.52 (2H, d, J=8.57Hz), 7.95 (1H, s), 8.31 (3H, br-s), 8.54-8.65 (4H, m), 12.04 (1H, br-s).

实施例 197

7—[4—(氨基甲基)苯氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

按类似于实施例 196 的方法进行反应，只是用 4—氟—7—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯作为起始物。这样得到 7—[4—(氨基甲基)苯氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐。

M.P.: 290-291°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.00-4.02 (2H, m), 4.12 (3H, s), 6.87 (1H, d, J=8.25Hz), 7.07-7.10 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=8.24Hz), 7.49-7.52 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.25 (3H, br-s), 8.54 (4H, br-s), 11.98 (1H, br-s).

实施例 198

4—氟—6—[4—(二甲氨基甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

a)4—氟—6—(4—二甲氨基甲基)苯氧基)—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

1.34g(3.53mmol)4—氟—6—[4—(氯甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯，8.0g 二甲胺和 80ml 二甲基甲酰胺的混合物于

0℃搅拌3小时。将反应混物倾入冰水中，用乙酸乙酯萃取三次。合并的萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤。在无水硫酸镁上干燥后，减压蒸去溶剂，残余物经硅胶柱层析分离纯化，得到0.29g(21.2%)4—氟—6—[4—(二甲氨基甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

b)4—氟—6—[4—(二甲氨基甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

按类似于实施例186b)的方法进行反应，只是用0.29g(0.75mmol)4—氟—6—[4—(二甲氨甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯、1.43g(15.0mmol)盐酸胍、0.81g(15.0mmol)甲醇钠和30ml甲醇。得到0.23g(66.0%)4—氟—6—[4—(二甲氨基甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐。

M.P.: 275°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.69 (6H, s), 3.98 (3H, s), 4.25 (2H, br-s), 7.04 (1H, d, J=1.98Hz), 7.11 (2H, d, J=8.58Hz), 7.40 (1H, d, J=1.65Hz), 7.58 (2H, d, J=8.58Hz), 7.96 (1H, s), 8.54-8.66 (1H, br-s), 10.55 (1H, br-s), 12.06 (1H, br-s).

实施例199

4—氟—7—[4—(二甲氨基甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

按类似于实施例198的方法进行反应，只是用4—氟—7—[4—(氟甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯作为起始物。这样得

到 4—氟—7—[4—(二甲氨基甲基)苯氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐。

M.P.: 279-280°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.68 (6H, d, J=3.63Hz), 4.12 (3H, s), 4.24 (2H, d, J=3.96Hz), 6.94 (1H, d, J=7.91Hz), 7.11 (2H, d, J=8.91Hz), 7.23 (1H, d, J=8.24Hz), 7.59 (2H, d, J=8.58Hz), 7.91 (1H, s), 8.5-8.8 (4H, m), 10.57 (1H, br-s), 12.09 (1H, br-s).

实施例 200

4—氟—1—甲基—7—(4—硝基苯氧基)—2—吲哚酰基胍盐酸盐的制备

将实施例 193 中作为中间体得到的 4—氟—1—甲基—7—(4—硝基苯氧基)—2—吲哚酰基胍用氯化氢/甲醇转化为盐酸盐，得到 4—氟—1—甲基—7—(4—硝基苯氧基)—2—吲哚酰基胍盐酸盐。

M.P.: 280-282°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.04 (3H, s), 7.15 (1H, d, J=8.25Hz), 7.19-7.23 (2H, m), 7.31 (1H, d, J=8.25Hz), 7.86 (1H, s), 8.26-8.30 (2H, m), 8.52 (4H, br-s), 11.97 (1H, s).

实施例 201

4—氟—1—甲基—7—(2—硝基苯氧基)—2—吲哚酰基胍盐酸盐的制备

将实施例 188 中作为中间体得到的 4—氟—1—甲基—7—(2—

硝基苯氧基)—2—吲哚酰基胍用氯化氢/甲醇转化为盐酸盐，得到4—氟—1—甲基—7—(2—硝基苯氧基)—2—吲哚酰基胍盐酸盐。

M.P.: 176-178°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.18 (3H, s), 6.87 (1H, d, J=8.25Hz), 7.20-7.24 (2H, m), 7.40-7.46 (1H, m), 7.70-7.77 (2H, m), 8.15 (1H, dd, J=1.65, 8.24Hz), 8.48 (4H, br-s), 11.84 (1H, s).

实施例 202

7—[4—(氨基甲基)苄氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

a)7—[4—叔丁氧羰基氨基甲基)苄氧基—4—氟—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯二盐酸盐的制备

按类似于实施例 196a)的方法进行反应，只是使用 0.44g(1.74mmol)4—氟—7—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯 0.66g(2.58mmol)4—(叔丁氧羰基氨基甲基)—苄基氯、0.07g(1.74mmol)60%氢化钠和 20ml 二甲基甲酰胺。得到 0.61g(73.1%)7—[4—(叔丁氧羰基氨基甲基)苄氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

b)7—[4—(氨基甲基)苄氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

按类似于实施例 196e)的方法进行反应，只是使用 0.60g(1.27mmol)7—[4—(叔丁氧羰基氨基甲基)苄氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯、2.42g(25.4mmol)盐酸胍、1.37g(25.4mmol)甲醇钠和 50ml 甲醇。得到 0.25g(43.0%)7—[4—(氨基甲基)苄氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐。

M.P.: 298°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.02-4.04 (2H, m), 4.28 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=8.58Hz), 7.12 (1H, d, J=8.25Hz), 7.50-7.60 (4H, m), 7.77 (1H, s), 8.35 (3H, br-s), 8.57 (4H, br-s), 11.92 (1H, br-s).

实施例 203

6—[4—(氨基甲基)苄氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

按类似于实施例 202 的方法进行反应，只是用 4—氟—6—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯作为起始物。得到 6—[4—(氨基甲基)苄氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐。

M.P.: 267°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.00-4.04 (5H, m), 5.24 (2H, s), 7.02-7.03 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.49-7.56 (4H, m), 7.91 (1H, s), 8.39-8.67 (7H, m), 11.97 (1H, br-s).

实施例 204

4—氟—7—[4—(二甲氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

a)7—[4—(氨基甲基)苄氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将 0.75g(1.59mmol)7—[4—(叔丁氧羰基氨基甲基)苄氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯、5ml 三氟乙酸和 50ml 二氯甲

烷的混合物于0℃搅拌2小时。减压浓缩反应混合物，向残余物中加入冰水，再加入28%氨水使碱化(pH9—10)。用乙酸乙酯萃取此混合物3次。合并的萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤。用无水硫酸镁干燥后，减压蒸去溶剂，得到0.60g(>99%)7—[4—(氨基甲基)苄氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

b)4—氟—7—[4—(二甲氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将0.54g(1.45mmol)7—[4—(氨基甲基)苄氧基]—4—氟—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯、1.24g(14.5mmol) 35%甲醛水溶液、0.27g(4.34mmol)氰基硼氢化钠和20ml乙腈的混合物于室温搅拌1小时。向反应溶液中加入乙酸使pH为6—7，再搅拌混合物1小时。减压浓缩反应混合物，向残余物中加入冰水。然后加入28%氨水碱化(pH9—10)，用乙酸乙酯萃取3次。合并的萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤。用无水硫酸镁干燥后，减压蒸去溶剂。残余物经硅胶柱层析分离纯化，得到0.32g(55.1%)4—氟—7—[4—(二甲氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

c)4—氟—7—[4—(二甲氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

按类似于实施例186b)的方法进行反应，只是使用0.28g(0.70mmol)4—氟—7—[4—(二甲氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯、1.52g(16.0mmol)盐酸胍、0.86g(16.0mmol)甲醇钠和40ml甲醇。得到0.10g(29.3%)4—氟—7—[4—(二甲氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐。

M.P.：282℃(分解)

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.69 (6H, d, J=2.97Hz), 4.2-4.4 (5H, m), 5.32 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=8.58Hz), 7.13 (1H, d, J=8.25Hz), 7.61 (4H, s), 7.77 (1H, s), 8.4-8.7 (4H, m), 10.60 (1H, br-s), 11.92 (1H, br-s).

实施例 205

4—氟—6—[4—(二甲氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

按类似于实施例 204 的方法进行反应，只是用 4—氟—6—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯作为起始物。得到 4—氟—6—[4—(二甲氨基甲基)苄氧基]—1—甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐。

M.P.: 263°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.70 (6H, s), 4.00 (3H, s), 4.28 (2H, s), 5.26 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=1.65Hz), 7.28 (1H, s), 7.5-7.7 (4H, m), 7.84 (1H, s), 8.4-8.6 (4H, m), 10.47 (1H, br-s), 11.84 (1H, br-s).

按类似于实施例 186 的方法制备了下面实施例 206 和 207 的化合物。

实施例 206

7—(3—氯基苄氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐

M.P.: 230°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.30 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.96 (1H, d, J=8.3Hz), 6.92-7.28 (3H, m), 7.15 (1H, d, J=8.3Hz), 7.30-7.41 (1H, m), 7.67 (1H, s), 8.47 (1H, br-s), 11.75 (1H, br-s).

实施例207

6—(3—氯基苄氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐

M.P.: 237°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.00 (3H, s), 5.24 (2H, s), 7.04 (1H, d, J=1.98Hz), 7.15 (1H, d, J=7.92Hz), 7.27-7.33 (3H, m), 7.40 (1H, t, J=7.59Hz), 7.82 (1H, s), 8.45 (2H, br-s), 8.50 (2H, br-s), 11.80 (1H, br-s).

实施例208

1,4—二甲基—7—[(4—哌啶子基)甲氧基]—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

a)4—(1—叔丁氧羰基)哌啶羧酸乙酯的制备

25.0g(159mmol)4—哌啶羧酸乙酯、34.7g(159mmol)二碳酸二叔丁酯和200ml二氯甲烷的混合物在室温搅拌,直到原料消失。然后将反应混合物倾入冰水中,用二氯甲烷萃取2次。用5%氯化钠水溶液洗涤后,有机相用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂,残余物经硅胶柱层析纯化,得到4—(1—叔丁氧羰基)哌啶羧酸乙酯。

b)4—(1—叔丁氧羰基)哌啶甲醇的制备

4.00g(15.6mmol)4—(1—叔丁氧羰基)哌啶羧酸乙酯、0.45g(11.8mmol)氢化锂铝和50ml四氢呋喃的混合物于0—5℃搅拌1小时。反应完成后,用水合四氢呋喃分解过量的氢化锂铝,然后滤出不溶物。减压浓缩滤液,得到2.99g 4—(1—叔丁氧羰基)哌啶甲醇。

c)1—叔丁氧羰基—4—甲磺酰氧基甲基哌啶的制备

在 0—5℃向 1.00g(464mmol)4—(1—叔丁氧羰基)哌啶甲醇、0.94g(9.29mmol)三乙胺和 20ml 二氯甲烷的混合物中滴加 0.59g(5.11mmol)甲磺酰氯。于 0—5℃再搅拌混合物 1 小时。将反应混合物倾入冰水中，用乙酸乙酯萃取。萃取液用 5%氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，得到 1—叔丁氧羰基—4—甲磺酰氧基甲基哌啶

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.14-1.29 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.74 (2H, D, J=13.9Hz), 1.90-1.92 (1H, m), 2.66-2.75 (2H, m), 3.01 (3H, s), 4.07 (2H, d, J=6.3Hz), 4.13-4.20 (2H, m).

d)1,4—二甲基—7—[[(1—叔丁氧羰基)哌啶—4—基]甲氧基]—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将 0.20g(0.86mmol) 1,4—二甲基—7—羟基—2—吲哚羧酸乙酯、0.034g(0.86mmol)60%氢化钠和 10ml 二甲基甲酰胺在室温下搅拌后，向其中加入 0.25g(0.86mmol)1—叔丁氧羰基—4—甲磺酰氧基甲基哌啶。于 50℃搅拌此混合物 3 小时。将反应混合物倾入冰水中，用乙酸乙酯萃取。萃取液用 5%氯化钠水溶液洗后，用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，残余物经硅胶柱层析纯化，得到 0.32g 1,4—二甲基—7—[[(1—叔丁氧羰基)哌啶—4—基]甲氧基]—2—吲哚羧酸乙酯。

e)1,4—二甲基—7—[[(1—叔丁氧羰基)哌啶—4—基]甲氧基]—2—吲哚酰基胍的制备

向 0.50g(9.29mmol)甲醇钠的 10ml 甲醇溶液中加入 0.89g(9.

29mmol)盐酸胍以后，于室温 搅拌混合物 30 分钟。滤掉沉淀的氟化钠。向所得溶液中加入 0.20g(0.47mmol) 1,4—二甲基—7—[[(1—叔丁氧羰基)—哌啶—4—基]甲氧基]—2—吲哚羧酸乙酯。然后减压蒸去溶剂，残余物于 130℃加热 5 分钟，于室温静置 1 小时。然后向反应混合物中倾入水，用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥后，减压蒸去溶剂。残余物经硅胶柱层析纯化，得到 0.07g 1,4—二甲基—7—[[(1—叔丁氧羰基)哌啶—4—基]甲氧基]—2—吲哚酰基胍。

f)1,4—二甲基—7—[(4—哌啶子基)甲氧基]—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

将 0.07g 1,4—二甲基—7—[[(1—叔丁氧羰基)哌啶—4—基]甲氧基]—2—吲哚酰基胍、5ml 三氟乙酸和 30ml 二氯甲烷的混合物在室温搅拌 2 小时。加入 28%氨水使此系统碱化，用乙酸乙酯萃取反应混合物。萃取液用饱和氯化钠水溶液洗，用无水硫酸镁干燥后，减压蒸去溶剂。残余物用氯化氢/甲醇处理，得到 0.04g 1,4—二甲基—7—[(4—哌啶子基)甲氧基]—2—吲哚酰基胍二盐酸盐。

M.P.:313℃(分解)

实施例 209

4—氟—7—(4—二甲氨基苯氧基)—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐的制备

a)4—氟—1—甲基—7—(4—硝基苯氧基)—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将 1.00g(3.94mmol)4—氟—7—羟基—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯、0.56g(3.94mmol)1—氟—4—硝基苯、0.16g(3.94mmol) 60%氢化钠和 30ml 二甲基甲酰胺的混合物于室温搅拌 5 小时。将反应混

合物倾入冰水中，用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗，用无水硫酸镁干燥，减压蒸去溶剂。残余物经硅胶柱层析纯化，得到 1.25g4—氟—1—甲基—7—(4—硝基苯氧基)—2—吲哚羧酸乙酯。

b)7—(4—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将 4.10g(10.9mmol)4—氟—1—甲基—7—(4—硝基苯氧基)—2—吲哚羧酸乙酯、12.34g(54.7mmol)二水合氯化锡(II)和 150ml 乙醇的混合物于 70℃搅拌 3 小时。反应混合物冷却至室温后，加入 28%氨水碱化，用乙酸乙酯萃取。滤出不溶物，滤液用 5%氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，减压蒸去溶剂。残余物经硅胶柱层析纯化，得到 2.70g 7—(4—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

c)4—氟—7—(4—二甲氨基苯氧基)—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将 2.70g(7.83mmol) 7—(4—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯溶于 100ml 乙腈，室温下向此溶液中加入 6.71g (78.3mmol)35%甲醛水溶液和 1.48g(23.5mmol)氰基硼氢化钠。向混合物中加入乙酸，保持反应溶液 pH 为约 4.0。在室温再搅拌此混合物 2 小时。减压蒸去溶剂，向所得残余物加入水和 28%氨水碱化，用乙酸乙酯萃取此混合物。萃取液用 5%氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，残余物经硅胶柱层析纯化，得到 1.57g 4—氟—7—(4—(二甲氨基苯氧基)—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.40-1.45 (3H, m), 2.93 (6H, s), 4.34-4.42 (5H, m), 6.57 (1H, d, J=8.3Hz), 6.70-6.85 (2H, m), 6.92-6.97 (3H, m), 7.36 (1H, s).

d)4—氟—7—(4—二甲氨基苯氧基)—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐的制备

按类似于实施例208e)的方法进行反应，只是使用1.57g(4.21mmol)4—氟—7—(4—二甲氨基苯氧基)—1—甲基—2—吲哚羧酸乙酯。得到4—氟—7—(4—二甲氨基苯氧基)—1—甲基—2—吲哚酰基胍。此化合物再用氯化氢/甲醇处理，得到1.36g 4—氟—7—(4—二甲氨基苯氧基)—1—甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐。

M.P.：252℃(分解)

按类似于实施例186的方法制备了下列实施例210—213的化合物。

实施例210

7—(2—氨基苯氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐

M.P.：187℃

实施例211

7—(2—氨基苯氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍二甲磺酰盐

在实施例186中用甲磺酸/水合异丙醇代替氯化氢/甲醇进行处理，得到标题化合物。

M.P.：279—280℃(分解)

实施例212

7—(2—氨基苯氧基)—1—甲基—2—吲哚酰基胍二甲磺酸盐

M.P.:260—261℃

实施例213

7—(2—氨基苯氧基)—1,4—二甲基—2—吲哚酰基胍二甲磺酸盐

M.P.:279—280℃(分解)

按类似于实施例189的方法制得了下面实施例214的化合物。

实施例214

7—(3—氨基苯氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍二甲磺酸盐

M.P.:284—285℃

实施例215

7—[2—(1H—咪唑—1—基)乙氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

a)7—(2—氟乙氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将2.17g(15.7mmol)碳酸钾,2.25g(15.7mmol) 1—溴—2—氟乙烷和0.05g碘化钾加入到3.00g(10.4mmol)7—羟基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯的30ml二甲基甲酰胺溶液中后,室温下搅拌混合物3小时。然后向其中加入1.45g(10.4mmol)碳酸钾和0.69g(5.2mmol)1—溴—2—氟乙烷。于50℃搅拌混合物1小时。冷却至室温后,将反应混合物倾入饱和氯化钠水溶液中,用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤后,用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂,残余物用硅胶柱层析纯化,得到2.31g 7—(2—氟乙氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

b)7—[2—(1H—咪唑—1—基)乙氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—

2—吲哚羧酸乙基的制备

2.24g(6.4mmol)(2—氟乙氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯、1.09g(16.0mmol)咪唑、0.36g(9.0mmol)60%氢化钠和30ml二甲基甲酰胺的混合物于60—70℃搅拌1小时。冷却至室温后，将反应混合物倾入冰水中。残余物用乙酸乙酯萃取，萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤。用无水硫酸镁干燥后，减压蒸去溶剂，残余物经硅胶柱层析纯化，得到1.91g 7—[2—(1H—咪唑—1—基)乙氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42 (3H, t, J=7.3Hz), 4.27 (3H, s), 4.37 (2H, q, J=7.3Hz), 4.42-4.53 (4H, m), 6.63 (1H, d, J=8.3Hz), 6.99-7.07 (1H, m), 7.11 (1H, br-s), 7.31 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.3Hz), 7.34-7.38 (1H, m), 7.59 (1H, br-s).

c)7—[2—(1H—咪唑—1—基)乙氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐的制备

按类似于实施例208c)的方法进行反应，只是使用1.84g(4.82mmol) 7—[2—(1H—咪唑—1—基)乙氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯。这样得到0.85g 7—[2—(1H—咪唑—1—基)乙氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍。用氢氯酸/异丙醇处理，将此化合物(0.50g，1.26mmol)转化为盐酸盐，得到0.58g 7—[2—(1H—咪唑—1—基)乙氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍二盐酸盐。

M.P.：275℃(分解)

按类似于实施例215的方法制备了下面实施例216—220的化

合物。

实施例 216

1—甲基—7—[2—(1H—1,2,4—三唑—1—基)乙氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐

M.P.:270℃

实施例 217

7—[2—(1H—咪唑—1—基)乙氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍二甲磺酸盐

类似于实施例 215c),只是用甲磺酸代替氢氯酸,得到标题化合物。

M.P.:204—205℃

实施例 218

1—甲基—7—[2—(1H—1,2,4—三唑—1—基)乙氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

M.P.:249—250℃

实施例 219

1,4—二甲基—7—[3—(1H—咪唑—1—基)丙氧基]—2—吲哚酰基胍二甲磺酸盐

M.P.:261—262℃

实施例 220

1,4—二甲基—7—[2—(1H—咪唑—1—基)乙氧基]—2—吲哚酰基胍二甲磺酸盐

M.P.:238—240℃

实施例 221

1,4—二甲基—7—甲氧基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐的制备

a)1,4—二甲基—7—甲氧基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将 3.50g(15.5mmol)1,4—二甲基—7—羟基—2—吲哚羧酸乙酯、4.14g(30.0mmol)碳酸钾、4.26g(30.0mmol)碘化钾和二甲基甲酰胺的混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物倾入冰水中，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，减压蒸去溶剂。残余物经硅胶柱层析纯化，得到3.21g 1,4—二甲基—7—甲氧基—2—吲哚羧酸乙酯。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (3H, t, J=7.3Hz), 2.45 (3H, d, J=0.6Hz), 3.88 (3H, s), 4.35 (2H, q, J=7.3Hz), 4.36 (3H, s), 6.57 (1H, d, J=7.6Hz), 6.76 (1H, dd, J=0.6Hz, 7.6Hz), 7.25 (1H, s).

b)1,4—二甲基—7—甲氧基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐的制备

按类似于实施例208e)的方法进行反应，只是使用3.21g(13.0mmol) 1,4—二甲基—7—甲氧基—2—吲哚羧酸乙酯。这样得到了3.15g 1,4—二甲基—7—甲氧基—2—吲哚酰基胍。此化合物再用甲磺酸/含水异丙醇处理，得到2.83g 1,4—二甲基—7—甲氧基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐。

M.P.:256—258℃

按类似于实施例221的方法制备了下面实施例222—231的化合物。

实施例222

7—甲氧基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐

类似于实施例221b)的方法，只是用甲磺酸代替氢氟酸，得到了

标题化合物。

M.P.:309—311℃(分解)

实施例 223

7—异丙氧基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐

按类似于实施例 221a)的方法,但用异丙基碘代替碘甲烷,得到了标题化合物。

M.P.:258—259℃

实施例 224

7—甲氧基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

M.P.:269—270℃(分解)

实施例 225

7—异丙氧基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

M.P.:238℃

实施例 226

7—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

M.P.:215—216℃

实施例 227

4—氟—7—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

M.P.:240—242℃

实施例 228

4—氟—6—甲氧基—1—甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

M.P.:271—273℃

实施例 229

1,4—二甲基—7—异丙氧基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

M.P.：193—195℃

实施例 230

1,4—二甲基—7—甲氧基—2—吲哚酰基胍盐酸盐

M.P.：268—269℃

实施例 231

1,4—二甲基—6—甲氧基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

M.P.：255—257℃

实施例 232

7—羟基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐

按类似于实施例 191 的方法进行反应，得到 7—羟基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐。

M.P.：272—273℃(分解)

实施例 233

7—羟基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

按类似于实施例 232 的方法，只是用甲磺酸代替氢氟酸，得到标题化合物。

M.P.：274—275℃(分解)

按类似于实施例 186 的方法制备了下列实施例 234—239 的化合物。

实施例 234

7—(4—氨基苄氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍二甲磺酸盐

M.P.：194—195℃(分解)

实施例 235

7—(2—氨基苄氧基)—1,4—二甲基—2—吲哚酰基胍二甲磺酸盐

M.P.:198—200℃

实施例 236

7—(3—氨基苄氧基)—1,4—二甲基—2—吲哚酰基胍二甲磺酸盐

M.P.:233—234℃

实施例 237

7—(4—氨基苄氧基)—1,4—二甲基—2—吲哚酰基胍二甲磺酸盐

M.P.:160—162℃

实施例 238

7—(2—氨基苄氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍二甲磺酸盐

M.P.:202—203℃(分解)

实施例 239

7—(3—氨基苄氧基)—4—氟—1—甲基—2—吲哚酰基胍二甲磺酸盐

M.P.:238—239℃(分解)

实施例 240

1—甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

将实施例 1 中所得 1—甲基—2—吲哚酰基胍用甲磺酸/含水异丙醇处理,得到标题化合物

M.P.:218℃

实施例 241

1,4—二甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐的制备

将实施例 9 中所得 1,4—二甲基—2—吲哚酰基胍用甲磺酸/含

水异丙醇处理，得到标题化合物。

M.P.：251—252℃

按类似于实施例1的方法制得了下面实施例242和243的化合物。

实施例242

1—异丙基—7—甲氧基—4—甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

M.P.：177—178℃

实施例243

1—丙基—7—甲氧基—4—甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

M.P.：183—184℃

实施例244

1,4—二甲基—7—[(吡啶—2—基)甲氧基]—2—吲哚酰基胍二甲磺酸盐

(i) 1,4—二甲基—7—[(吡啶—2—基)甲氧基]—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将2.00g(8.57mmol) 1,4—二甲基—7—羟基—2—吲哚羧酸乙酯、4.74g(34.3mmol)碳酸钾、1.55g(9.43mmol)2—吡啶甲基氯盐酸盐和40ml二甲基甲酰胺的混合物于50℃搅拌2小时。将反应混合物倾入5%氯化钠水溶液中。用乙酸乙酯萃取此混合物。萃取液用5%碳酸氢钠水溶液洗涤后，用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，残余物用硅胶柱层析纯化，得到2.54g 1,4—二甲基—7—[(吡啶—2—基)甲氧基]—2—吲哚羧酸乙酯。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.40-1.62 (3H, m), 2.46 (3H, d, J=1.0Hz), 4.37 (2H, dd, J=7.3Hz, 14.2Hz), 4.45 (3H, s), 5.32 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=7.6Hz),

6.73-6.76 (1H, m), 7.23-7.27 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=7.9Hz), 7.70-7.77 (1H, m), 8.61-8.64 (1H, m).

b)1,4—二甲基—7—[(吡啶—2—基)甲氧基]—2—吲哚酰基胍二甲磺酸盐的制备

按类似于实施例208c)的方法进行反应，只是用2.50g(7.71mmol)1,4—二甲基—7—[(吡啶—2—基)甲氧基]—2—吲哚羧酸乙酯。这样得到2.10g 1,4—二甲基—7—[(吡啶—2—基)甲氧基]—2—吲哚酰基胍。此化合物(2.10g)用甲磺酸/含水异丙醇处理，得到3.24g标题化合物。

M.P.:227—228℃

按类似于实施例244的方法制备下列实施例245—248的化合物。

实施例245

1,4—二甲基—7—[(吡啶—3—基)甲氧基]—2—吲哚酰基胍二甲磺酸盐

M.P.:217—218℃

实施例246

1,4—二甲基—7—[(吡啶—4—基)甲氧基]—2—吲哚酰基胍二甲磺酸盐

M.P.:154—155℃

实施例247

7—[(呋喃—2—基)甲氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰

基胍盐酸盐。

M.P.:215℃

实施例248

7—[(呋喃—2—基)甲氧基]—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

M.P.:146℃

按类似于实施例84的方法制备了下列实施例249—252的化合物。

实施例249

1—甲基—7—(4—吗啉代)—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

M.P.:245—246℃

实施例250

4—氟—1—甲基—7—(4—吗啉代)—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

M.P.:246—247℃

实施例251

1,4—二甲基—7—(4—吗啉代)—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

M.P.:244—245℃

实施例252

4—氟—7—二甲氨基—1—甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐

M.P.:252—253℃

实施例253

1—甲基—7—[(1H—四唑—5—基)甲氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐的制备

a)7—氰基甲氧基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将 4.00g(13.9mmol)7—羟基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯、4.23g(30.6mmol)碳酸钾、1.26g(16.7mmol)氯代乙腈和 60ml 二甲基甲酰胺的混合物在室温搅拌 2 小时。滤出不溶物，将滤液倾入冰水中，然后用乙醚萃取。萃取液用水洗，用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，残余物经硅胶柱层析纯化，得到 4.50g 7—氰基甲氧基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

b)1—甲基—7—[(1H—四唑—5—基)甲氧基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将 1.00g(3.1mmol)7—氰基甲氧基—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯、0.20g(3.1mmol)叠氮化钠、0.16g(3.1mmol)氯化铵和 6ml 二甲基甲酰胺的混合物于 80℃搅拌 5 小时。将反应混合物倾入水中。用 2N 盐酸酸化后，用乙酸乙酯萃取此混合物。萃取液用水洗，用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂。所得残余物在乙酸乙酯中结晶，得到 1.00g 1—甲基—7—[(1H—四唑—5—基)甲氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.32-1.38 (3H, m), 4.30-4.38 (5H, m), 5.75 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=8.3Hz), 7.18 (1H, dd, J=1.7Hz, 3.3Hz), 7.46 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.3Hz).

c)1—甲基—7—[(1H—(1—三苯甲基)四唑—5—基)甲氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将 1.00g(2.7mmol)1—甲基—7—[(1H—四唑—5—基)甲氧

基]—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯、0.75g(2.7mmol)氯代三苯甲烷、0.82g(8.12mmol)三乙胺和30ml四氢呋喃的混合物在室温下搅拌2小时。滤去不溶物，减压蒸出滤液，得到1—甲基—[(1H—(1—三苯甲基)—四唑—5—基)甲氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯。该产物不需纯化就可得到。

d)1—甲基—7—[(1H—(1—三苯甲基)—四唑—5—基)甲氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸的制备

将以上c)中得到的1—甲基—7—[(1H—(1—三苯甲基)—四唑—5—基)甲氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯加入到含10ml乙醇和15ml 2N氢氧化钠的混合物中，然后于室温搅拌2小时。减压浓缩反应混合物，向残余物中加入水。用乙酸调节pH至6，用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗，用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，得到1—甲基—7—[(1H—(1—三苯甲基)—四唑—5—基)甲氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸。

^{1}H NMR (DMSO-ds) δ: 4.19 (3H, s), 5.72 (2H, s),
6.98-7.43 (18H, m).

c)1—甲基—7—[(1H—四唑—5—基)甲氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐

按类似于实施例84的方法进行反应，只是使用1.60g(2.7mmol)1—甲基—7—[(1H—(1—三苯甲基)—四唑—5—基)甲氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸。这样得到1.26g 1—甲基—7—[(1H—(1—三苯甲基)—四唑—5—基)甲氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍。将此化合物加入到氢氟酸/含水异丙醇中。此混合物在80℃搅拌30分钟后，滤出不溶物。冷却滤液以沉淀出固体。过

滤取出固体，减压干燥，得到1—甲基—7—[(1H—四唑—5—基)甲氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍盐酸盐。

M.P.：288—290℃(分解)

实施例254

1—甲基—7—[2—(1H—吡咯—1—基)乙氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐的制备

a)1—甲基—7—[2—(1H—吡咯—1—基)乙氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯的制备

将1.28g(9.69mmol)2,5—二甲氧基呋喃加入到2.91g(8.81mmol)7—(2—氨基乙氧基)—1—甲基—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯的30ml乙酸溶液中，于50℃搅拌混合物4小时，再于70℃搅拌1小时。向反应混合物中加入甲苯，然后减压浓缩，向残余物中加入冰水。用乙酸乙酯萃取混合物。萃取液用水洗，用无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，残余物经硅胶柱层析纯化，得到1.96g 1—甲基—7—[2—(1H—吡咯—1—基)乙氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (3H, t, J=7.3Hz), 4.28 (3H, s), 4.37 (2H, q, J=7.3Hz), 4.40 (4H, br-s), 6.18 (1H, dd, J=2.0Hz, 2.3Hz), 6.61 (1H, d, J=8.3Hz), 6.75 (1H, dd, J=2.0Hz, 2.3Hz), 7.28 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.3Hz), 7.33-7.37 (1H, m).

b)1—甲基—7—[2—(1H—吡咯—1—基)乙氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸的制备

将 1.94g(5.10mmol)1—甲基—7—[2—(1H—吡咯—1—基)乙氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸乙酯溶于 100ml 乙醇和 50ml 四氢呋喃的混合物中，向其中加入 10ml 3.75N 氢氧化钠。于室温下搅拌此混合物 1 小时。反应完成后，混合物用 2N 盐酸酸化，减压浓缩。向浓缩物中加入 100ml 水。用乙酸乙酯萃取混合物。萃取液用水洗，用硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，残余物从氟仿/乙酸乙酯中结晶，得到 1.09g 1—甲基—7—[2—(1H—吡咯—1—基)乙氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 4.16(3H, s), 4.34-4.52 (4H, m), 6.01 (1H, dd, J=2.0Hz, 2.3Hz), 6.88 (2H, dd, J=2.0Hz, 2.3Hz), 6.92 (1H, d, J=8.3Hz), 7.09-7.14 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.3Hz), 13.26 (1H, br-s).

c)1—甲基—7—[2—(1H—吡咯—1—基)乙氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐的制备

按类似于实施例 84 的方法进行反应，只是使用 1.00g(2.84mmol)1—甲基—7—[2—(1H—吡咯—1—基)乙氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚羧酸。这样得到 0.91g 1—甲基—7—[2—(1H—吡咯—1—基)乙氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍。用甲磺酸/含水异丙醇处理此化合物，得到 0.70g 1—甲基—7—[2—(1H—吡咯—1—基)乙氧基]—4—三氟甲基—2—吲哚酰基胍甲磺酸盐。

M.P.:216—217℃

实验1

在体外Na^+/H^+交换活性的抑制作用

方法：

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

结果：

试验的抑制Na^+/H^+交换活性的IC_{50}结果列于下表1中。

表1

化合物	IC_{50} (μM)
实施例1的化合物	0.058
实施例8的化合物	0.05
实施例22的化合物	2.1
实施例29的化合物	0.0009
实施例55的化合物	0.02
实施例118的化合物	0.01
用于对照的二甲基氨氯吡咪	0.60
用于对照的5-环己基氨氯吡咪	0.14

实验2

体外Na^+/H^+交换活性抑制作用

方法：

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

结果：

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

表　2　Na+/H+交换活性抑制作用

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

表 2（续）

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

表 2（续）

化合物	Na+/H+交换抑制 MEC (μM)	化合物	Na+/H+交换抑制 MEC (μM)
实施例 100	3.0	实施例 122	0.03
实施例 101	>10	实施例 123	3.0
实施例 102	10	实施例 124	0.3
实施例 103	>10	实施例 125	0.01
实施例 104	>10	实施例 126	0.3
实施例 105	*	实施例 127	0.1
实施例 106	*	实施例 128	0.03
实施例 107	0.1	实施例 129	0.03
实施例 108	>10	实施例 130	0.03
实施例 109	1.0	实施例 131	0.1
实施例 110	0.3	实施例 132	0.1
实施例 111	10	实施例 133	1.0
实施例 112	>10	实施例 134	0.3
实施例 113	3.0	实施例 135	0.1
实施例 114	1.0	实施例 136	1.0
实施例 115	>10	实施例 137	>1
实施例 116	>10	实施例 138	3.0
实施例 117	0.3	实施例 139	3.0
实施例 118	0.01	实施例 140	1.0
实施例 119	0.1	实施例 141	0.3
实施例 120	0.1	实施例 142	3
实施例 121	0.1	实施例 143	0.3

表 2（续）

化合物	Na+H+交换抑制 MEC (μM)	化合物	Na+H+交换抑制 MEC (μM)
实施例 144	>10	实施例 166	0.1
实施例 145	10	实施例 167	0.03
实施例 146	10	实施例 168	0.03
实施例 147	>10	实施例 169	0.03
实施例 148	0.1	实施例 170	0.3
实施例 149	0.3	实施例 171	0.3
实施例 150	0.1	实施例 172	0.01
实施例 151	0.3	实施例 173	0.03
实施例 152	0.3	实施例 174	0.1
实施例 153	0.3	实施例 175	0.03
实施例 154	0.3	实施例 176	0.1
实施例 155	0.3	实施例 177	0.01
实施例 156	0.3	实施例 178	0.1
实施例 157	0.3	实施例 179	0.3
实施例 158	0.1	实施例 180	1
实施例 159	1.0	实施例 181	1
实施例 160	0.1	实施例 182	0.3
实施例 161	0.03	实施例 183	*
实施例 162	0.1	实施例 184	0.003
实施例 163	0.1	实施例 185	0.1
实施例 164	0.03	实施例 186	0.003
实施例 165	0.1	实施例 187	0.1

*：由于细胞毒性而未测定

表 2（续）

化合物	Na+H+交换抑制 MEC (μM)	化合物	Na+H+交换抑制 MEC (μM)
实施例 188	0.03	实施例 199	0.01
实施例 189	0.01	实施例 200	0.01
实施例 190	0.01	实施例 201	0.01
实施例 191	0.01	实施例 202	0.003
实施例 192	0.01	实施例 203	0.001
实施例 193	0.003	实施例 204	0.003
实施例 194	0.1	实施例 205	0.003
实施例 195	0.01	实施例 206	0.03
实施例 196	0.001	实施例 207 二甲基氨氯吡咪	0.01
实施例 197	0.003	5－环己基氨氯吡咪	3.0
实施例 198	0.001		0.3

*：由于细胞毒性而未测定

实验3

体内局部缺血和再输血诱发的心律不齐的抑制作用，

方法：

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

结果：

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

表3. 再输血诱发心律不齐的抑制作用

化合物	剂量 (mg/Kg)	心室性心博过速发病率 (%)	心室纤维颤动发病率 (%)	死亡率 (%)
实施例1	0.3	50	0	0
	0.1	70	10	10
EIPA*	1	43	0	0
	0.3	100	56	44
对照**	-	100	95	76

* EIPA： 5－N－乙基－N－异丙基氨氯吡咪

** 对照： 未治疗

式（ 1 ）的吲哚酰基胍衍生物抑制 Na^+/H^+ 交换活性且用于预防和治疗由增大的 Na^+/H^+ 交换活性引起的疾病，例如，高血压，心律不齐，心绞痛、心肌肥大、糖尿病与局部缺血或心肌局部缺血性再输血损伤有关的器官疾病，与脑缺血有关的疾病，等。