[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480035285.7

[51] Int. Cl.
C07D 209/30 (2006.01)
C07D 209/36 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 12 月 27 日

[11] 公开号 CN 1886372A

[22] 申请日 2004.11.25
[21] 申请号 200480035285.7
[30] 优先权
[32] 2003.12.3 [33] US [31] 60/526,649
[86] 国际申请 PCT/GB2004/004985 2004.11.25
[87] 国际公布 WO2005/054193 英 2005.6.16
[85] 进入国家阶段日期 2006.5.29
[71] 申请人 默克公司
地址 美国新泽西州
共同申请人 默沙东有限公司
[72] 发明人 D·贝赫尔 M·贝塔蒂
I·楚尔彻尔 B·蒙佐
P·普拉西特 A·库杜斯
N·S·斯托克 J·D·J·赖利

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 马崇德 李连涛

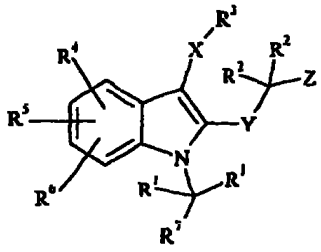
权利要求书 4 页 说明书 20 页

[54] 发明名称

用于治疗阿尔茨海默病及相关病症的 1 - 烷基 - 3 - 硫 - 取代的吲哚 - 2 - 链烷酸

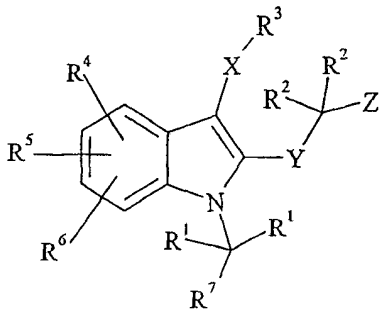
[57] 摘要

式(I)化合物：调节 γ - 分泌酶的活性，进而发现了在治疗或预防阿尔茨海默病和相关病症中的用途。



(I)

1、式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或预防与 Aβ 在脑中的沉积有关的疾病，



(I)

其中每个 R^1 独立地为 H、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

每个 R^2 独立地为 H 或 C_{1-6} 烷基，或者两个 R^2 基团在一起形成 C_{3-6} 环烷基；

R^3 代表至多达 10 个碳原子的烃基，其任选含有至多达 2 个选自卤素、CN、CF_3、OCF_3、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、CO_2H、C_{1-4} 烷氧基羰基、C_{1-4} 烷基羰基和 C_{1-4} 烷基羰基氧基的取代基；或者 R^3 代表任选为苯并-稠合的 5 或 6 个环原子的杂芳基，其任选含有至多达 2 个选自 C_{1-4} 烷基、卤素、CN、CF_3、OCF_3、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、CO_2H、C_{1-4} 烷氧基羰基、C_{1-4} 烷基羰基和 C_{1-4} 烷基羰基氧基的取代基；

R^4、R^5 和 R^6 独立地代表 H、卤素、CN、CF_3、OCF_3、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、CO_2H、C_{1-4} 烷氧基羰基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷基羰基氧基或至多达 7 个碳原子的、任选含有选自卤素、CN、CF_3、OCF_3、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、CO_2H、C_{1-4} 烷氧基羰基、C_{1-4} 烷基羰基和 C_{1-4} 烷基羰基氧基的取代基的烃；

R^7 代表至多达 10 个碳原子的烃基，其任选含有至多达 2 个选自卤素、CN、CF_3、OCF_3、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、CO_2H、C_{1-4} 烷氧基羰基、C_{1-4} 烷基羰基和 C_{1-4} 烷基羰基氧基的取代基；

X 代表 O 或 S；

Y 代表键、CH_2、CH_2CH_2、$CH_2CH_2CH_2$ 或 CH_2CH_2O；和

Z 代表 CO_2H 或四唑-5-基。

2、根据权利要求 1 的用途，其中所述疾病选自阿尔茨海默病、大脑淀粉样血管病、HCHWA-D、多-梗塞痴呆、拳击员痴呆和特瓦综合症。

3、如权利要求 1 中所定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗、预防或延迟与阿尔茨海默病、大脑淀粉样血管病、HCHWA-D、多-梗塞痴呆、拳击员痴呆或特瓦综合症有关的痴呆的发病。

4、如权利要求 1 中所定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备延迟、阻止或预防 Aβ 在脑中的聚集的药物中的用途。

5、根据前述任意一项权利要求的用途，其中所述药物用于给药于患有中度认知障碍或与年龄有关的认知衰退的病人。

6、根据前述任意一项权利要求的用途，其中 X 为 S。

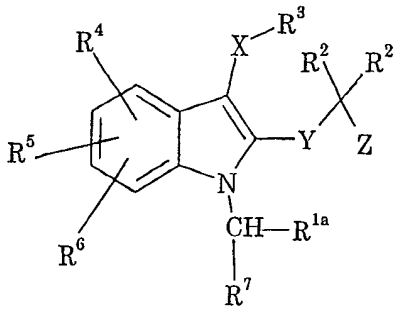
7、根据前述任意一项权利要求的用途，其中 Y 为 CH_2。

8、根据前述任意一项权利要求的用途，其中 Z 为 CO_2H。

9、根据前述任意一项权利要求的用途，其中式 I 中的 R^3 选自烷基、环烷基、烷基-取代的苯基和氯-取代的苯基。

10、根据前述任意一项权利要求的用途，其中式 I 中的 R^7 选自至多达 6 个碳原子的烷基、环烷基或链烯基，或者任选取代的苯基。

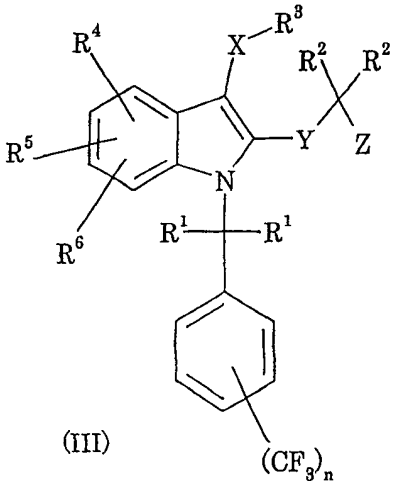
11、式 II 化合物或其药学上可接受的盐的如权利要求 1 中所述的用途:



(II)

其中 R^{1a} 代表 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，且 R^2-R^7、X、Y 和 Z 与如权利要求 1 中的定义。

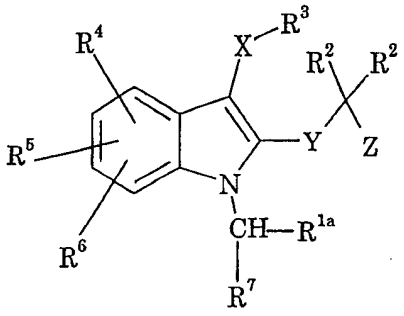
12、式 III 化合物或其药学上可接受的盐的如权利要求 1 中所述的用途:



(III)

其中 n 为 1 或 2，且 R^1-R^6、X、Y 和 Z 如权利要求 1 中的定义。

13、式 II 化合物

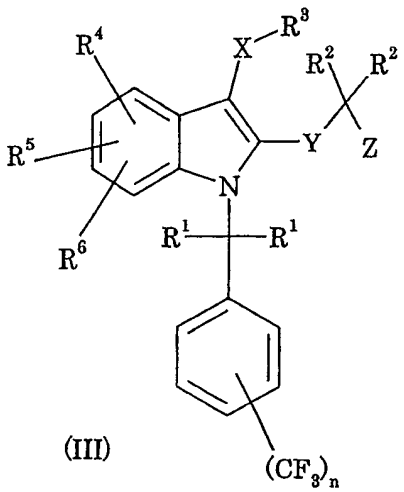


(II)

其中 R^{1a} 代表 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，且 R^2-R^7、X、Y 和 Z 与如权利要求 1 中的定义;

或其药学上可接受的盐。

14、式 III 化合物:



(III)

其中 n 为 1 或 2，且 R^1－R^6、X、Y 和 Z 如权利要求 1 中的定义；
或其药学上可接受的盐。

15、一种药物组合物，其在药学上可接受的载体中包含式 II 或式 III 化合物或其药学上可接受的盐。

用于治疗阿尔茨海默病及相关病症的 1-烷基-3-硫-取代的吲哚-2-链烷酸

本发明涉及在对人体的治疗中所用的方法和物质的使用。尤其，其提供了治疗与 β-淀粉样肽在脑中的沉积相关的疾病例如阿尔茨海默病的方法，或者预防或延迟与这种疾病相关的痴呆的发病的方法。

阿尔茨海默病（AD）是痴呆的最普遍形式。精神紊乱的诊断和统计手册（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders），第 4 版，American Psychiatric Association（DSM-IV）出版，中描述了对其的诊断。其为神经变性紊乱，临床特征在于记忆和一般认知功能的渐进性丧失，而病理特征在于细胞外蛋白质斑块沉积在患者的皮层和相关的脑区域内。这些斑块主要包括 β-淀粉样肽的纤维状聚集体（Aβ）。Aβ 是由淀粉样前体蛋白质（APP）经由独立的、涉及到酶 β-分泌酶和 γ-分泌酶的胞内溶解蛋白作用而形成的。由 γ-分泌酶介导的蛋白水解位置的变化会产生各种链长的 Aβ，例如 Aβ(1-38)、Aβ(1-40)和 Aβ(1-42)。在脑中还发现了 N-端截断，例如 Aβ(4-42)，可能是由 β-分泌酶介导的蛋白水解位置的变化导致的。为了方便起见，本文中所用的表达方式例如“Aβ(1-40)”和“Aβ(1-42)”包括这种 N-端截断变体。在分泌物进入到胞外介质中后，Aβ 形成最初-可溶的聚集体，人们普遍认为该聚集体是 AD 中的主要神经毒剂（参见 Gong 等，PNAS，100 (2003)，10417-22），并且其最终产生不可溶的沉积物和密集的神经炎斑块，其是 AD 的病理特征。

其它与 Aβ 在脑中的沉积有关的痴呆病症包括大脑淀粉样血管病、遗传性淀粉样变性脑出血、Dutch-型（HCHWA-D）、多-梗塞痴呆、拳击员痴呆和特瓦综合症。

人们已经提出了各种对斑块-形成过程的干预方法以作为 AD 的治疗法（参见例如，Hardy 和 Selkoe，Science，297 (2002)，353-6）。已提出的一种该治疗方法是例如通过抑制 β-或 γ-分泌酶来中断或削弱 Aβ 的产生。还报导了抑制糖原合成酶激酶-3（GSK-3）、尤其是抑制 GSK-3α 则可以中断 Aβ 的产生（参见 Phiel 等，Nature，423 (2003)，435-9）。

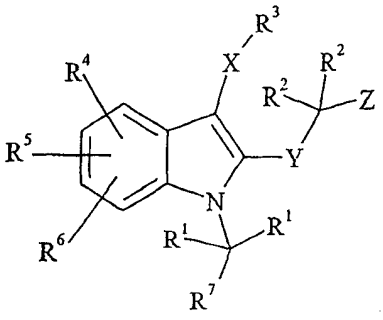
其它已提出的治疗方法包括给药能中断Aβ聚集的化合物，和给药选择性结合于Aβ上的抗体。

已提出的另一个治疗方法是调节γ-分泌酶的作用从而选择性削弱Aβ(1-42)的产生。这样导致Aβ的较短链同种型优先分泌，人们认为这种情况具有降低的自-聚集和斑块形成倾向，因此更易于从脑中清除和/或神经毒性更小。显示这种作用的化合物包括某种非-甾族的抗炎药物（NSAIDs）及其类似物（参见WO 01/78721和US 2002/0128319以及Weggen等，Nature，414 (2001) 212-16；Morihara等，J. Neurochem.，83 (2002)，1009-12；和Takahashi等，J. Biol. Chem.，278 (2003)，18644-70）。还报导了调节PPARα和/或PPARδ活性的某些化合物具有降低Aβ(1-42)的效果（WO 02/100836）。已报导能够释放一氧化氮的NSAID衍生物在动物模型中显示出改进的抗-神经炎作用和/或能减少脑内的Aβ沉积（WO 02/092072；Jantzen等，J. Neuroscience，22 (2002)，226-54）。US 2002/0015941中教导了增强电容性钙进入活性的试剂能够降低Aβ(1-42)。

US 5,081,138中公开了一种作为白细胞三烯生物合成抑制剂的主要类型的1-苄基-3-硫-取代的吲哚-2-链烷酸，其可用于治疗哮喘、过敏、发炎、腹泻、高血压、绞痛、血小板凝聚、大脑性痉挛、早产儿、自发性流产、痛经和偏头痛。其中未公开或暗示其对分泌酶Aβ有任何作用，或者在治疗或预防AD或其它与Aβ在脑中的沉积有关的病症中有任何用途。

现已发现某些1-烷基-3-硫-取代的吲哚-2-链烷酸具有希望的、选择性抑制Aβ(1-42)的产生的性质。

根据本发明，提供了一种治疗或预防与Aβ在脑中的沉积有关的疾病的方法，其包括向需要该治疗的病人给药治疗有效量的式I化合物



(I)

其中每个 R^1 独立地为 H、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

每个 R^2 独立地为 H 或 C_{1-6} 烷基，或者两个 R^2 基团在一起形成 C_{3-6} 环烷基；

R^3 代表至多达 10 个碳原子的烃基，其任选含有至多达 2 个选自卤素、CN、CF_3、OCF_3、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、CO_2H、C_{1-4} 烷氧基羰基、C_{1-4} 烷基羰基和 C_{1-4} 烷基羰基氧基的取代基；或者 R^3 代表任选为苯并-稠合的 5 或 6 个环原子的杂芳基，其任选含有至多达 2 个选自 C_{1-4} 烷基、卤素、CN、CF_3、OCF_3、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、CO_2H、C_{1-4} 烷氧基羰基、C_{1-4} 烷基羰基和 C_{1-4} 烷基羰基氧基的取代基；

R^4、R^5 和 R^6 独立地代表 H、卤素、CN、CF_3、OCF_3、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、CO_2H、C_{1-4} 烷氧基羰基、C_{1-4} 烷基羰基、C_{1-4} 烷基羰基氧基或至多达 7 个碳原子的、任选含有选自卤素、CN、CF_3、OCF_3、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、CO_2H、C_{1-4} 烷氧基羰基、C_{1-4} 烷基羰基和 C_{1-4} 烷基羰基氧基的取代基的烃；

R^7 代表至多达 10 个碳原子的烃基，其任选含有至多达 2 个选自卤素、CN、CF_3、OCF_3、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、CO_2H、C_{1-4} 烷氧基羰基、C_{1-4} 烷基羰基和 C_{1-4} 烷基羰基氧基的取代基；

X 代表 O 或 S；

Y 代表键、CH_2、CH_2CH_2、$CH_2CH_2CH_2$ 或 CH_2CH_2O；和

Z 代表 CO_2H 或四唑-5-基；

或其药学上可接受的盐。

与 Aβ 在脑中的沉积有关的疾病通常为阿尔茨海默病（AD）、大脑淀粉样血管病、HCHWA-D、多-梗塞痴呆、拳击员痴呆和特瓦综合症，尤其是 AD。

第二个方面，本发明提供一种治疗、预防或延迟下述疾病发病的方法：与阿尔茨海默病、大脑淀粉样血管病、HCHWA-D、多-梗塞痴呆、拳击员痴呆或特瓦综合症有关的痴呆，其包括向需要该治疗的病人给药治疗有效量的如上定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

本发明还提供了如上定义的式 I 化合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或预防与 β-淀粉样蛋白在脑中的沉积有关的疾病。

进一步的方面中，本发明提供了如上定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗、预防或延迟

与阿尔茨海默病、大脑淀粉样血管病、HCHWA-D、多-梗塞痴呆、拳击员痴呆或特瓦综合症有关的痴呆的发病。

式 I 化合物调节 γ-分泌酶的作用从而选择性地削弱 Aβ 的同种型（1-42）的产生，并且不会显著降低较短链同种型例如 Aβ(1-40)的产生。这样导致分泌出自-聚集并且形成不溶的沉积物的趋势较小、更易于从脑中清除和/或神经毒性更小的 Aβ。因此，本发明的进一步方面提供了一种延迟、阻止或预防 Aβ 在脑中的聚集的方法，包括向需要治疗的患者给药治疗有效量的如上定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

由于式 I 化合物是调节 γ-分泌酶的活性，而不是对所述活性进行抑制，因此人们相信可以实现上述治疗效果并且减小副作用，例如由于中断其它由 γ-分泌酶控制的信号途径（例如，Notch）所引起的副作用。

在本发明的一个实施方案中，将式 I 化合物给药于患有 AD、大脑淀粉样血管病、HCHWA-D、多-梗塞痴呆、拳击员痴呆或特瓦综合症的病人，尤其是患有 AD 的病人。

在本发明的一个可选实施方案中，将式 I 化合物给药于患有中度认知障碍或与年龄-有关的认知衰退的病人。这种治疗的有利结果是预防或延迟 AD 的发病。与年龄-有关的认知衰退和中度认知障碍（MCI）是存在记忆缺陷但是不存在其它的痴呆诊断标准的病症（Santacruz 和 Swagerty, American Family Physician, 63 (2001), 703-13）。（还参见“The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders”, Geneva: World Health Organisation, 1992, 64-5）。如本文中所用的，“与年龄-有关的认知衰退”意指在至少一个下述方面中有至少六个月的持续衰退：记忆和学习能力；注意力和集中力；思考力；语言和视觉功能以及在标准化神经心理试验例如 MMSE 中有一个以上的标准偏差记分低于正常值。尤其，可能有记忆的渐进性衰退情况。在更严重的 MCI 症状中，记忆障碍的程度超出在病人年龄下所认为的正常范围但却不存在 AD。MCI 和中度 AD 的鉴别诊断在 Petersen 等, Arch. Neurol., 56(1999), 303-8 中进行了描述。Knopman 等, Mayo Clinic Proceedings, 78(2003), 1290-1308 中提供了其它的鉴别诊断信息。在对中年以上患者的研究中，Tuokko 等人(Arch,

Neurol., 60(2003) 577-82)发现在开始时显示 MCI 的患者在 5 年内发展为痴呆的危险高 3-倍。

Grundman 等(J. Mol. Neurosci., 19 (2002), 23-28)报导了 MCI 病人内较低的基线海马体积是随后患有 AD 的预后性指示。同样，Andreasen 等(Acta Neurol. Scand, 107(2003)47-51)报导了总 τ 的高 CSF 水平、磷-τ 的高 CSF 水平和 Aβ42 的降低的 CSF 水平都与由 MCI 发展为 AD 的增大的危险有关。

在该实施方案内，将式 I 化合物有利地给药于患有记忆功能障碍但是未显示痴呆症状的病人。这种记忆功能障碍通常不能归因于全身或脑疾病，例如中风或由垂体功能失调引起的代谢紊乱。这种病人尤其可能是 55 或以上年龄的人群、特别是 60 或以上年龄的人群、优选是 65 或以上年龄的人群。这种病人可能具有其年龄段的正常的生长荷尔蒙分泌类型和增长水平。但是，这种病人可能具有一个或多个发展为阿尔茨海默病的其它危险因素。这种因素包括该疾病的家族史；患该疾病的基因素因；升高的血清胆固醇；和成年-发病的糖尿病。

在本发明的一个特别实施方案中，将式 I 化合物给药于患有与年龄-有关的认知衰退或者 MCI 的病人，其中所述病人还另外具有一个或多个发展为 AD 的危险因素，所述因素选自：该疾病的家族史；患该疾病的基因素因；升高的血清胆固醇；成年-发病的糖尿病；升高的基线海马体积；总 τ 的升高的 CSF 水平；磷-τ 的升高的 CSF 水平；和 Aβ(1-42)的降低的 CSF 水平。

基因素因（尤其是对于早期发病的 AD）可以由一个或多个大量基因内的基因点突变而引起，所述基因包括 APP、早老素-1 和早老素-2 基因。而且，与阿朴脂蛋白 E 基因的 ε4 同种型纯合的患者发展为 AD 的危险更大。

在根据本发明进行一段时间治疗之前、过程中和/或之后，有利地以规律性时间间隔对病人的认知衰退或缺损程度进行评估，从而可以检测到其中的变化，例如认知衰退的减慢或停止。用于此目的的各种神经心理试验为本领域已知的，例如微-精神状态试验（MMSE），针对年龄和教育程度对标准进行调节（Folstein 等, J. Psych. Res., 12(1975), 196-198, Anthony 等, Psychological Med., 12(1982), 397-408; Cockrell 等, Psychopharmacology, 24(1988), 689-692;

Crum等，J. Am. Med. Assoc'n. 18(1993)，2386-2391）。MMSE是一种对成年人进行的简便、定量的认知状态测试。且可用于筛查认知衰退或障碍、用于及时地在给定点上估计认知衰退或障碍的严重程度、用于随时跟踪个体内的认知变化过程，和用于记录个体对于治疗的反应。另一个适当的试验是阿尔茨海默病评价等级（ADAS），尤其是其认知元素(ADAS-cog)的评价(参见Rosen等，Am. J. Psychiatry, 141 (1984)，1356-64）。

当式 I 或其取代基中的某变量出现一次以上时，该变量的单次出现之间彼此独立，除非另外说明。

如本文中所用的，表达方式“烃基”指仅由碳和氢原子组成的基团。这种基团可以包括直链、支链或环状结构，单独或者以任何组合方式与指定的最大碳原子数保持一致，并且可以为饱和或不饱和的，当指定的最大碳原子数允许时还包括芳基，除非另外说明。

如本文中所用的，表达方式“C_{1-x}烷基”，其中 x 为大于 1 的整数，指其中的组成碳原子为 1－x 的直链和支链烷基。特定的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。衍生的表达方式例如“C_{2-6}链烯基”、“羟基C_{1-6}烷基”、“杂芳基C_{1-6}烷基”和“C_{1-6}烷氧基”以类似的方式解释。最适当地，该基团中的碳原子数不大于 6。

如本文中所用的，术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘，其中优选氟和氯。

如本文中所用的，术语“杂芳基”指其中的一个或多个环原子不为碳的芳环。优选，所述的一个或多个环原子选自 N、O 和 S。

为了用在药物中，式 I 化合物可以为药学上可接受的盐的形式。但是，其它盐可以用在式 I 化合物或者其药学上可接受的盐的制备中。本发明化合物的适当的药学上可接受的盐包括酸加合盐，其例如可通过将根据本发明的化合物的溶液与药学上可接受的酸的溶液进行混合而形成，其中药学上可接受的酸例如为盐酸、硫酸、甲磺酸、苯磺酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、草酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。可选地，对于本发明的化合物带有酸部分的情况，药学上可接受的盐可以通过用适当的碱中和所述酸部分而形成。如此形成的药学上可接受的盐例如包括碱金属盐，例如钠或钾盐；铵盐；碱土金属盐，例如钙或镁盐；和与适当的有机碱形成的盐，例如氨盐（包

括吡啶 盐）和季铵盐。

当根据本发明的化合物具有至少一个不对称中心时，则其可以作为对映异构体存在。当根据本发明的化合物含有两个或多个不对称中心时，其还可以作为非对映异构体存在。应该理解，所有的这种异构体及其任意比例的混合物都包括在本发明的范围内。

在式 I 中，X 代表 O 或 S。在优选的实施方案中，X 代表 S。

Y 代表键、CH_2、CH_2CH_2、$CH_2CH_2CH_2$ 或 CH_2CH_2O。通常，Y 代表键、CH_2 或 CH_2CH_2O，优选代表 CH_2。

Z 代表 CO_2H 或四唑-5-基。优选，Z 代表 CO_2H。

在式 I 中，每个 R^1 独立地为 H、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。例子包括 H、甲基、乙基、丙基和环丙基。优选至少一个 R^1 为 H。在一个优选实施方案中，两个 R^1 基团都为 H。在另一个优选实施方案中，一个 R^1 为 H，另一个为甲基、乙基或丙基，优选为甲基。

每个 R^2 独立地为 H 或 C_{1-6} 烷基（例如甲基或乙基），或者两个 R^2 基团在一起形成 3－6 元环烷烃（例如环戊烷或环己烷）。优选至少一个 R^2 不为 H，并且最优选 R^2 都不为 H。在优选的实施方案中，两个 R^2 都为甲基。

R^3 代表至多达 10 个碳原子的烃基，其任选按照前面定义的方式被取代，或者任选苯并-稠合的、任选按照前面定义的方式被取代的 5－6 个原子的杂芳基。典型的烃基包括烷基（特别是支链烷基，例如叔丁基）、环烷基（例如环己基）、苯基、苯基-取代的烷基（例如苄基）和烷基-取代的苯基（例如甲苯基或二甲苯基）。优选的取代基（存在的情况下）包括卤素、特别是 Cl。典型的杂芳基环包括吡啶、喹啉、异喹啉、噻唑和苯并噻唑，其上的优选取代基（存在的情况下）包括卤素、特别是 Cl。

在优选的实施方案中，R^3 选自烷基、环烷基、烷基-取代的苯基和氯-取代的苯基。

R^3 代表的基团的具体例子包括叔丁基、环己基、苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、4-氯苯基、3,4-二氯苯基和 5-氯苯并噻唑-2-基。

R^4、R^5 和 R^6 最好选自 H、卤素、CN、CF_3、OCF_3、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-6} 烷基和任选-取代的苯基。优选， R^4、R^5 和 R^6 中至少一个基团不为 H。

当 R^4、R^5和 R^6中的两个或更多个基团不为 H 时，其非常适宜选自 C_{1-6}烷基和卤素。R^4、R^5和 R^6可以占据任意可用的芳环位置，但是在一个优选实施方案中，R^4、R^5和 R^6中的两个基团为 H 并且第三个连接在 5-位上。R^4、R^5和 R^6代表的基团的具体例子包括 H、甲基、异丙基、Cl、Br、F、CF_3、OCF_3和苯基。

R^7代表的烃基例如包括烷基（例如，至多达 6 个碳原子的烷基，如甲基、乙基、丙基或丁基），其任选按照前述方式被取代；链烯基（例如，至多达 6 个碳原子的链烯基，如乙烯基或烯丙基）、环烷基（例如，至多达 6 个碳原子的环烷基，如环己基），和任选取代的苯基。R^7代表的苯基优选含有至少一个取代基，并且优选不多于两个取代基。如果存在两个以上的取代基，则至少一个必须为 C_{1-4}烷基。当存在单一的取代基时，其优选（但非必须）在 4-位上。优选的取代基的例子包括 C_{1-4}烷基（例如，甲基、乙基、丙基和丁基、特别是叔丁基）；卤素（特别是 Cl 和 F）；CN；CF_3；OCF_3；CO_2H和 C_{1-4}烷硫基（特别是甲硫基）。R^7代表的基团的具体例子包括甲基、甲氧基甲基、乙烯基、环己基、苯基、4-氯苯基、4-三氟甲基苯基、4-氟苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二氟苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-叔丁基苯基、3,5-双(三氟甲基)苯基、4-甲硫基苯基、4-氰基苯基、3-三氟甲基苯基和3-羧基苯基。

适用于本发明的具体例子包括如下的式 I 化合物，其中 X 为 S，Y 为 CH_2，Z 为 CO_2H，一个 R^1基团为 H，两个 R^2基团都为甲基（除非另外指出），并且其余变量如下表中所示：

表 1

R^1	R^3	R^4，R^5，R^6	$R7^1$
甲基	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	4-氯苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	4-CF_3-苯基
甲基	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	甲基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	4-CF_3-苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	4-CF_3-苯基
甲基	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	4-CF_3-苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-F	4-CF_3-苯基

H	3,4-二甲基苯基	5-异丙基	2,4-二氟苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-Br	4-CF_3-苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-Br	4-氯苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-Cl	4-CF_3-苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	2,4-二氟苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-OCF_3	4-CF_3-苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	2,4-二-CF_3-苯基
H	3,5-二甲基苯基	5-异丙基	4-氯苯基
Et	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	4-CF_3-苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-Cl	4-氯苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	环己基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	4-CF_3O-苯基
H	3,4-二甲基苯基	5-异丙基	4-CF_3-苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-CF_3	4-CF_3-苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	2,4-二氟苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-CF_3O	2,4-二氟苯基
H	2,4-二甲基苯基	5-异丙基	4-CF_3-苯基
H	2,6-二甲基苯基	5-异丙基	4-氯苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-叔丁基	4-CF_3-苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-F	4-氯苯基
环丙基	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	4-CF_3-苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	4-叔丁基-苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	3,5-二-CF_3-苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	4-氯苯基
H	2,5-二甲基苯基	6,7-二甲基	4-CF_3-苯基
H	2,4-二甲基苯基	5-异丙基	4-氯苯基
H	环己基	5-异丙基	4-氯苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	4-甲硫基-苯基
H	2,5-二甲基苯基	6,7-二甲基	4-氯苯基
H	2,5-二氯苯基	5-异丙基	2,4-二氟苯基

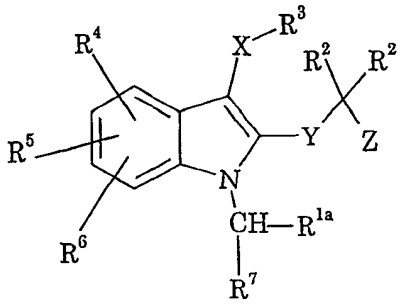
H	2,5-二氯苯基	5-异丙基	4-CF_3-苯基
H	2,5-二甲基苯基	5,7-二甲基	4-氯苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-CF_3O	4-氟苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	乙烯基
H	2,5-二甲基苯基	5-Cl	4-氰基苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-CF_3O	3-氯苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	$MeOCH_2$
H	2,5-二甲基苯基	5-CF_3O	4-氯苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	3-CF_3-苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-F	4-氰基苯基
H	3,4-二氯苯基	5-异丙基	4-CF_3-苯基
H*	叔丁基	5-异丙基	4-氯苯基
H	4-氯苯基	5-异丙基	4-氯苯基
H	3,4-二甲基苯基	5-异丙基	4-氯苯基
H	3,4-二氯苯基	5-异丙基	4-氯苯基
H	叔丁基	5-苯基	4-氯苯基
H	2,5-二甲基苯基	5-异丙基	3-HOOC-苯基
H	叔丁基	5-异丙基	4-氯苯基
H	5-氯苯并噻唑-2-基	5-异丙基	4-氯苯基

*两个 R^2 基团在一起形成环戊基环。

适用于本发明的其它具体化合物包括下述式 I 化合物，其中每个 R^1 为 H，R^4 为 5-异丙基，R^5 和 R^6 为 H，R^7 为 4-氯苯基，并且其余变量如表 2 所示：

R^2/R^2	R^3	X	Y	Z
H，H	叔丁基	S	键	四唑-5-基
H，H	叔丁基	S	CH_2CH_2O	CO_2H
H，甲基	叔丁基	S	CH_2CH_2O	CO_2H
甲基，甲基	仲丁基	O	CH_2	CO_2H

式 I 化合物的第一个子集由式 II 定义：

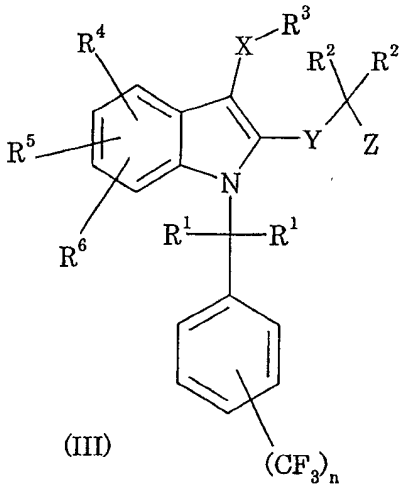


(II)

其中 R^{1a} 代表 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，且 R^2-R^7、X、Y 和 Z 与之前具有相同定义和优选特性。

相信式 II 化合物及其药学上可接受的盐是新的，因此构成了本发明的进一步的方面。优选，X 为 S，Y 为 CH_2 且 Z 为 CO_2H。

式 I 化合物的第二个子集由式 III 定义:



(III)

其中 n 为 1 或 2，且 R^1-R^6、X、Y 和 Z 与之前具有相同定义和优选特性。

相信式 III 化合物及其药学上可接受的盐是新的，因此构成了本发明的进一步的方面。在优选实施方案中，n 为 1 且 CF_3 基团在 4-位上。典型地，X 为 S，Y 为 CH_2 且 Z 为 CO_2H。

本发明还提供了一种药物组合物，其在药学上可接受的载体中包含根据式 II 或式 III 或其药学上可接受的盐的化合物。

US 5,081,138 中描述了式 I 化合物(其中 R^7 为任选-取代的苯基)的合成，其全部内容结合入本文作为参考。类似的方法可以用于制备其中 R^7 具有可选含义的相应化合物。

由于式 I、II 和 III 化合物可以具有一个或多个不对称中心，因此其可以存在对映异构体形式。如果希望，可以采用常规方法分离出纯净形式的单个对映异构体。例如，通过制备性手性 HPLC，或者用光学纯的胺处理以形成非对映体盐对，再用分级结晶分离（从中光学纯的酸可以再生）可以将外消旋混合物拆分为其组分对映体。类似地，外消旋酸可以与光学纯的醇或胺反应形成非对映酯或酰胺对，其通过色谱或分级结晶可以被分离出来，再水解得到对映-纯的酸。这些拆分方法在式 I、II 和 III 化合物的合成前体中可以同等良好地使用，所得的光学-纯中间体用于制备光学-纯形式的式 I、II 和 III 化合物。

式 I、II 和 III 化合物通常以包含一种或多种式 I、II 和 III 化合物和药学上可接受的载体的药物组合物形式使用。优选这些组合物为单元剂量形式，例如片剂、丸、胶囊、粉末、颗粒、无菌肠道外用溶液或悬浮液、计量气溶胶或液体喷剂、液滴、安瓿剂、皮肤贴剂、自动-注射装置或栓剂；用以口服、肠道外、鼻内、舌下或直肠给药，或者通过吸入或吹入给药。通常将主要活性成分与药物载体混合起来，所述载体例如为常用的制片成分，例如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁和磷酸二钙，或树胶、分散剂、悬浮剂或表面活性剂如山梨糖醇酐单油酸酯和聚乙二醇，以及其它药物稀释剂，例如水，用以形成含有本发明化合物或其药学上可接受的盐的均匀的预制剂组合物。当提及这些预制剂组合物为均匀状态时，其意指活性成分被均匀分散在组合物中从而可以容易地将所述组合物细分为等效的单元剂量形式，例如片剂、丸和胶囊。然后将该预制剂组合物细分为上述类型的单元剂型，其含有 0.1－约 500mg 的本发明的活性成分。典型的单元剂型含有 1－100mg，例如 1、2、5、10、25、50 或 100mg 活性成分。可以对片剂或丸剂组合物进行涂覆或混合以提供具有延长作用时间的有利性的剂型。例如，片剂或丸剂可以包含内部药剂和外部药剂组分，后者为封装前者的形式。两种组分可以被肠衣层分离，肠衣层用来抵抗在胃中的分解并使内部组分完整地进入十二指肠中或者延迟内部组分的释放。各种材料都可以用作这种肠衣层

或涂层，这种材料包括多种聚合酸和聚合酸与诸如虫胶、十六醇和醋酸纤维素的材料的混合物。

在某些液体形式中的、可用于本发明中的组合物可以结合起来口服或注射给药，这种液体形式包括水溶液、液体-或凝胶-填充的胶囊、适当调味的糖浆、水性或油性悬浮液和含有食用油例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的调味乳化液，以及酏剂和类似地药物载体。用于含水悬浮液的适当的分散或悬浮剂包括合成和天然树胶，例如黄蓍胶、阿拉伯胶、藻朊酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚(乙二醇)、聚(乙烯基吡咯烷酮)或白明胶。

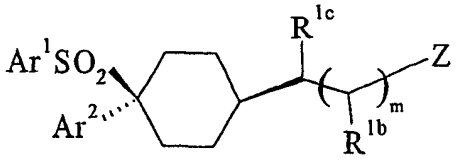
为了治疗或预防阿尔茨海默病，适当的剂量水平是每天约 0.01－250mg/kg，优选每天约 0.01－100mg/kg，更优选每天约 0.05－50mg 活性化合物/kg 体重。可以按照每天 1－4 次的服用方法给药化合物。但在一些情况下可以使用超出这些限制的剂量。

式 I 化合物任选与一种或多种已知用于治疗或预防 AD 或其症状的附加化合物结合给药。因而这种附加化合物包括认知-增强药物，例如乙酰胆碱脂酶抑制剂（例如，多奈哌齐和加兰他敏）、NMDA 拮抗剂（例如，美金刚）或 PDE4 抑制剂（例如，Ariflo™和 WO 03/018579、WO 01/46151、WO 02/074726 和 WO 02/098878 中公开的化合物类）。这种附加化合物还包括降胆固醇药物，例如他汀，例如辛伐他汀。这种附加化合物同样包括已知可改变 Aβ 在脑中的产生或作用的化合物(“淀粉样改性剂”），例如抑制 Aβ 分泌的化合物（包括 γ-分泌酶抑制剂、β-分泌酶抑制剂和 GSK-3α 抑制剂），抑制 Aβ 聚集的化合物和与 Aβ 选择性结合的抗体。

在本发明的该实施方案中，淀粉样改性剂可以为抑制 Aβ 的分泌的化合物，例如 γ-分泌酶抑制剂（例如 WO 01/53255、WO 01/66564、WO 01/70677、WO 01/90084、WO 01/77144、WO 02/30912、WO 02/36555、WO 02/081435、WO 02/081433、WO 03/018543、WO 03/013506、WO 03/013527 和 WO 03/014075 中公开的那些物质），或者 β-分泌酶抑制剂（例如 WO 03/037325、WO 03/030886、WO 03/006013、WO 03/006021、WO 03/006423、WO 03/006453、WO 02/002122、WO 01/70672、WO 02/02505、WO 02/02506、WO 02/02512、WO 02/02520、WO 02/098849 和 WO 02/100820 中公开的那些物质），或者抑制 Aβ

的形成或释放的任何其它化合物，包括 WO 98/28268、WO 02/47671、WO 99/67221、WO 01/34639、WO 01/34571、WO 00/07995、WO 00/38618、WO 01/92235、WO 01/77086、WO 01/74784、WO 01/74796、WO 01/74783、WO 01/60826、WO 01/19797、WO 01/27108、WO 01/27091、WO 00/50391、WO 02/057252、US 2002/0025995 和 US 2002/0022621 中公开的那些，还包括 GSK-3 抑制剂，尤其是 GSK-3α 抑制剂，例如锂，如 Phiel 等，Nature，423(2003)，435-9 中所公开。

在该实施方案内，淀粉样调节剂有利地是 γ-分泌酶抑制剂，其优选例子包括式 XI 化合物：

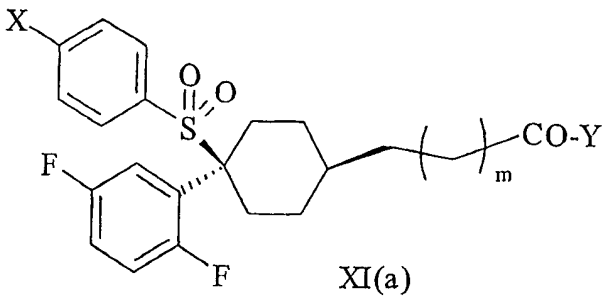


XI

其中 m、Z、R^{1b}，R^{1c}，Ar^1和 Ar^2如 WO 03/018543 中的定义；

或其药学上可接受的盐。

这种化合物可以按照 WO 03/018543 中的描述制备。优选的例子包括式 XIa 所定义的那些物质：

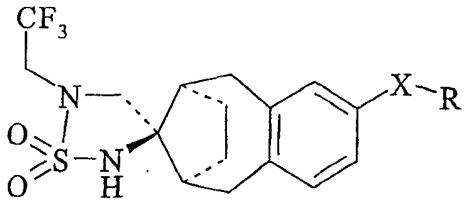


XI(a)

及其药学上可接受的盐，其中 m 为 0 或 1，X 为 Cl 或 CF_3，且 Y 为 OH、OC_{1-6}烷基、NH_2或 NHC_{1-6}烷基。特定的例子包括其中 m 为 1 和 Y 为 OH 的那些物质（或其钠盐），以及其中 m 为 0 且 Y 为 NH_2或 NHC_{1-6}烷基的那些物质。

用在本发明的该实施方案中的 γ-分泌酶抑制剂的另一个优选类型

是式 XII 所定义的那些物质:



XII

其中 X 和 R 如 WO 03/093252 中的定义;
或其药学上可接受的盐。

X 非常适宜为 5-取代的-噻唑-2-基、5-取代的-4-甲基噻唑-2-基、5-取代的-1-甲基吡唑-3-基、1-取代的-咪唑-4-基或 1-取代的-1,2,4-三唑-3-基。优选,R 代表任选-取代的苯基或杂芳基,例如苯基、单卤代苯基、二卤代苯基、三卤代苯基、氰基苯基、甲基苯基、甲氧基苯基、三氟甲基苯基、三氟甲氧基苯基、吡啶基、单卤代吡啶基和三氟甲基吡啶基,其中“卤代”指氟代或氯代。R-X-的特别优选的结构包括 5-(4-氟苯基)-1-甲基吡唑-3-基、5-(4-氯苯基)-1-甲基吡唑-3-基和 1-(4-氟苯基)咪唑-4-基。这种化合物可以按照 WO 03/093252 中公开的方法制备。

γ-分泌酶抑制剂的其它优选类型包括 WO 03/093264、WO 03/093251、WO 03/093253、WO 2004/039370、WO 2004/39800 和 WO 2004/031139 中公开的那些物质。

可选地,淀粉样调节剂可以为抑制 Aβ 聚集的化合物。适当的例子包括螯合剂,例如氯碘羟喹(Gouras 和 Beal, Neuron, 30 (2001), 641-2)和 WO 99/16741 中公开的化合物,尤其是已知为 DP-109 的物质(Kalendarev 等, J. Pharm. Biomed. Anal., 24(2001), 967-75)。适用于本发明的其它 Aβ 聚集抑制剂包括 WO 96/28471、WO98/08868 和 WO 00/052048 中公开的化合物,其包括已知为 Apan™(Praecis)的化合物; WO 00/064420、WO 03/017994、WO99/59571 中公开的化合物和已知为 Alzhemed™(Neurochem)的化合物; WO 00/149281 中公开的化合物和已知为 PTI-777 和 PTI-00703 (ProteoTech)的组合物; WO 96/39834、WO01/83425、WO01/ 55093、

WO 00/76988、WO 00/76987、WO 00/76969、WO 00/76489、WO 97/26919、WO 97/16194 和 WO 97/16191 中公开的化合物。

可选地，淀粉样调节剂可以为与 Aβ 选择性结合的抗体。所述抗体可以为多细胞系或单细胞系，但是优选为单细胞系，并且优选为人类或人化的。优选，所述抗体能够从生物流体中多价螯合可溶的 Aβ，如 WO03/016466、WO 03/016467、WO 03/015691 和 WO 01/62801 中的描述。适当的抗体包括人化的抗体 266（在 WO 01/62801 中有描述）和 WO 03/016466 中描述的其改性变型。

如本文中所用的，表达方式“结合”要求将治疗有效量的式 I 化合物和附加化合物都给药于患者，但是对于实现共同给药的方式没有限制。因此，两种物质可以结合在单一剂型中同时给药于患者，或者可以以分离的剂型提供同时或依次给药于患者。依次给药可以时间接近或者时间间隔大，例如，早晨给药一种物质而晚上给药另一种。分离的物质可以以同样的频率或不同的频率给药，例如一种物质每天一次而另一种每天两次或更多次。分离的物质可以通过同样途径或者不同途径给药，例如一种物质口服而另一种肠道外给药，虽然在可能的情况下优选两种物质都口服给药。当附加化合物为抗体时，其通常经肠道外给药并且与式 I 化合物分离。

在进一步的方面中，本发明提供一种药物组合物，其在药学可接受的载体中包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐和式 XI(a)化合物或其药学上可接受的盐。优选，药物组合物为适于口服给药的单元剂型，例如片剂或胶囊。

实施例

使用下列试验确定式 I 化合物选择性抑制 Aβ(1-42)的产生的能力：

细胞-基 γ-分泌酶试验

在置于孔板中之前用丁酸钠（10 mM）诱导过表达直接 γ-分泌酶基质 SPA4CT 的人 SH-SY5Y 成神经细胞瘤细胞 4 小时。按照 35,000 个细胞/孔/100μl 的量将细胞置于放在不含酚红的 MEM/10％FBS，50mM HEPES，1％谷氨酰胺中的 96-孔板中，并且在 37□，5％CO_2 下培养 2 小时。

将试验化合物稀释到 Me_2SO 中以得到 10 个点的用药响应曲线。通常将 10μl 的在 Me_2SO 中的这些稀释化合物进一步稀释到 182μl 稀释缓冲液（不含酚红的 MEM/10％FBS，50mM HEPES，1％谷氨酰胺）中并将 10μl 的每个稀释液加入到放置在 96-孔板中的细胞中（得到 0.5％的最终 Me_2SO 浓度）。使用适当的载体和抑制剂对照来确定试验窗。

在 37℃，5％CO_2 下培养过夜后，将 10μl 和 50μl 介质转移到另外的 Costar 圆底 96-孔板中以分别检测 Aβ(40)和 Aβ(42)肽。将 40μl Origen 缓冲液（PBS，2％BSA，0.2％Tween-20）加入到 Aβ(40)孔中，随后将 25μl 各个抗体预混物加入到孔中：

Aβ(40)预混物：在 Origen 缓冲液中稀释的 1μg/ml ruthenylated G2-10 抗体，4μg/ml 生物素化 4G8 抗体

Aβ(42)预混物：在 Origen 缓冲液中稀释的 5μg/ml ruthenylated G2-11 抗体，4μg/ml 生物素化 4G8 抗体

（生物素化 4G8 抗体由 Signet Pathology Ltd 提供；G2-10 和 G2-11 抗体由 Chemicon 提供）。

4℃下在振荡器上将试验板培养过夜后，按照制造商的用法说明校准 Origen M8 分析仪（Igen Inc.）。将 25μl 抗生物素蛋白链菌素磁性珠（Dynal）预混物（400μg/ml 抗生物素蛋白链菌素珠/ml Origen 缓冲液）加入到试验板中并在振荡器上培养 15 分钟。将 150μl Origen 缓冲液加入到每个孔中并按照制造商的用法说明在 Origen M8 分析仪上读取各板。

除去 Aβ 试验用介质后，通过比色细胞增殖试验（CellTiter 96™ AQ 试验，Promega），按照制造商的用法说明通过将 MTS（Owen 的试剂）生物还原为甲 ，在相应的细胞内测定细胞成活力。简言之，在返回到培养箱之前将 5μl 10×MTS/PES 加入到剩余的 50μl 介质中。~4 小时后在 495nm 读取光学密度。

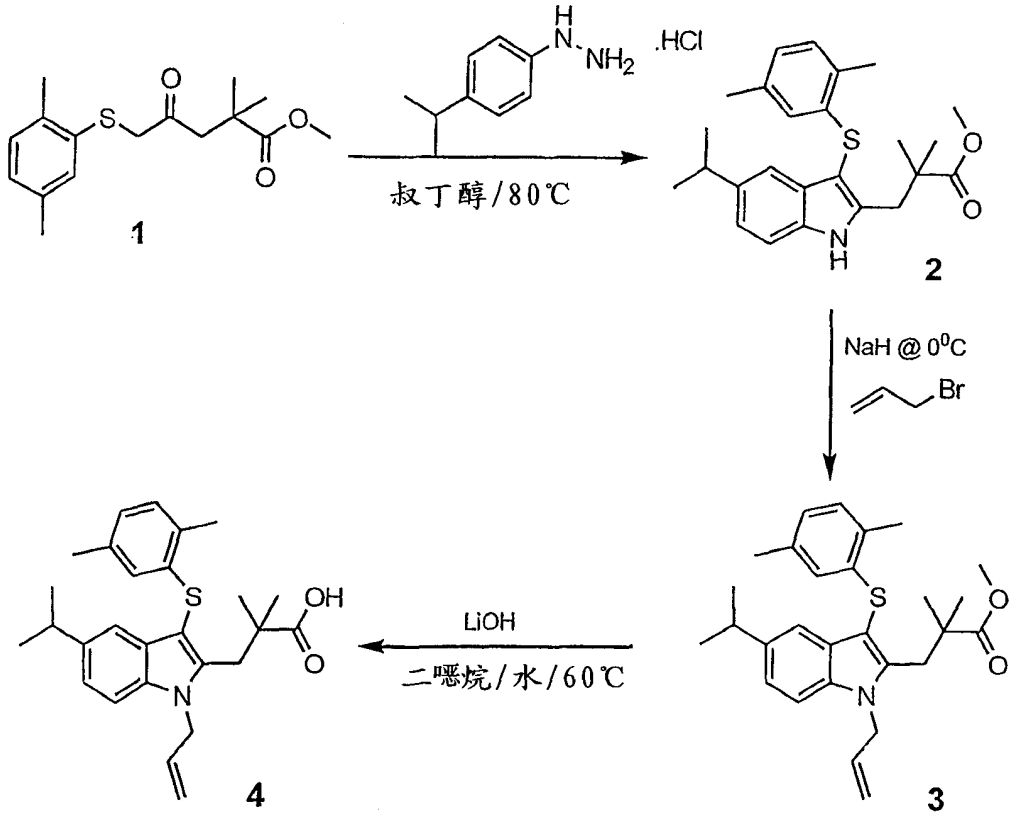
使用适当的软件（例如，适合的 Excel ）用曲线回归适合分析法计算 LD_{50} 和 IC_{50} 值。用相应的 Me_2SO 和抑制剂对照定义总信号和背景。

对上表 1 中列出的化合物全部给出 Aβ(1-42) 抑制的 IC_{50} 值，该值至少比 Aβ(1-40) 抑制的相应 IC_{50} 值低 2 倍，通常至少低 5 倍，而且在优选情况下至少低 50 倍。

所有化合物均按照 US 5,081,138 中公开的方法制备；下面提供了

代表性实施例:

方案 1



3-{3-[(2,5-二甲基苯基)硫]-5-异丙基-1H-吲哚-2-基}-2,2-二甲基丙酸甲酯(2)

将 5-[(2,5-二甲基苯基)硫]-2,2-二甲基-4-氧代戊酸甲酯(1)(8.0g, 27.2mmol)[使用 US 5081138 中的方法由 5-溴-2,2-二甲基-4-氧代戊酸酯和 2,5-二甲基硫代苯酚制备]和(4-异丙基苯基)肼盐酸盐(5.0g, 26.8mmol)在叔丁醇(50ml)中的混合物回流 3 小时。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。剩余物用醋酸乙酯(100ml)稀释并依次用水(1×100ml)、盐酸(2N, 100ml)和盐水(100ml)洗涤。有机萃取物在 $MgSO_4$ 上干燥,真空浓缩,并通过闪蒸色谱用 2%的醋酸乙酯:己烷洗脱纯化,得到为近于纯白色固体的 3-{3-[(2,5-二甲基苯基)硫]-5-异丙基-1H-吲哚-2-基}-2,2-二甲基丙酸甲酯(2)

（4.1g，37%）。^{1}H NMR δ (ppm) (400MHz, $CDCl_3$): 9.11 (1H, s), 7.32 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=1.5, 8.5 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.76 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.45 (1H, s), 3.73 (3H, s), 3.14 (2 H, s), 3.00-2.90 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.20-1.27 (12H, m)。

3-{1-烯丙基-3-[(2,5-二甲基苯基)硫]-5-异丙基-1H-吲哚-2-基}-2,2-二甲基丙酸甲酯（3）

将氢化钠（5mg，0.22mmol）加入到 3-{3-[(2,5-二甲基苯基)硫]-5-异丙基-1H-吲哚-2-基}-2,2-二甲基丙酸甲酯（2）（60mg，0.15mmol）在 DMF（3ml）的冰冷溶液中，并在 0℃下搅拌所得混合物 30 分钟。然后缓慢加入烯丙基溴（26.6mg，0.22mmol）的 DMF（1ml）溶液并在 0℃下持续搅拌 30 分钟，之后在室温下搅拌 18 小时。反应混合物用水（50ml）稀释并用 DCM（3×50ml）萃取。有机萃取物用盐水（1×100ml）洗涤，在 $MgSO_4$ 上干燥并真空浓缩。剩余物通过闪蒸色谱用 2%的醋酸乙酯：己烷洗脱纯化，得到 3-{1-烯丙基-3-[(2,5-二甲基苯基)硫]-5-异丙基-1H-吲哚-2-基}-2,2-二甲基丙酸甲酯（3）（53mg，80%）。^{1}H NMR δ (ppm) (360MHz, $CDCl_3$): 7.35 (1H, s), 7.24 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.75 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.36 (1H, s), 5.94-5.84 (1H, m), 5.12 (1H, d, J=10.5 Hz), 4.81-4.73 (3H, m), 3.67 (3H, s), 3.18 (2H, s), 3.00-2.90 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.28-1.20 (12H, m)。

3-{1-烯丙基-3-[(2,5-二甲基苯基)硫]-5-异丙基-1H-吲哚-2-基}-2,2-二甲基丙酸（4）

将氢氧化锂（28mg，1.2mmol）的水（1ml）溶液加入到 3-{1-烯丙基-3-[(2,5-二甲基苯基)硫]-5-异丙基-1H-吲哚-2-基}-2,2-二甲基丙酸甲酯（3）（53mg，0.12mmol）的二氧己环（2ml）溶液中，并在 60℃下搅拌 18 小时。反应混合物用盐酸（2N，50ml）稀释并用醋酸乙酯（2×50ml）萃取。有机萃取物用盐水（1×50ml）洗涤，在 $MgSO_4$ 上干燥并真空浓缩，得到 3-{1-烯丙基-3-[(2,5-二甲基苯基)硫]-5-异丙基-1H-吲哚-2-基}-2,2-二甲基丙酸（41mg，78%）。^{1}H NMR δ (ppm)

(360MHz, $CDC1_3$): 7.36 (1H, s), 7.25 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=1.5, 8.5 Hz), 7.00 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.75 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.37 (1H, s), 5.94-5.86 (1H, m), 5.12(1H, d, J=10.5 Hz), 4.85 (2H, m), 4.77 (1H, d, J=17.0 Hz), 3.22 (2H, s), 3.01-2.91 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.23-1.27 (12H, m)。