[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
C07D221/04
C07F 9/30 C07F 9/38
C07F 9/40 C07F 9/48
A61K 31/435 A61K 31/675

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95195129.7

[43]公开日 1997年8月27日

[11]公开号 CN 1158121A

[22]申请日 95.7.20

[30]优先权

[32]94.7.21 [33]US[31]08/278,445

[86]国际申请 PCT/US95/09381 95.7.20

[87]国际公布 WO96/03383 英 96.2.8

[85]进入国家阶段日期 97.3.18

[71]申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

共同申请人 盐野义制药株式会社

[72]发明人 R·D·迪拉德 荻下三次

大谷光明

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邰 红 谭明胜

权利要求书 52 页 说明书 139 页 附图页数 0 页

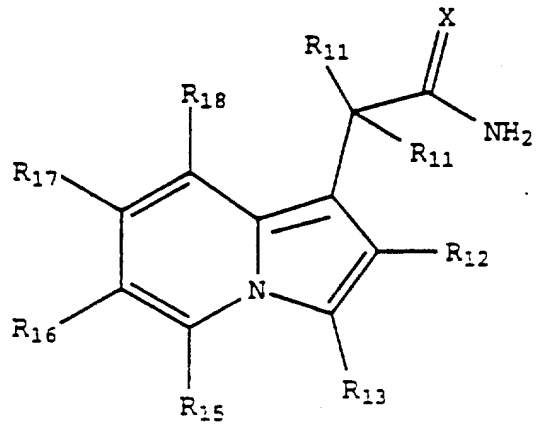
[54]发明名称 吲哚嗪$sPLA_2$抑制剂

[57]摘要

本发明公开了一类新型的吲哚嗪-1-官能团的化合物和吲哚嗪-3-官能团的化合物以及这些吲哚嗪化合物用于抑制$sPLA_2$介导的脂肪酸释放从而治疗疾病如脓毒性休克的用途，这些化合物为吲哚嗪-1-乙酰胺、吲哚嗪-1-乙酰肼、吲哚嗪-1-乙醛酰胺、吲哚嗪-3-乙酰胺、吲呐嗪-3-乙酰肼和吲哚嗪-3-乙醛酰胺。

权　利　要　求　书

1. 吲哚嗪－1－乙酰胺化合物或其可药用盐、溶剂化物或前药衍生物；其中所述化合物用式(IA)表示：



(IA)

其中X为氧或硫；

R_{11}各自独立地为氢、C_1－C_3烷基或卤代，

R_{13}选自基团(a)、(b)和(c)，这里：

(a)为C_7－C_{20}烷基，C_7－C_{20}链烯基、C_7－C_{20}炔基、碳环基或杂环基，或

(b)为用一个或多个独立地选自不干扰的取代基所取代的(a)基团之一；或

(c)为基团－(L)－R_{80}；其中，－(L)－为1－12个原子的二价键基团，R_{80}选自(a)或(b)；

R_{12}为氢、卤代、C_1－C_3烷基、C_3－C_4环烷基、C_3－C_4环烯基、－O－(C_1－C_2烷基)、－S－(C_1－C_2烷基)、或具有总计1－3个除氢之外的原子的不干扰取代基；

R_{17}和R_{18}独立地选自氢、不干扰取代基或基团－(L_a)－(酸性基团)；其中－(L_a)－为具有1－10个酸键体长度的酸键体；其条件是至少R_{17}和R_{18}之一必须是被结合的基团－(L_a)－(酸性基团)；以及

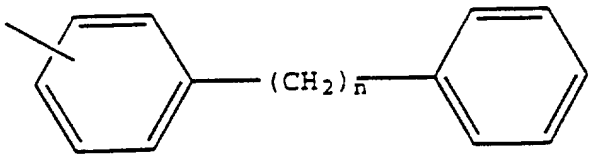
R_{15}和R_{16}各自独立地选自氢、不干扰取代基、碳环基、被不干扰的取代基取代的碳环基、杂环基、以及被不干扰的取代基取代的杂环基。

2. 权利要求1的化合物，其中：

(1)两个X都为氧；

(2)R_{12}选自卤代、环丙基、甲基、乙基和丙基，

(3)R_{13}含有作为键基团－L－的含1或2个碳原子的亚烷基，R_{80}选自环烷基、环烯基、苯基、萘基、降冰片基、二环庚二烯基、甲苯基、二甲苯基、茚基、均二苯乙烯基、三联苯基、二苯基乙烯基、苯基环己烯基、苊基、蒽基、联苯基、联苄基和由式(bb)表示的有关的联苄基同系基团，

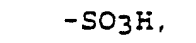


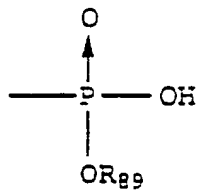
(bb)

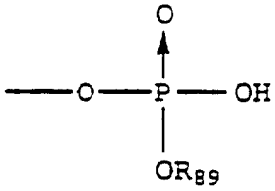
其中n为1－8；

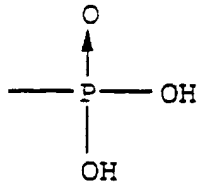
(iv)R_{17}或R_{18}在基团－(L_a)－(酸性基团)上具有选自如下基团的酸性基团：

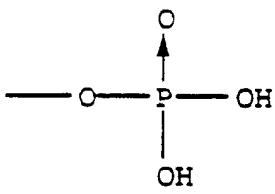
－5－四唑基，

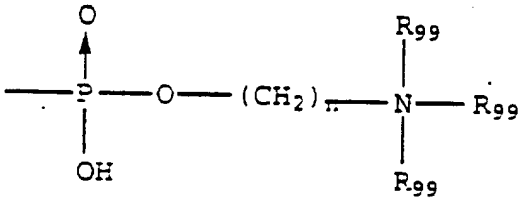


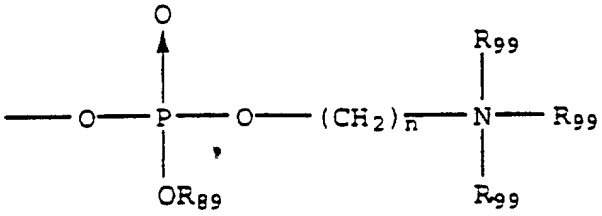


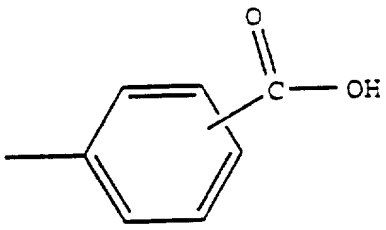


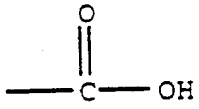


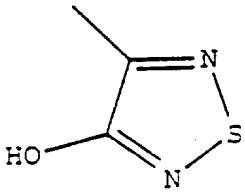










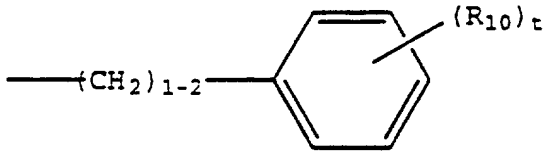


其中 n 为 1 - 8， R_{89} 为金属或 C_1 - C_{10} 烷基，且 R_{99} 为氢或 C_1 - C_{10} 烷基；且

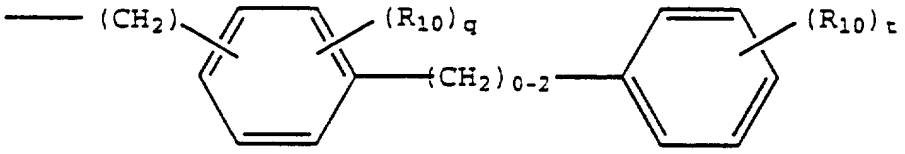
(v) R_{15} 和 R_{16} 各自独立地选自氢和不干扰取代基，不干扰取代基选自：C_1 - C_6 烷基、C_1 - C_6 链烯基、C_1 - C_6 炔基、C_7 - C_{12} 芳烷基、C_7 - C_{12} 烷芳基、C_3 - C_8 环烷基、C_3 - C_8 环烯基、苯基、甲苯基、二甲苯基、联苯基、C_1 - C_6 烷氧基、C_1 - C_6 链烯氧基、C_1 - C_6 炔氧、C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、C_2 - C_{12} 烷氧基烷氧基、C_2 - C_{12} 烷基羰基、C_2 - C_{12} 烷基羰基氨基、C_2 - C_{12} 烷氧基氨基、C_2 - C_{12} 烷氧基氨基羰基、C_1 - C_{12} 烷基氨基、C_1 - C_6 烷硫基、C_2 - C_{12} 烷硫基羰基、C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、C_1 - C_6 烷基磺酰基、C_1 - C_6 卤代烷氧基、C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基、C_1 - C_6 卤代烷基、C_1 - C_6 羟基烷基、- C(O)O(C_1 - C_6 烷基)、-$(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6 烷基)、苄氧基、苯氧基、苯硫基、-(CONHSO$_2$R)、-CHO、氨基、脒基、溴代、氨基甲酰基、羧基、烷氧羰基、-$(CH_2)_n$-CO_2H，氯代、氰基、氰基胍基、氟代、胍基、酰肼、肼基、酰肼基、羟基、羟基氨基、碘代、硝基、膦酰基、- SO_3H、硫缩醛、硫代羰基和 C_1 - C_6 羰基；其中 n 为 1 - 8。

3. 权利要求 2 的化合物，其中：

(A)对于(iii)来说，基团 R_{13} 选自：



和

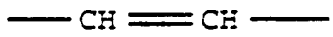


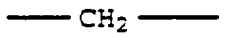
；

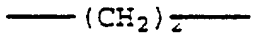
这里 R_{10} 为独立地选自卤代，C_1 - C_{10} 烷基、C_1 - C_{10} 烷氧基、- S -(C_1 - C_{10} 烷基)和 C_1 - C_{10} 卤代烷基，q 为 0 - 4，t 为 0 - 5；且

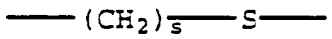
(B) 对于(iii)来说，R_{13} 的键基团 - (L) - 选自：

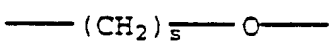




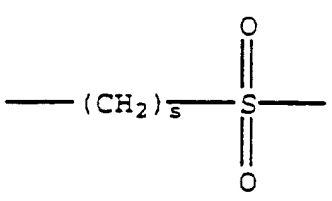








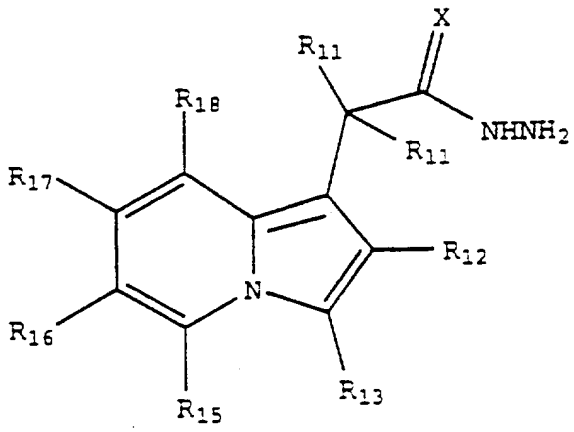
和



其中 s=0 或 1；

(c)对于(iv)来说， R_{17} 和 R_{18} 的酸性基团选自：

4. 吲哚嗪－1－乙酰肼化合物或其可药用盐、溶剂化物或前药衍生物；其中所述化合物用式(IIA)表示：



(IIA)

其中 X 为氧或硫；

R_{11} 各自独立地为氢、C_1－C_3 烷基或卤代，

R_{13} 选自基团(a)、(b)和(c)，这里：

(a)为 C_7－C_{20} 烷基、C_7－C_{20} 链烯基、C_7－C_{20} 炔基、碳环基或杂环基，或

(b)为用一个或多个独立地选自不干扰的取代基所取代的(a)基团之一；或

(c)为基团－(L)－R_{80}；其中，－(L)－为 1－12 个原子的二价键基团，R_{80} 选自(a)或(b)；

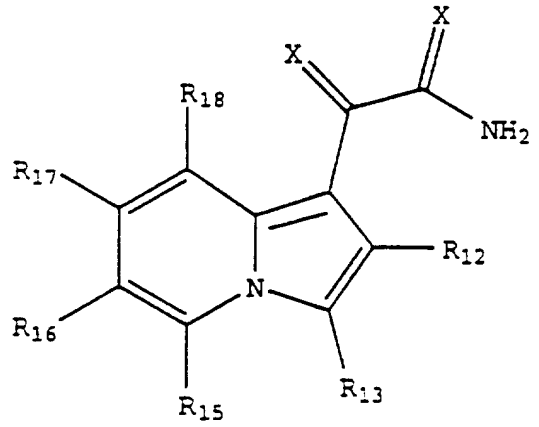
R_{12} 为氢、卤代、C_1－C_3 烷基、C_3－C_4 环烷基、C_3－C_4 环烯基、－O－(C_1－C_2 烷基)、－S－(C_1－C_2 烷基)、或具有总计 1－3 个除氢之外的原子的不干扰取代基；

R_{17} 和 R_{18} 独立地选自氢、不干扰取代基或基团－(L_a)－(酸性基团)；其中－(L_a)－为具有 1－10 个酸键体长度的酸键体；其条件是至少 R_{17}

和 R_{18} 之一必须是基团 -(L_a)-(酸性基团)；以及

R_{15} 和 R_{16} 各自独立地选自氢、不干扰取代基、碳环基、被不干扰的取代基取代的碳环基、杂环基、以及被不干扰的取代基取代的杂环基。

5. 吲哚嗪-1-乙醛酰胺化合物或其可药用盐、溶剂化物或前药衍生物；其中所述化合物用式(IIIA)表示：



(IIIA)

其中 X 为氧或硫；

R_{13} 选自基团(a)、(b)和(c)，这里：

(a)为 C_7 - C_{20} 烷基、C_7 - C_{20} 链烯基、C_7 - C_{20} 炔基、碳环基或杂环基，或

(b)为用一个或多个独立地选自不干扰的取代基所取代的(a)基团之一；或

(c)为基团 -(L)- R_{80}；其中，-(L)- 为 1 - 12 个原子的二价键基团，R_{80} 选自(a)或(b)；

R_{12} 为氢、卤代、C_1 - C_3 烷基、C_3 - C_4 环烷基、C_3 - C_4 环烯基、-O-(C_1 - C_2 烷基)、-S-(C_1 - C_2 烷基)，或具有总计 1 - 3 个除氢之外的原子的不干扰取代基；

R_{17} 和 R_{18} 独立地选自氢、不干扰取代基或基团 -(L_a)-(酸性基团)；其中 -(L_a)- 为具有 1 - 10 个酸键体长度的酸键体；其条件是至少 R_{17} 和 R_{18} 之一必须是基团 -(L_a)-(酸性基团)；以及

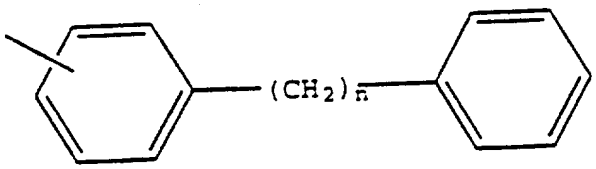
R_{15} 和 R_{16} 各自独立地选自氢、不干扰取代基、碳环基、被不干扰的取代基取代的碳环基、杂环基、以及被不干扰的取代基取代的杂环基。

6. 权利要求 5 的化合物，其中：

(i)X 为氧；

(ii)R_{12}选自卤代、环丙基、甲基、乙基和丙基，

(iii)R_{13}含有作为键基团－L－的含1或2个碳原子的亚烷基，R_{80}选自环烷基、环烯基、苯基、萘基、降冰片基、二环庚二烯基、甲苯基、二甲苯基、茚基、均二苯乙烯基、三联苯基、二苯基乙烯基、苯基环己烯基、苊基、蒽基、联苯基、联苄基和由式(bb)表示的有关的联苄基同系基团，



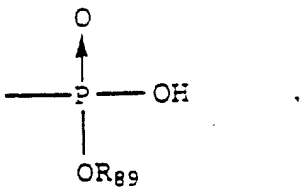
(bb)

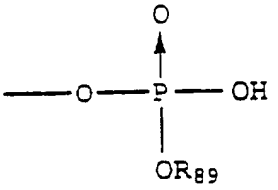
其中n为1－8；

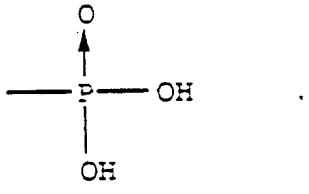
(iv)R_{17}或R_{18}在基团－(L_a)－(酸性基团)上含有选自如下的酸性基团：

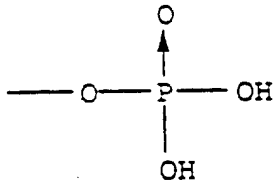
－5－四唑基，

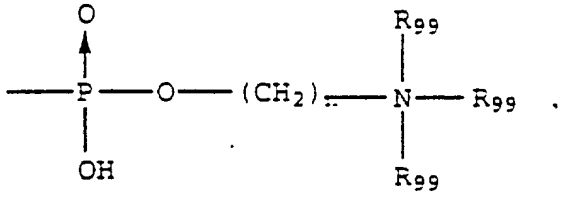


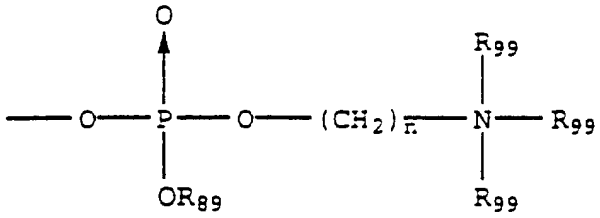


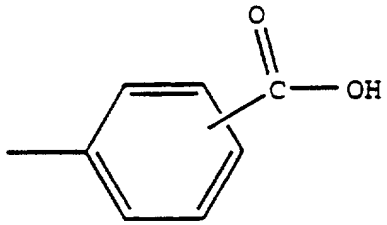


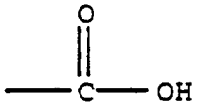


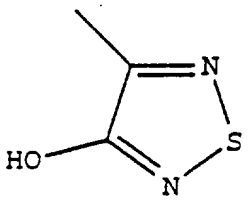












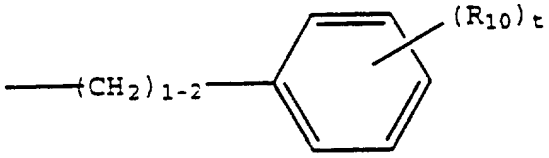
其中 n 为 1 - 8， R_{89} 为金属或 C_1 - C_{10} 烷基， R_{99} 为氢或 C_1 - C_{10} 烷基; 且

(v) R_{15} 和 R_{16} 各自独立地选自氢和不干扰取代基，不干扰取代基选自 C_1 - C_6 烷基， C_1 - C_6 链烯基， C_1 - C_6 炔基、 C_7 - C_{12} 芳烷基、 C_7 - C_{12} 烷芳基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、苯基、甲苯基、二甲苯基、联苯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 链烯氧基、 C_1 - C_6 炔氧基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷氧基、 C_2 - C_{12} 烷基羰基、 C_2 - C_{12} 烷基羰基氨基、 C_2 - C_{12} 烷氧基氨基、 C_2 - C_{12} 烷氧基氨基羰基、 C_1 - C_{12} 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_2 - C_{12} 烷硫基羰基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 - $C(O)O(C_1$ - C_6 烷基)、 $-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6$ 烷基)、苄氧基、苯氧基、苯

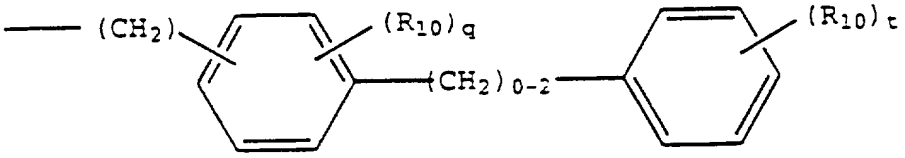
硫基、－(CONHSO$_2$R)、-CHO、氨基、脒基、溴代、氨基甲酰基、羧基、烷氧羰基、-(CH$_2$)$_n$-CO$_2$H，氯代、氰基、氰基胍基、氟代、胍基、酰肼、肼基、酰肼基、羟基、羟基氨基、碘代、硝基、膦酰基、－ SO$_3$H 、硫缩醛、硫代羰基和 C$_1$ － C$_6$ 羰基；其中 n 为 1 － 8。

7. 权利要求 6 的化合物，其中：

(A)对于(iii)来说，基团 R$_{13}$ 选自：



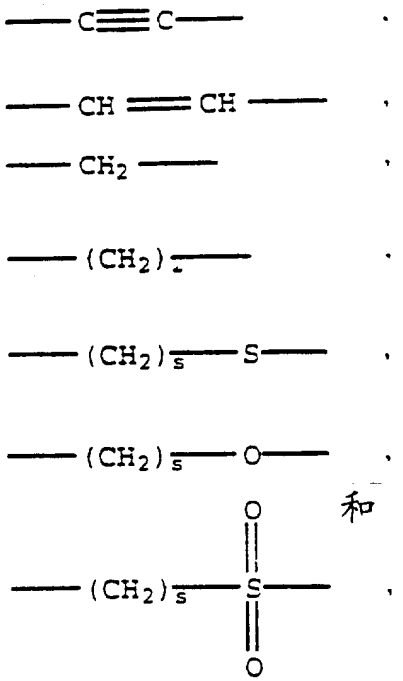
和



；

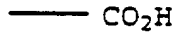
这里 R$_{10}$ 为独立地选自卤代、C$_1$ － C$_{10}$ 烷基、C$_1$ － C$_{10}$ 烷氧基、－ S －(C$_1$ － C$_{10}$ 烷基)和 C$_1$ － C$_{10}$ 卤代烷基，q 为 0 － 4，t 为 0 － 5；且

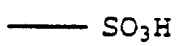
(B) 对于(iii)来说，R$_{13}$ 的键基团 －(L)－ 选自：

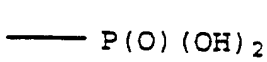


其中 s=0 或 1；

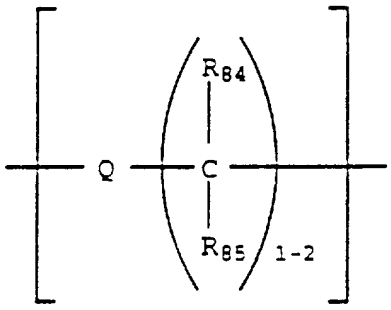
(c)对于(iv)来说， R_{17} 和 R_{18} 的酸性基团选自：





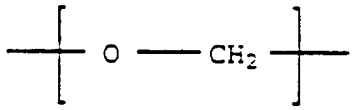


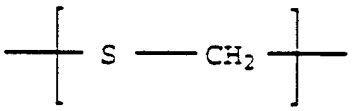
8. 权利要求 5 的化合物，其中 R_{18} 包括酸性基团并且具有酸键体长度为 2 或 3 的酸键体， R_{18} 的酸键体基团 $-(L_a)-$ 由如下通式代表：

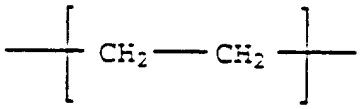


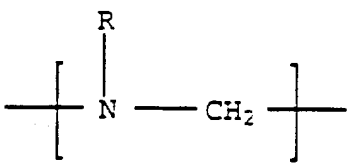
其中 Q 选自基团 $-(CH_2)-$、－O－、－NH－和－S－，以及 R_{84} 和 R_{85} 各自独立地选自氢、 C_1 － C_{10} 烷基、芳基、 C_1 － C_{10} 烷基芳基、 C_1 － C_{10} 芳基烷基、羧基、烷氧羰基和卤代。

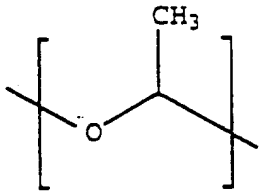
9. 权利要求 8 的化合物，其中的 R_{18} 包括酸性基团和酸键体基团，对于 R_{18} 来说 $-(L_a)-$ 选自下列基团；



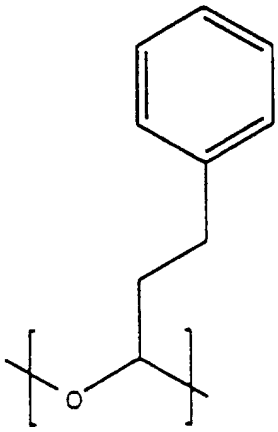






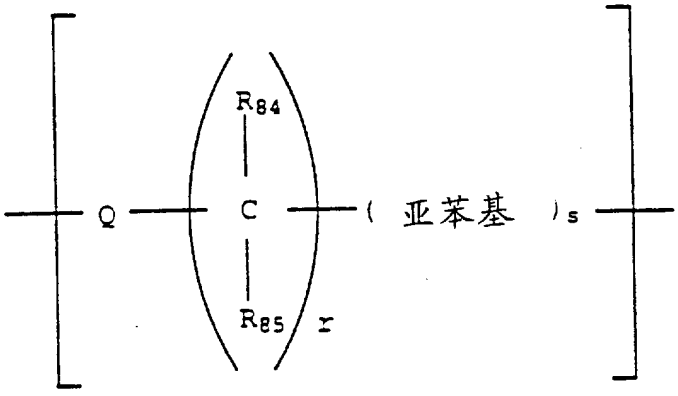


和



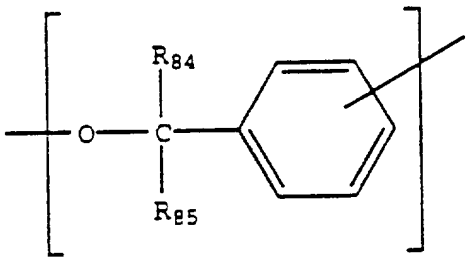
其中 R 为 H 或 C_1 - C_4 烷基。

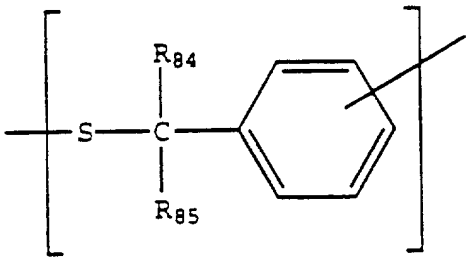
10. 权利要求 5 的化合物，其中 R_{17} 包括酸性基团，具有酸健体长度为 3 - 10 原子的酸键体，对于 R_{17} 来说，酸键体基团 - (L_a) - 选自下列通式表示的基团:

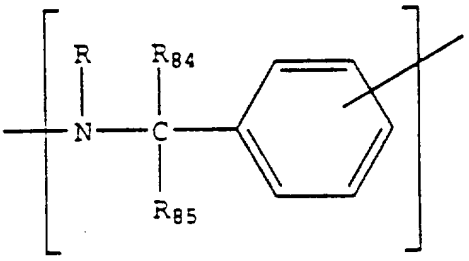


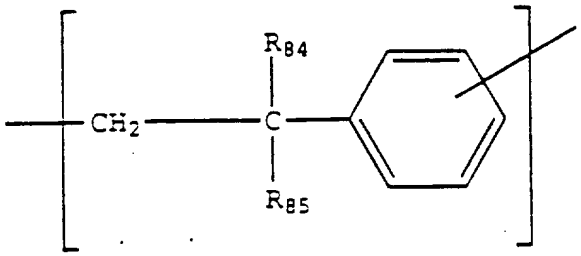
这里 r 为 1 - 7 的整数， s 为 0 或 1， Q 选自基团 - (CH_2) - 、 - O - 、 - NH - 和 - S - ，以及 R_{84} 和 R_{85} 各自独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、 C_1 - C_{10} 烷基芳基、 C_1 - C_{10} 芳基烷基、羧基、烷氧羰基和卤代。

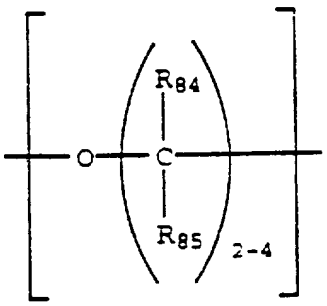
11. 权利要求 10 的化合物，其中对于 R_{17} 来说，酸键体 - (L_a) - 选自;

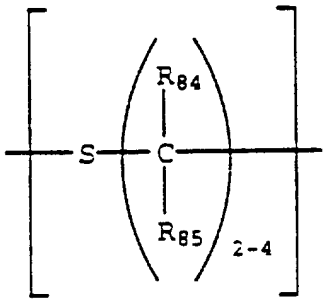

R84
O
C
R85

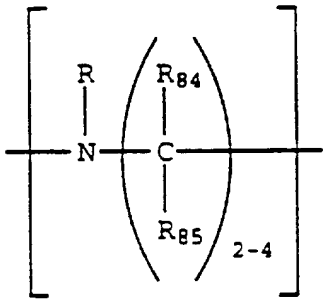

R84
S
C
R85


R
R84
N
C
R85

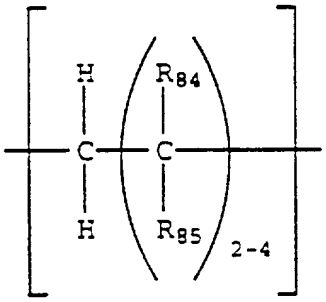

R84
CH2
C
R85


R84
O
C
R85
2-4



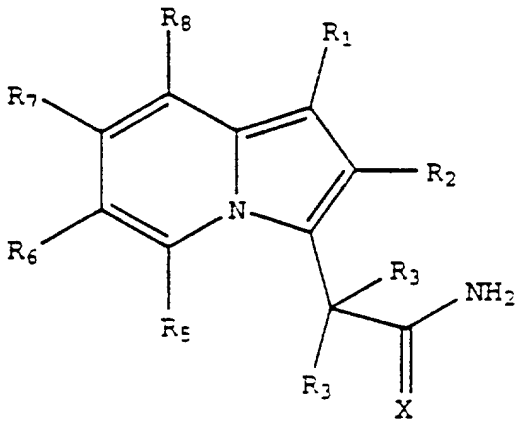


和



其中 R 为氢或 C_1 - C_4 烷基， R_{84} 和 R_{85} 各自独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、 C_1 - C_{10} 烷基芳基、 C_1 - C_{10} 芳基烷基、羧基、烷氧羰基和卤代。

12. 吲哚嗪 - 3 - 乙酰胺化合物或其可药用盐、溶剂化物或前药衍生物；其中所述化合物用式(IB)表示:



(IB)

其中 X 选自氧或硫;

R_3 各自独立地为氢、 C_1 - C_3 烷基或卤代,

R_1 选自基团(a)、(b)和(c), 这里:

(a)为 C_7 - C_{20} 烷基, C_7 - C_{20} 链烯基、 C_7 - C_{20} 炔基、碳环基或杂环基, 或

(b)为用一个或多个独立地选自不干扰的取代基所取代的(a)基团之一; 或

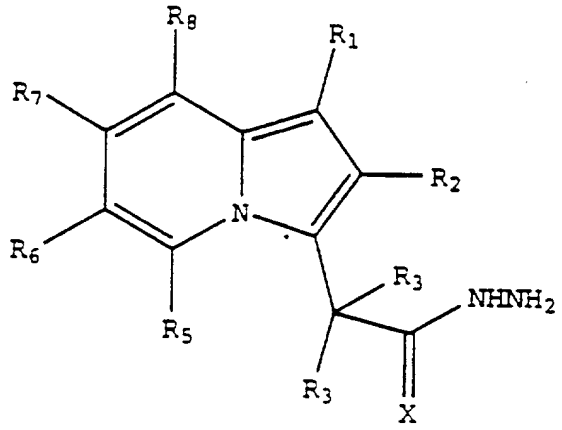
(c)为基团 -(L)- R_{80}; 其中, -(L)- 为 1 - 12 个原子的二价键基团, R_{80} 选自(a)或(b);

R_2 为氢、卤代、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、 C_3 - C_4 环烯基、 - O -(C_1 - C_2 烷基)、 - S -(C_1 - C_2 烷基)、或具有总计 1 - 3 个除氢之外的原子的不干扰取代基;

R_5 和 R_6 独立地选自氢、不干扰取代基或基团 -(L_a)-(酸性基团); 其中 -(L_a)- 为具有 1 - 10 个酸键体长度的酸键体; 其条件是至少 R_5 和 R_6 之一必须是基团 -(L_a)-(酸性基团); 以及

R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、不干扰取代基、碳环基、被不干扰的取代基取代的碳环基、杂环基、以及被不干扰的取代基取代的杂环基。

13. 吲哚嗪 - 3 - 酰肼化合物或其可药用盐、溶剂化物或前药衍生物; 其中所述化合物用式(IIB)表示:



(IIB)

其中:

X 选自氧或硫;

R_3 各自独立地为氢、 C_1 - C_3 烷基或卤代,

R_1 选自基团(a)、(b)和(c), 这里:

(a)为 C_7 - C_{20} 烷基， C_7 - C_{20} 链烯基、 C_7 - C_{20} 炔基、碳环基或杂环基，或

(b)为用一个或多个独立地选自不干扰的取代基所取代的(a)基团之一；或

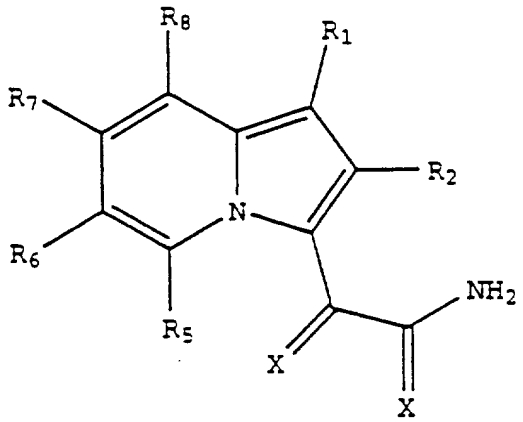
(c)为基团 -(L)- R_{80}；其中， -(L)- 为 1 - 12 个原子的二价键基团， R_{80} 选自(a)或(b);

R_2 为氢、卤代、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_4 环烷基、 C_3 - C_4 环烯基、 - O -(C_1 - C_2 烷基)、 - S -(C_1 - C_2 烷基)、或具有总计 1 - 3 个除氢之外的原子的不干扰取代基;

R_5 和 R_6 独立地选自氢、不干扰取代基或基团 -(L_a)-(酸性基团);其中 -(L_a)- 为具有 1 - 10 个酸键体长度的酸键体；其条件是至少 R_5 和 R_6 之一必须是基团 -(L_a)-(酸性基团)；以及

R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、不干扰取代基、碳环基、被不干扰的取代基取代的碳环基、杂环基、以及被不干扰的取代基取代的杂环基。

14. 吲哚嗪 - 3 - 乙醛酰胺化合物或其可药用盐、溶剂化物或前药衍生物；其中所述化合物用式(IIIB)表示:



(IIIB)

其中:

X 各自独立选自氧或硫;

R_3 各自独立地为氢、 C_1 - C_3 烷基或卤代,

R_1 选自基团(a)、(b)和(c)，这里:

(a)为 C_7 - C_{20} 烷基， C_7 - C_{20} 链烯基、 C_7 - C_{20} 炔基、碳环基或杂环基，或

(b)为用一个或多个独立地选自不干扰的取代基所取代的(a)基团之

一；或

(c)为基团－(L)－ R_{80}；其中，－(L)－为 1 － 12 个原子的二价键基团，R_{80} 选自(a)或(b)；

R_2 为氢、卤代、C_1 － C_3 烷基、C_3 － C_4 环烷基、C_3 － C_4 环烯基、－O－(C_1 － C_2 烷基)、－S－(C_1 － C_2 烷基)、或具有总计 1 － 3 个除氢之外的原子的不干扰取代基；

R_5 和 R_6 独立地选自氢、不干扰取代基或基团－(L_a)－(酸性基团)；其中－(L_a)－为具有 1 － 10 个酸键体长度的酸键体；其条件是至少 R_5 和 R_6 之一必须是基团－(L_a)－(酸性基团)；以及

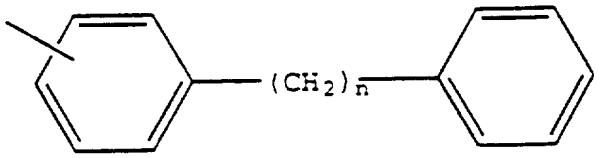
R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、不干扰取代基、碳环基、被不干扰的取代基取代的碳环基、杂环基、以及被不干扰的取代基取代的杂环基。

15. 权利要求 14 的化合物，其中：

(i)X 为氧；

(ii)R_2 选自卤代、环丙基、甲基、乙基和丙基，

(iii)R_1 含有作为键基团－(L)－的含 1 或 2 个碳原子的亚烷基，R_{80} 选自环烷基、环烯基、苯基、萘基、降冰片基、二环庚二烯基、甲苯基、二甲苯基、茚基、均二苯乙烯基、三联苯基、二苯基乙烯基、苯基环己烯基、芘基、蒽基、联苯基、联苄基和由式(bb)表示的有关的联苄基同系基团，

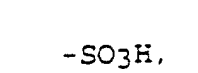


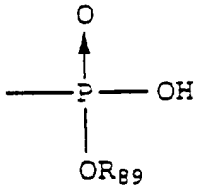
(bb)

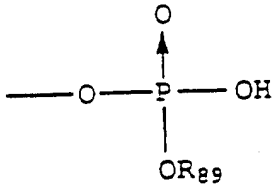
其中 n 为 1 － 8；

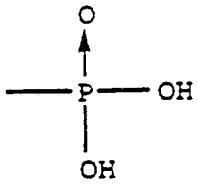
(iv)R_5 或 R_6 在基团－(L_a)－(酸性基团)上含有选自如下的酸性基团：

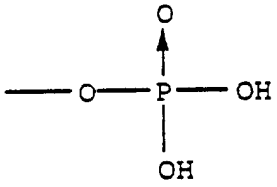
－ 5 － 四唑基，

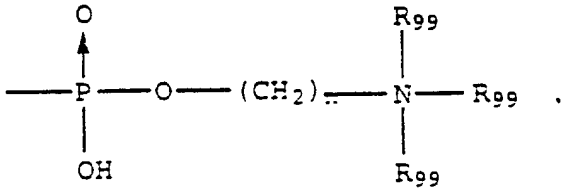


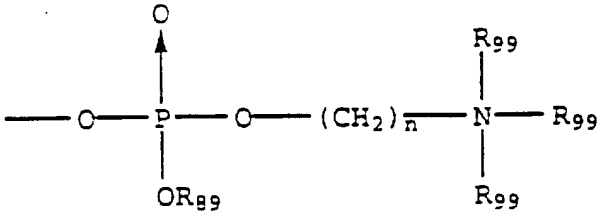


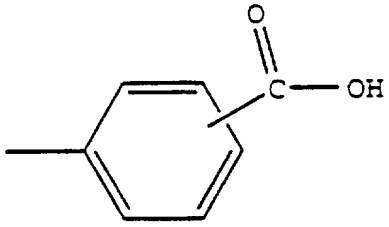


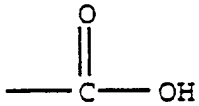


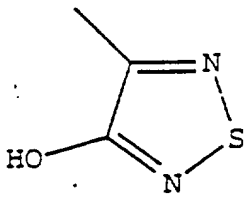










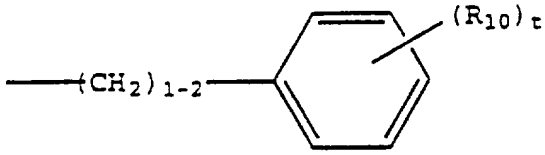


其中 n 为 1 - 8， R_{89} 为金属或 C_1 - C_{10} 烷基， R_{99} 为氢或 C_1 - C_{10} 烷基；且

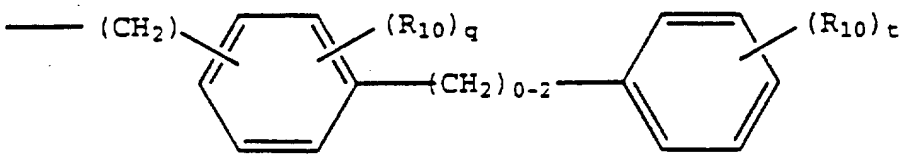
(v) R_7 和 R_8 各自独立地选自氢和不干扰取代基，不干扰取代基选自：C_1 - C_6 烷基， C_1 - C_6 链烯基， C_1 - C_6 炔基、 C_7 - C_{12} 芳烷基、C_7 - C_{12} 烷芳基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、苯基、甲苯基、二甲苯基、联苯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 链烯氧基、 C_1 - C_6 炔氧基、C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷氧基、 C_2 - C_{12} 烷基羰基、C_2 - C_{12} 烷基羰基氨基、 C_2 - C_{12} 烷氧基氨基、 C_2 - C_{12} 烷氧基氨基羰基、 C_1 - C_{12} 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_2 - C_{12} 烷硫基羰基、C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、C_1 - C_6 卤代烷基磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、- $C(O)O(C_1$ - C_6 烷基)、$-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6$ 烷基)、苄氧基、苯氧基、苯硫基、 - $(CONHSO_2R)$、-CHO 、氨基、脒基、溴代、氨基甲酰基、羧基、烷氧羰基、$-(CH_2)_n-CO_2H$，氯代、氰基、氰基胍基、氟代、胍基、酰肼、肼基、酰肼基、羟基、羟基氨基、碘代、硝基、膦酰基、 - SO_3H 、硫缩醛、硫代羰基和 C_1 - C_6 羰基；其中 n 为 1 - 8。

16. 权利要求 15 的化合物，其中：

(A)对于(iii)来说，基团 R_1 选自：



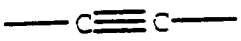
和

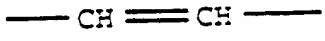


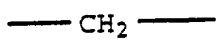
；

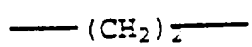
这里 R_{10} 为独立地选自卤代、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、 - S - (C_1 - C_{10} 烷基)和 C_1 - C_{10} 卤代烷基、 q 为 0 - 4， t 为 0 - 5；这里 R_{10} 为独立地选自卤代、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 烷氧基、 - S - (C_1 - C_{10} 烷基)和 C_1 - C_{10} 卤代烷基， t 为 0 - 5，且

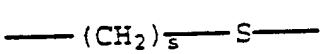
(B) 对于(iii)来说， R_1 的键基团 - (L) - 选自：

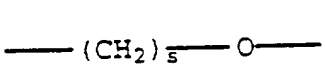




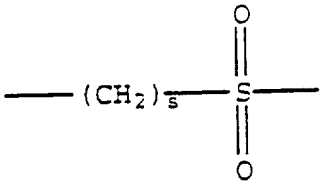






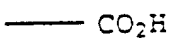


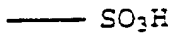
和

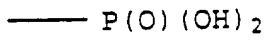


其中 s=0 或 1；

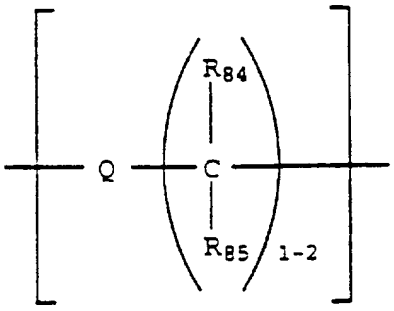
(c)对于(iv)来说， R_5 和 R_6 的酸性基团选自：





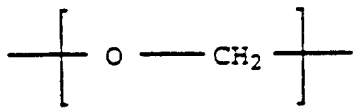


17. 权利要求 14 的化合物，其中 R_5 包括酸性基团并且具有酸键体长度为 2 或 3 的酸键体， R_5 的酸键体基团 - (L_a) - 选自下列通式表示的基团：

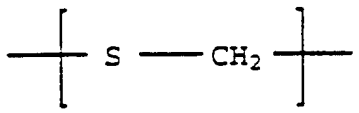


其中 Q 选自基团 $-(CH_2)-$、$-O-$、$-NH-$和$-S-$，以及 R_{84} 和 R_{85} 各自独立地选自氢、C_1-C_{10}烷基、芳基、C_1-C_{10}烷基芳基、C_1-C_{10}芳基烷基、羧基、烷氧羰基和卤代。

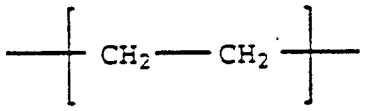
18. 权利要求 17 的化合物，其中 R_5 的包括酸性基团和酸键体基团，对于 R_5 来说 $-(L_a)-$ 选自下列具体的基团；



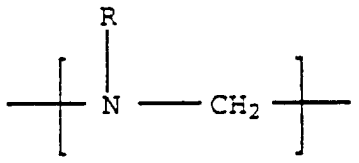
，



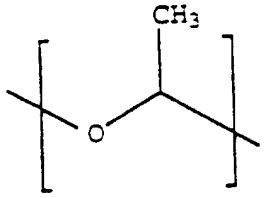
，



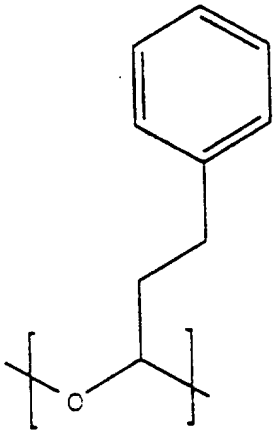
，



，



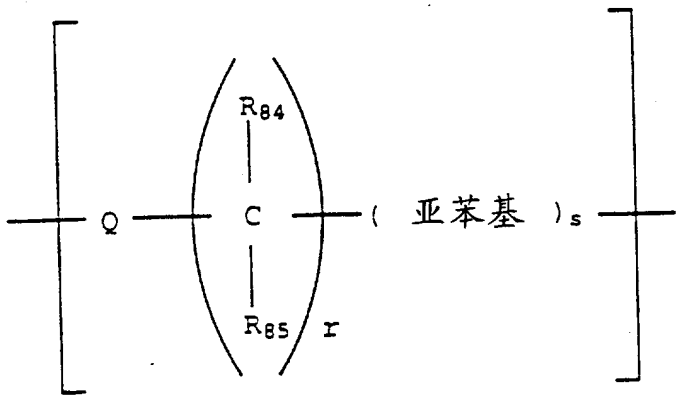
和



其中 R 为 H 或 C_1-C_4 烷基。

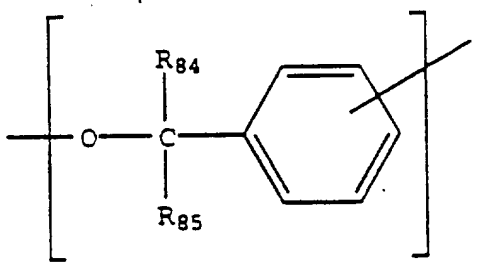
19. 权利要求 14 的化合物，其中 R_6 包括酸性基团，具有酸健体长度

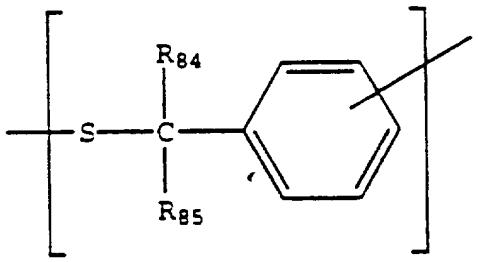
为 3 - 10 原子的酸键体，对于 R_6 来说，酸键体基团 - (L_a) - 选自下列通式表示的基团；

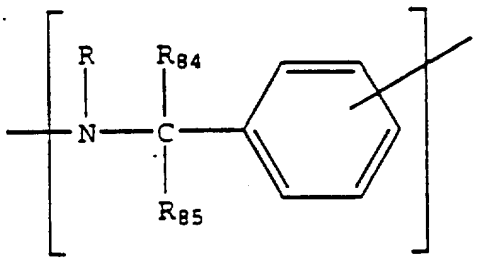


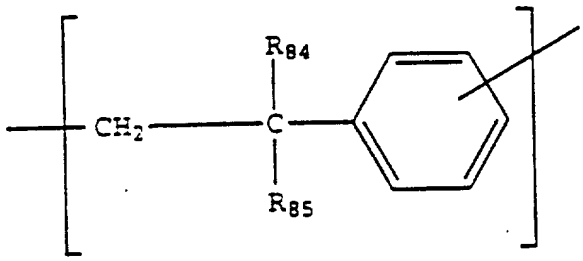
这里 r 为 1 - 7 的数，s 为 0 或 1，Q 选自基团 - (CH_2) - 、- O - 、- NH - 和 - S - ，以及 R_{84} 和 R_{85} 各自独立地选自氢、C_1 - C_{10} 烷基、芳基、C_1 - C_{10} 烷基芳基、C_1 - C_{10} 芳基烷基、羧基、烷氧羰基和卤代。

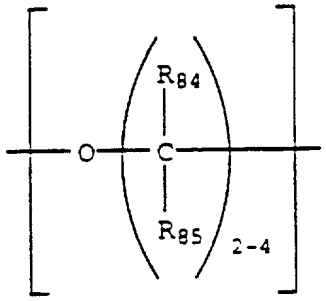
20. 权利要求 19 的化合物，其中对于 R_6 来说，酸键体 - (L_a) - 选自：

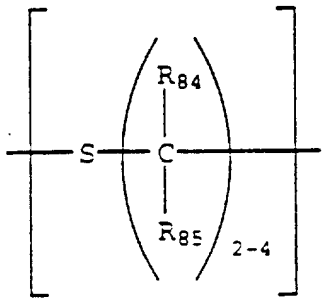


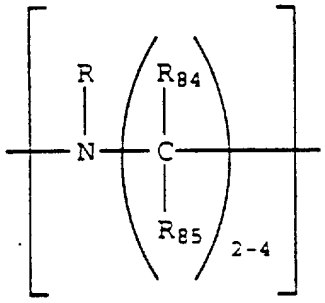




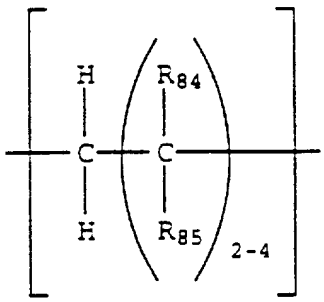






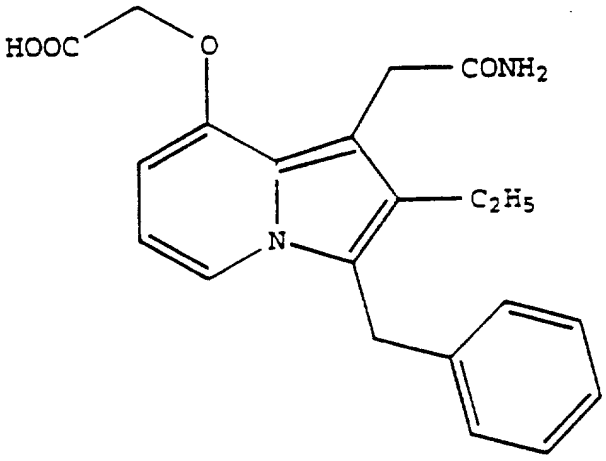


和

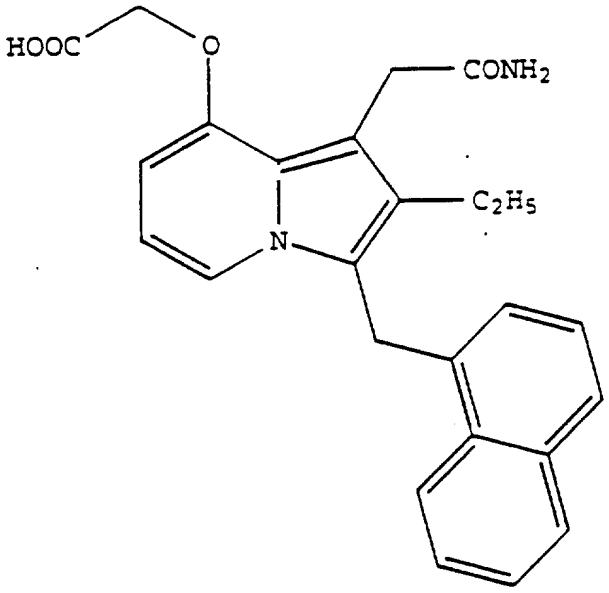


其中 R 为氢或 C_1 - C_4 烷基， R_{84} 和 R_{85} 各自独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、 C_1 - C_{10} 烷基芳基、 C_1 - C_{10} 芳基烷基、羧基、烷氧羰基和卤代。

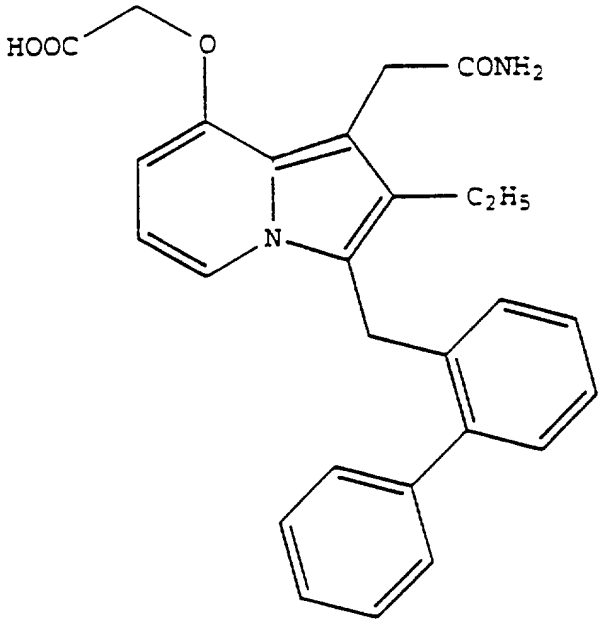
21. 吲哚嗪 - 1 - 乙酰胺官能团的化合物或其可药用盐、溶剂化物或前药衍生物；其中所述化合物选自用下列通式表示的化合物：



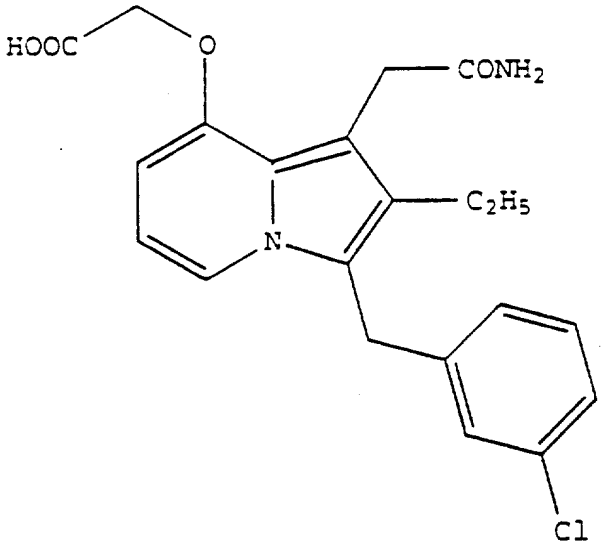
(22v)



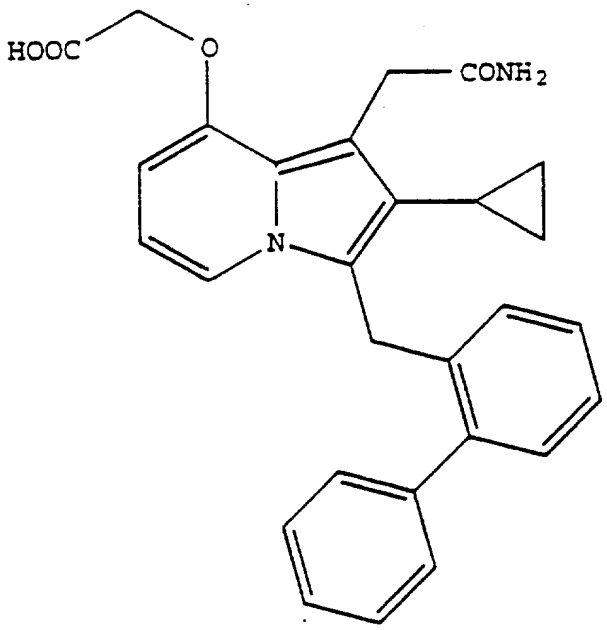
(22w)



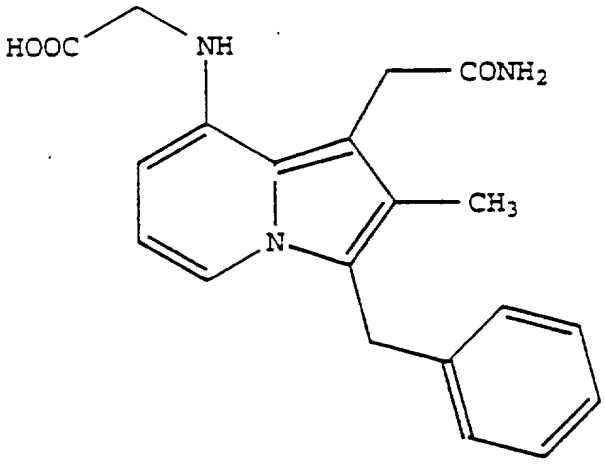
(22x)



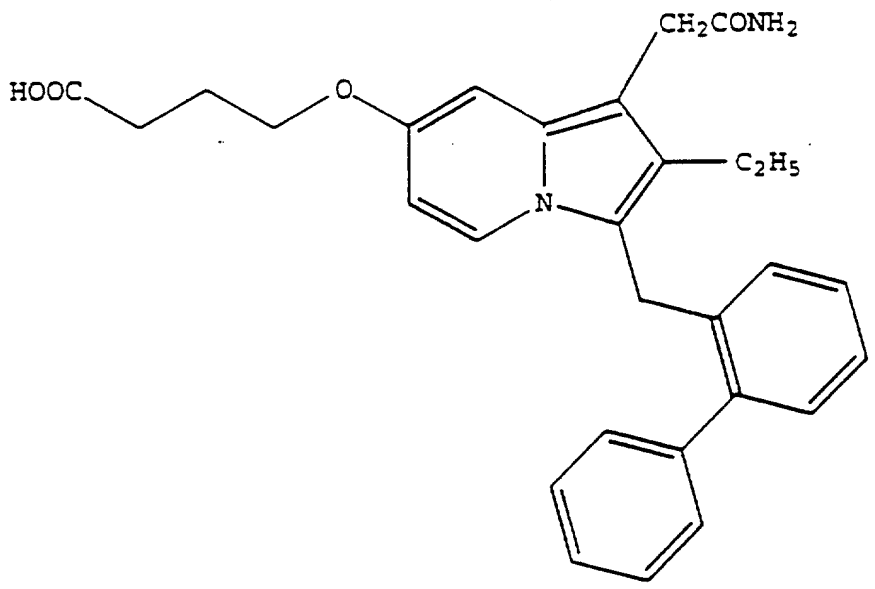
(22y)



(22z)



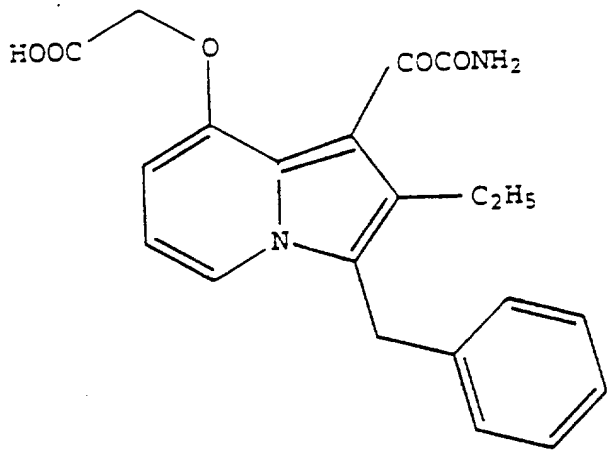
(92)



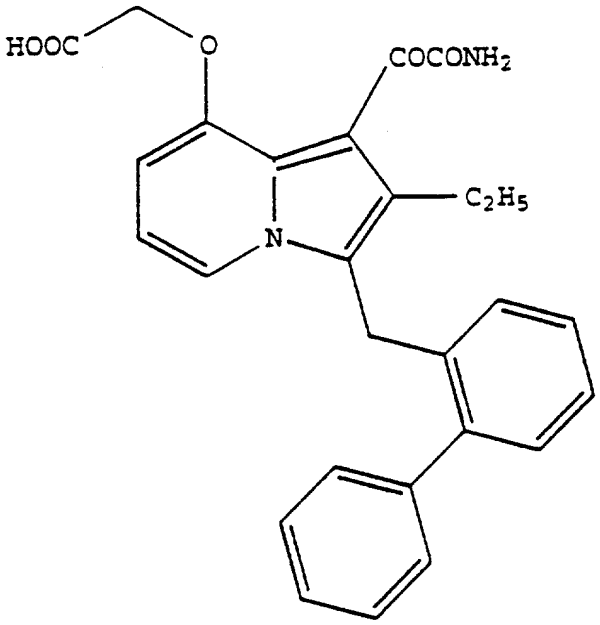
(71b)

以及上述化合物的混合物。

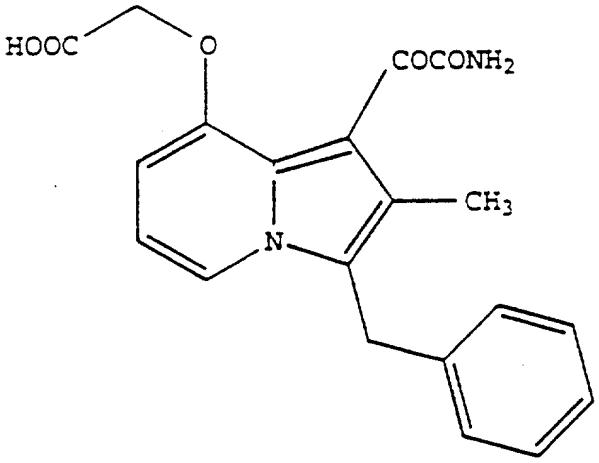
22. 吲哚嗪－1－乙醛酰胺官能团的化合物或其可药用盐、溶剂化物或前药衍生物；其中所述化合物选自用下列通式表示的化合物：



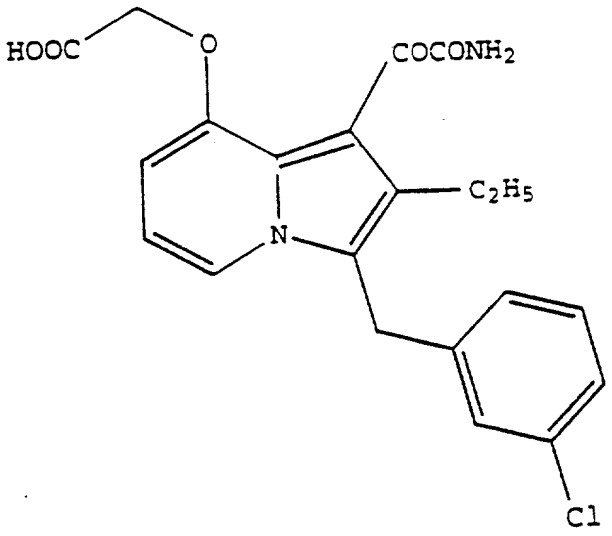
(40a)



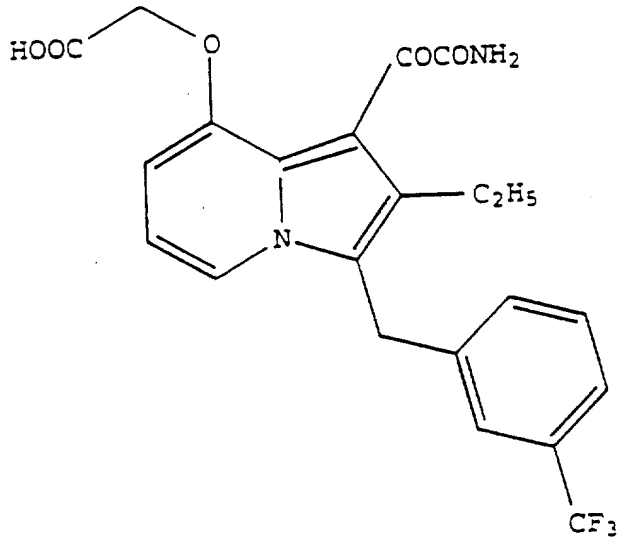
(40d)



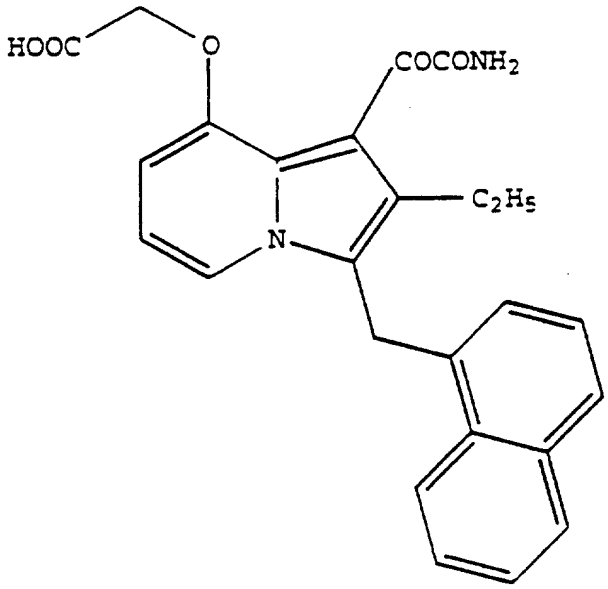
(40g)



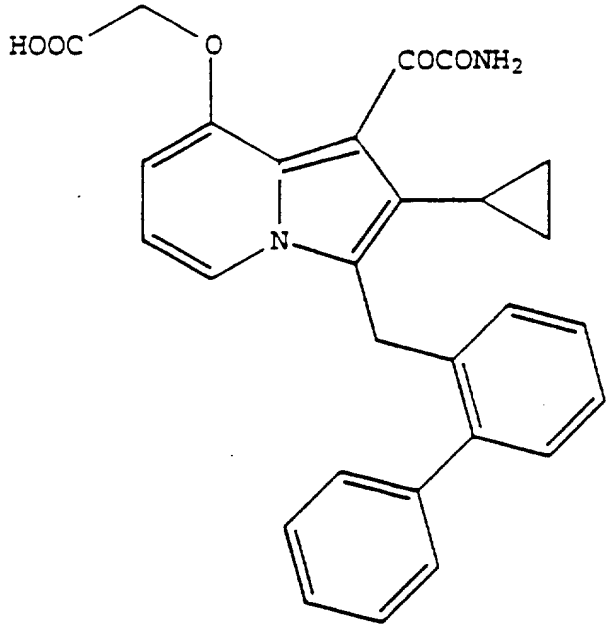
(40h)



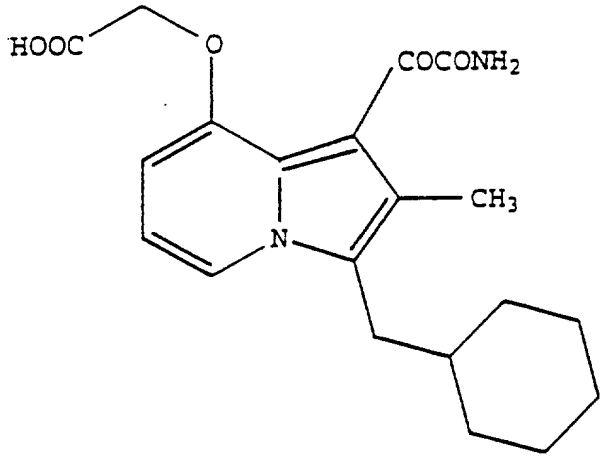
(40i)



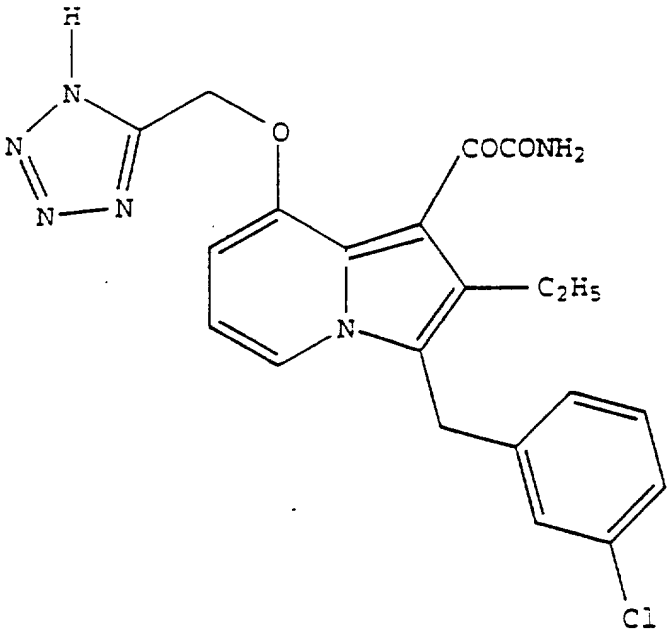
(40j)



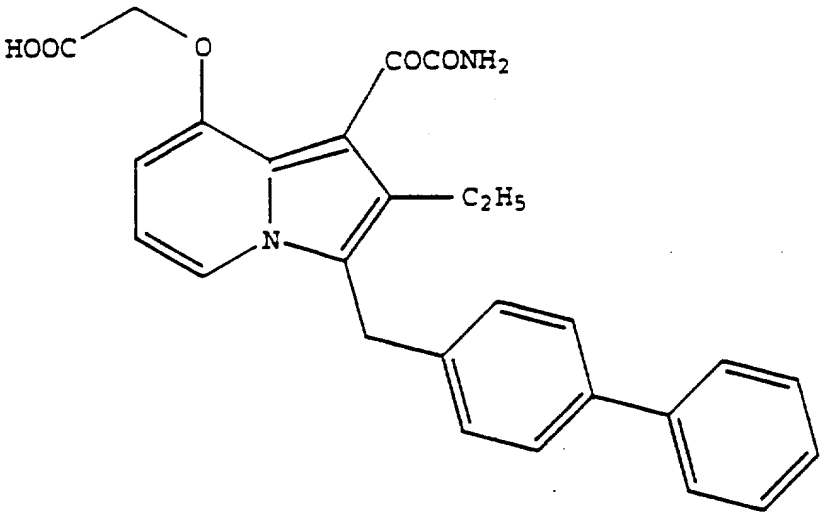
(40k)



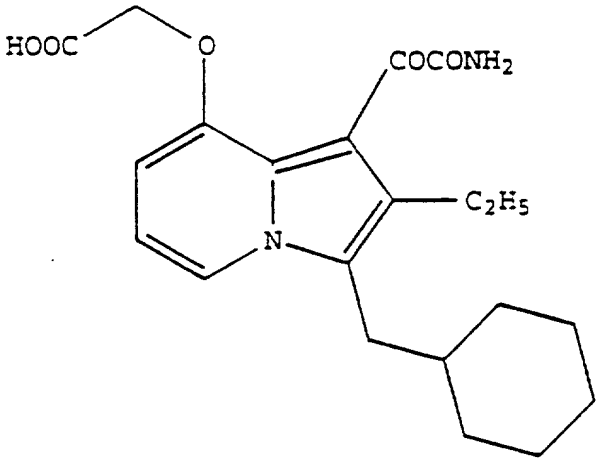
(401)



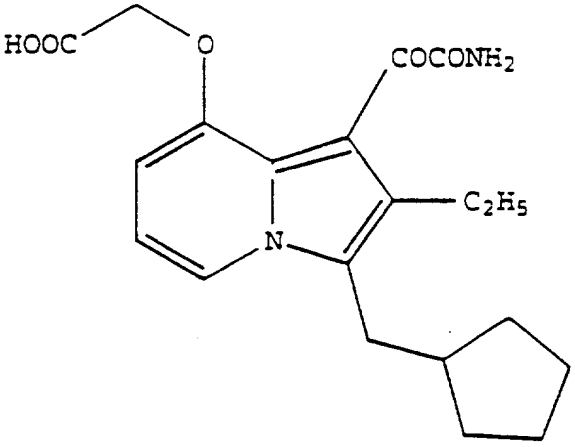
(42)


HOOC
O
COCONH2
C2H5
N

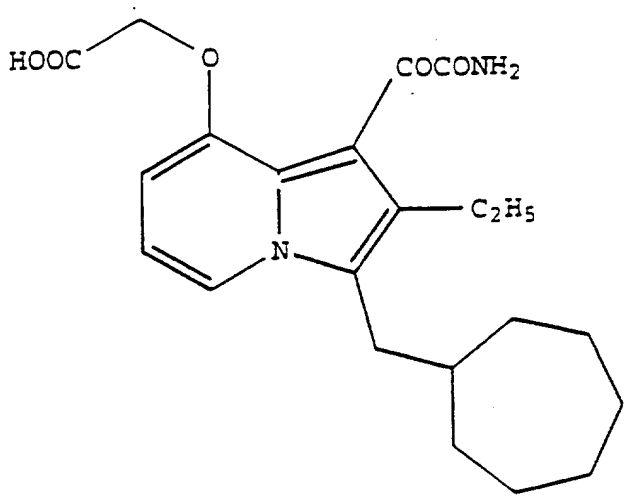
(52a)


HOOC
O
COCONH2
C2H5
N

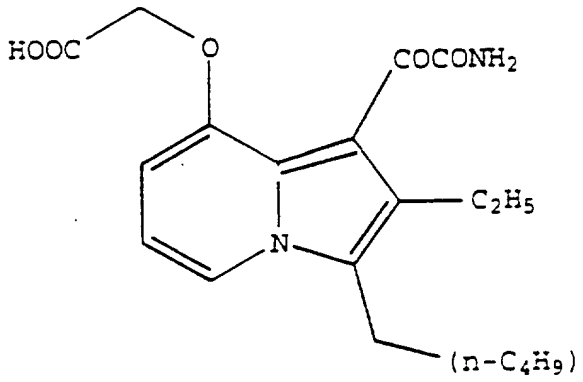
(52b)


HOOC
O
COCONH2
C2H5
N

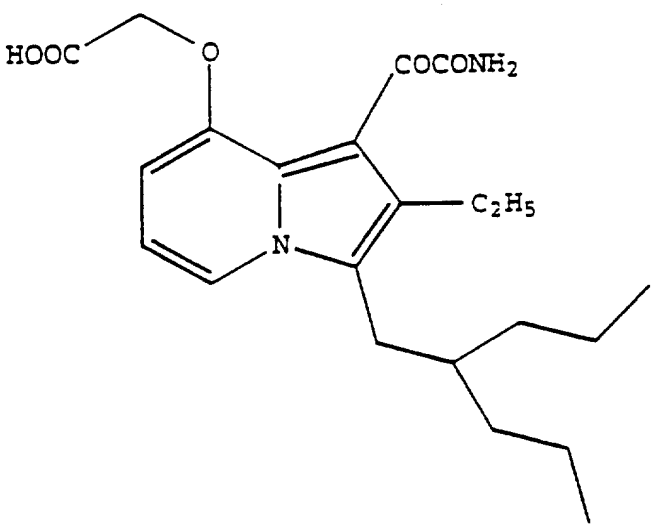
(52c)



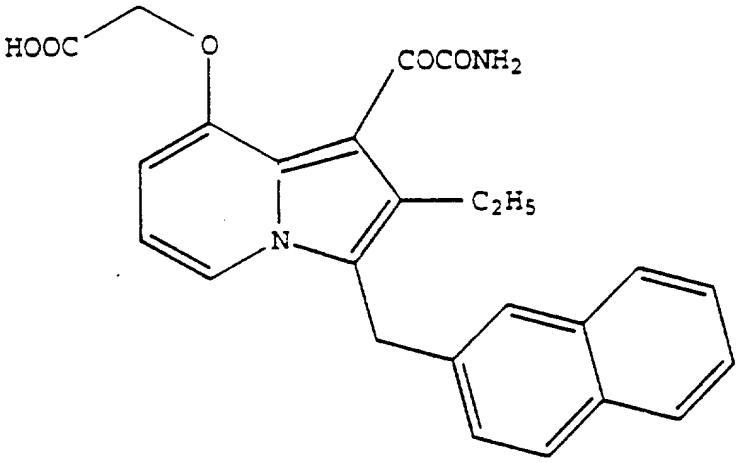
(52d)



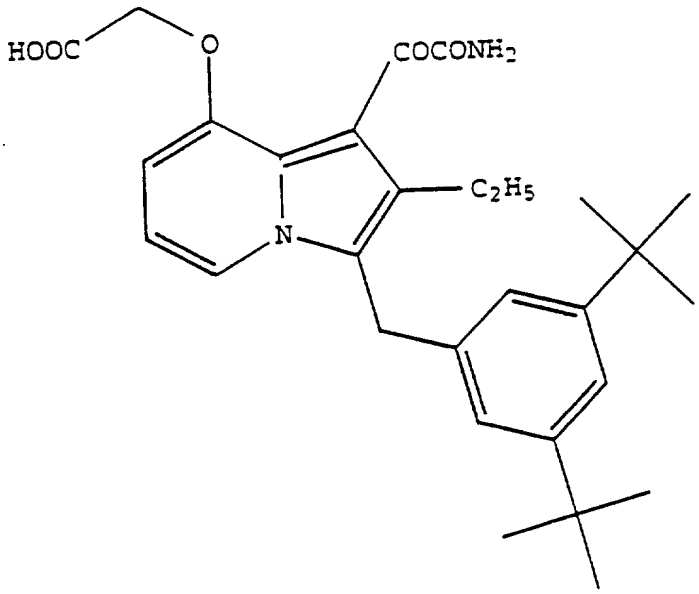
(52e)



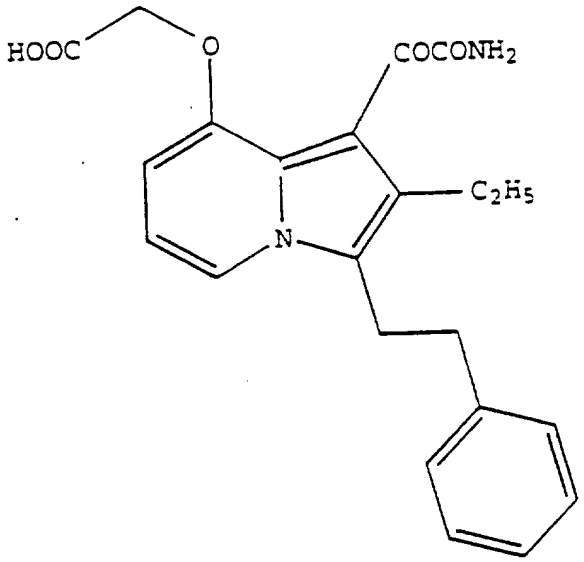
(52f)



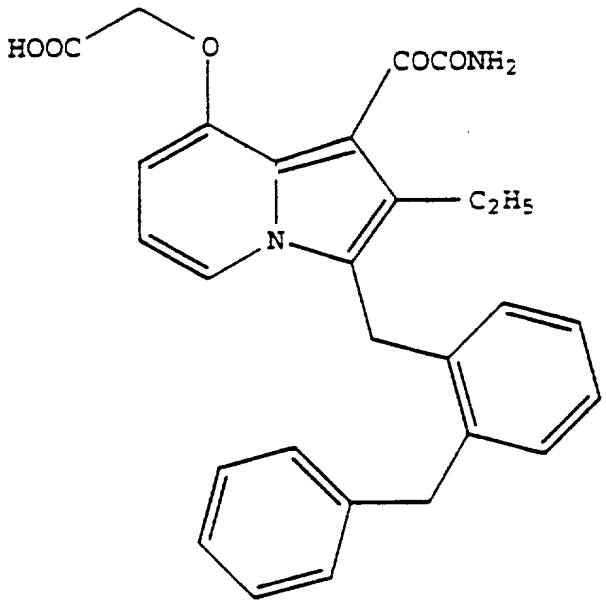
(52g)



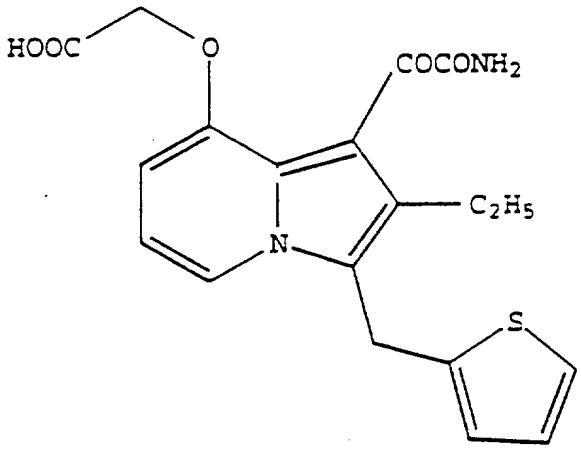
(52h)



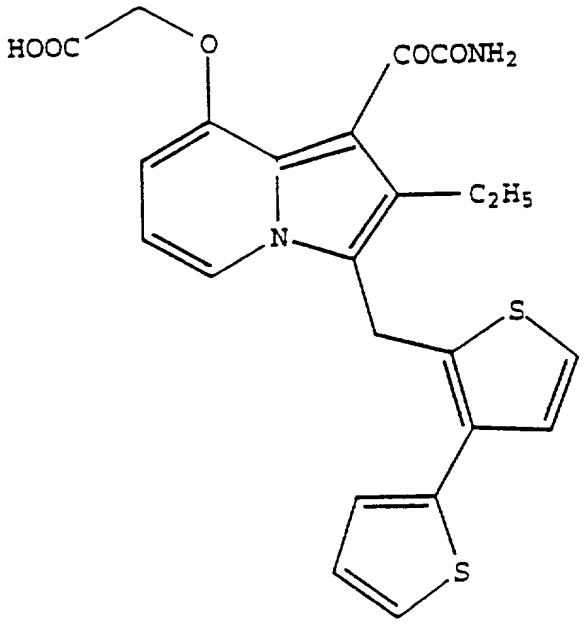
(52i)



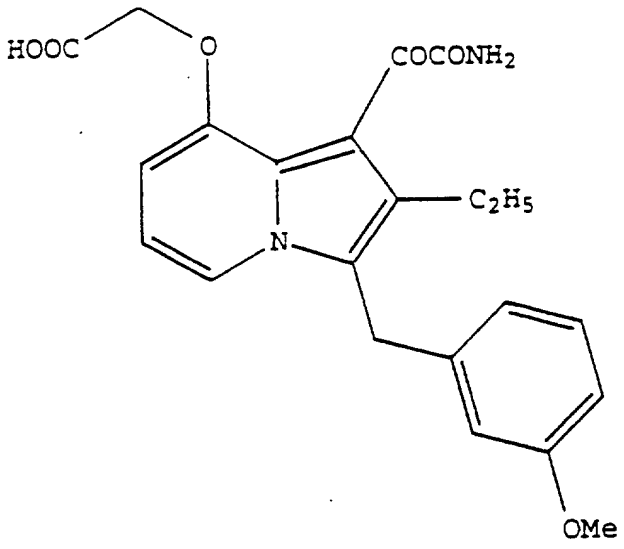
(52j)



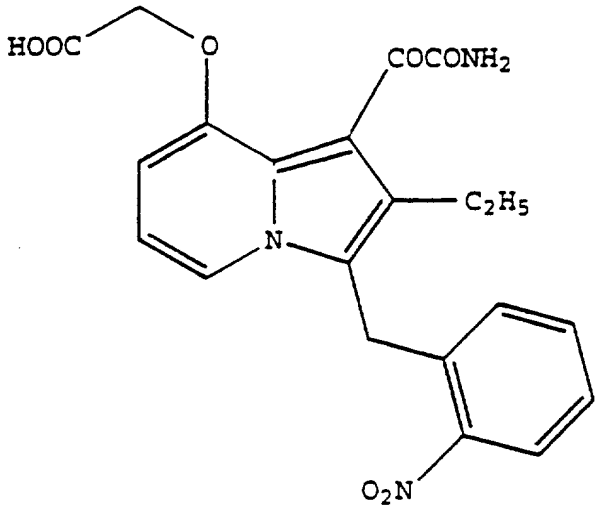
(52k)



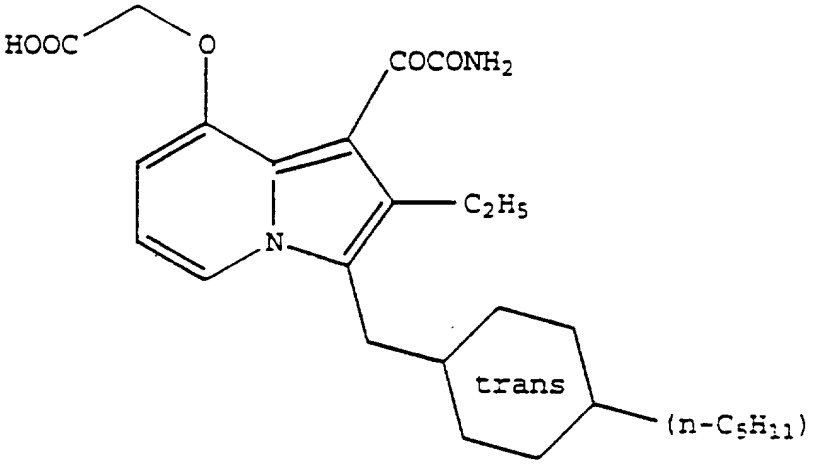
(521)



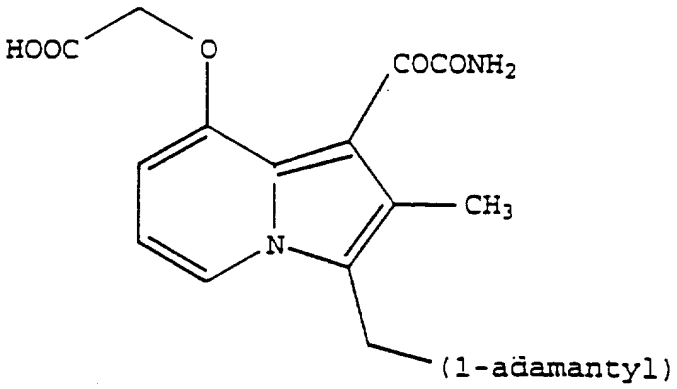
(52m)


HOOC
O
COCONH2
C2H5
N
O2N

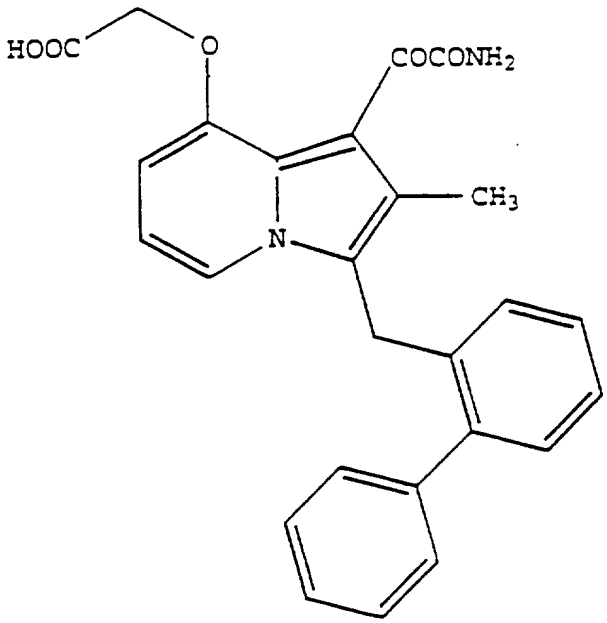
(52n)


HOOC
O
COCONH2
C2H5
N
trans
(n-C5H11)

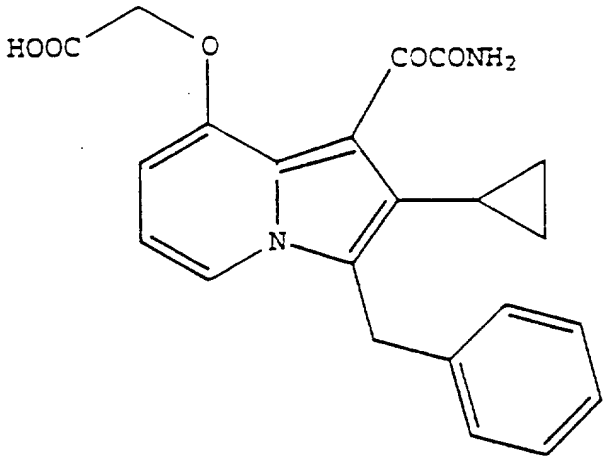
(52o)


HOOC
O
COCONH2
CH3
N
(1-adamantyl)

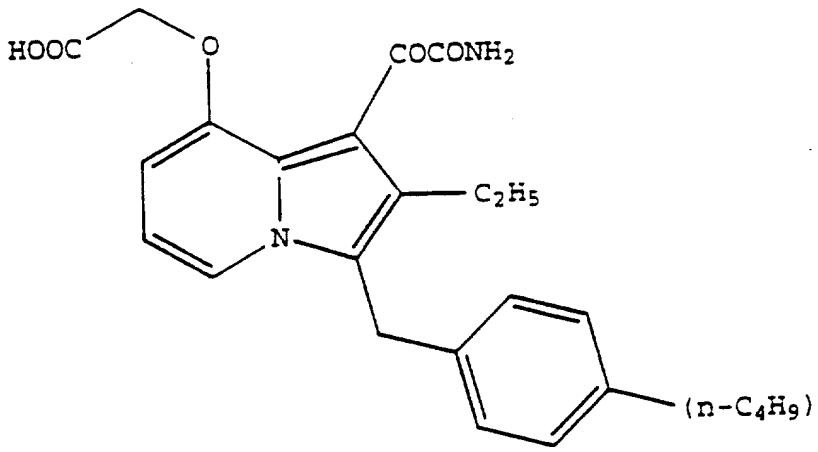
(52p)



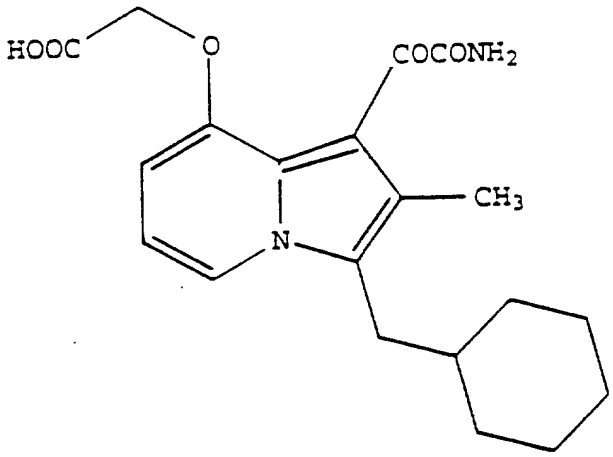
(52q)



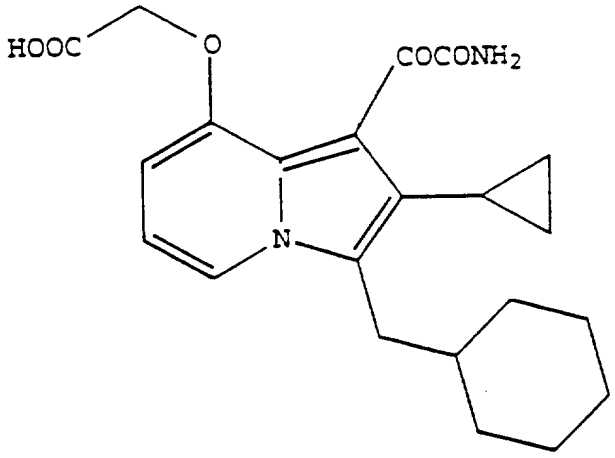
(52r)


HOOC
O
COCONH2
C2H5
N
(n-C4H9)

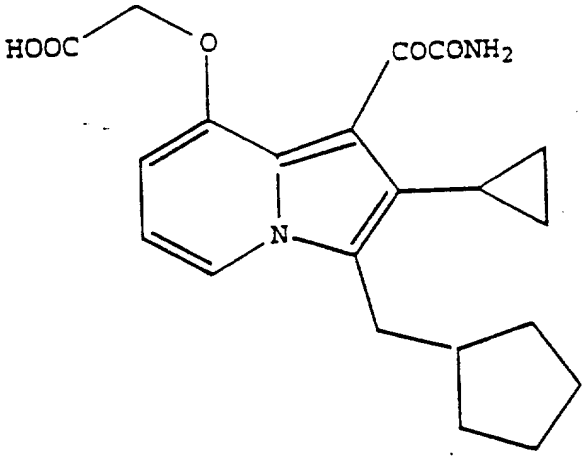
(52s)


HOOC
O
COCONH2
CH3
N

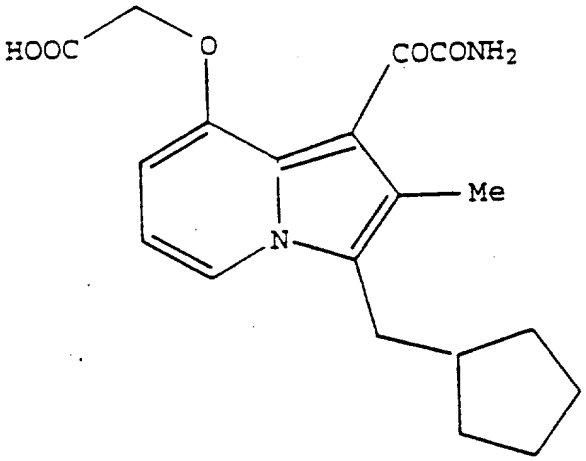
(52t)


HOOC
O
COCONH2
N

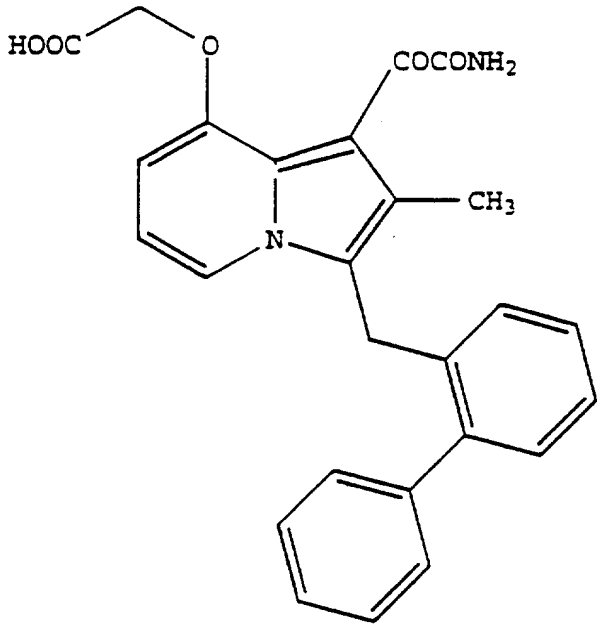
(52u)



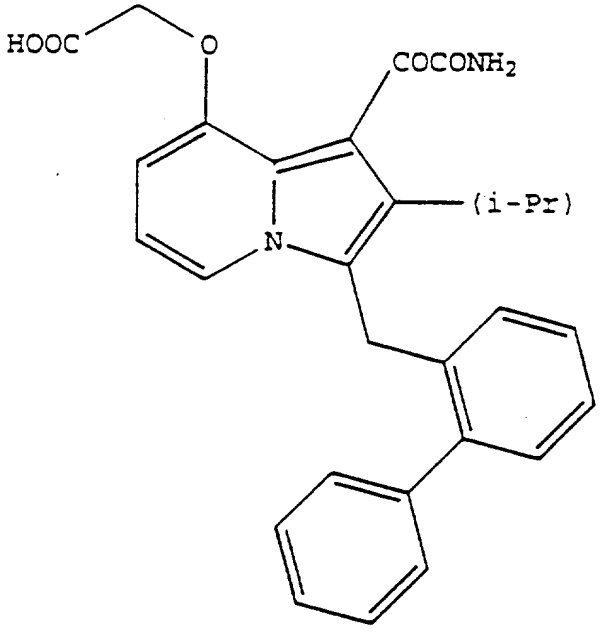
(52v)



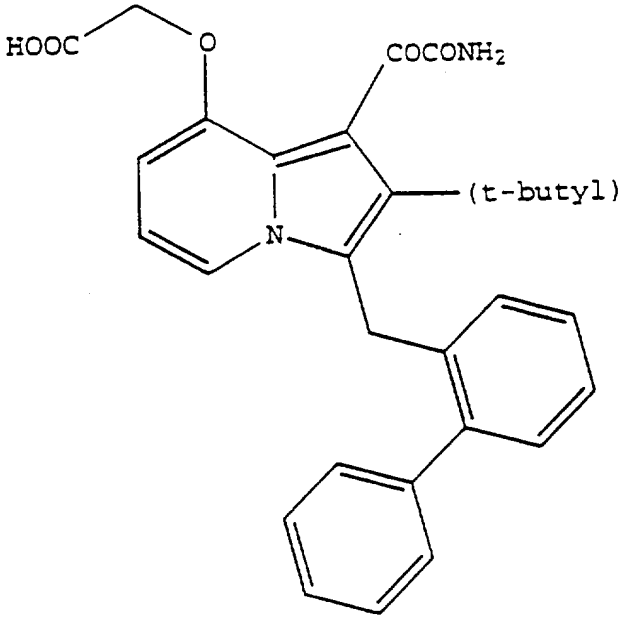
(52w)



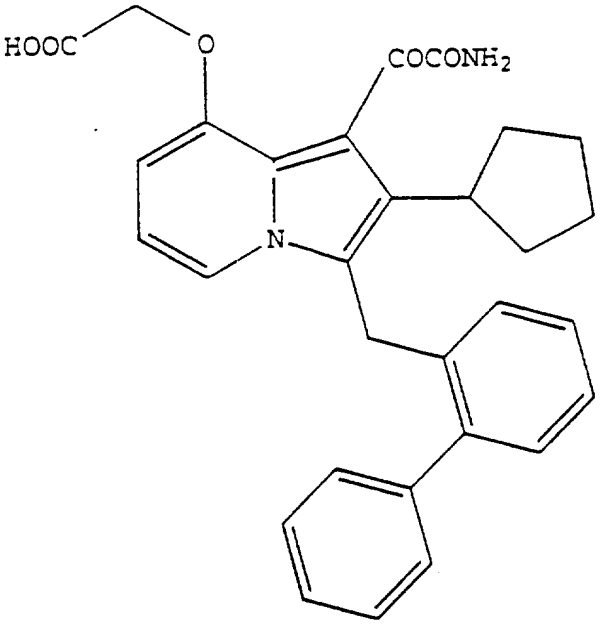
(58a)



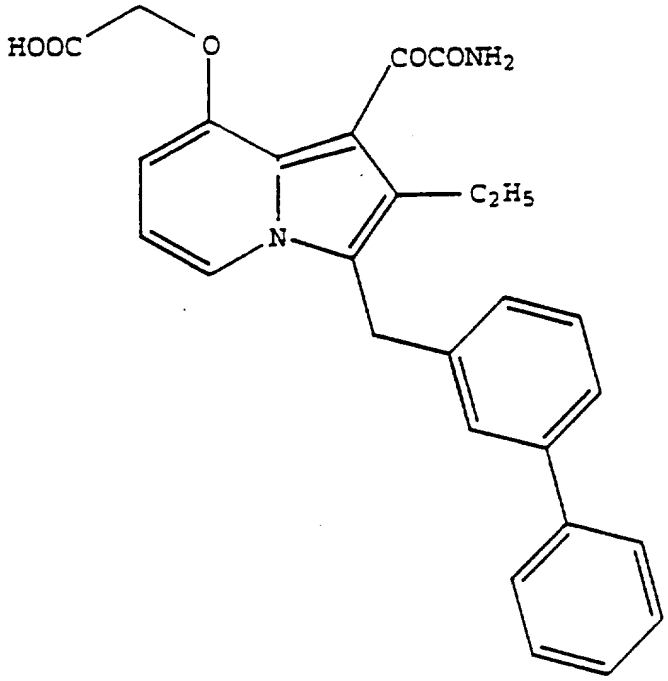
(58c)



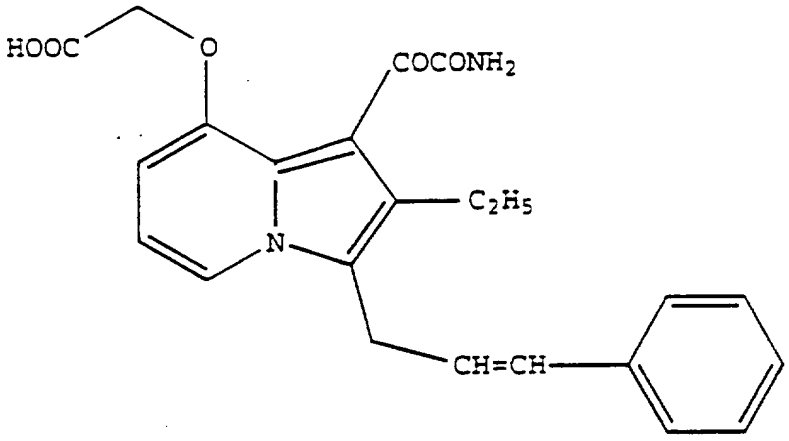
(58e)



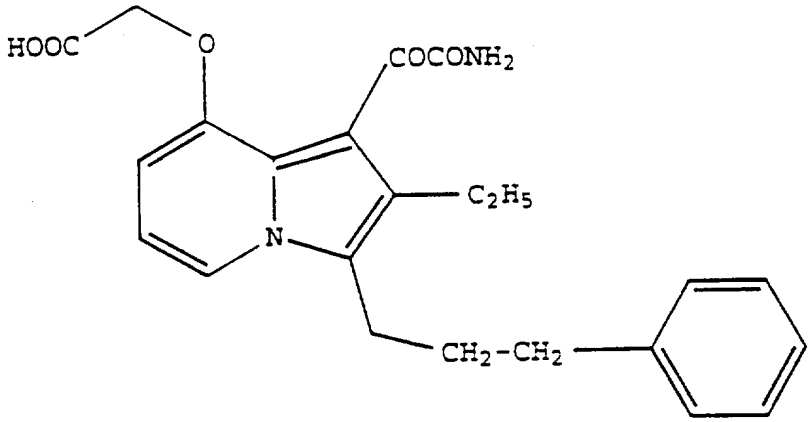
(58f)



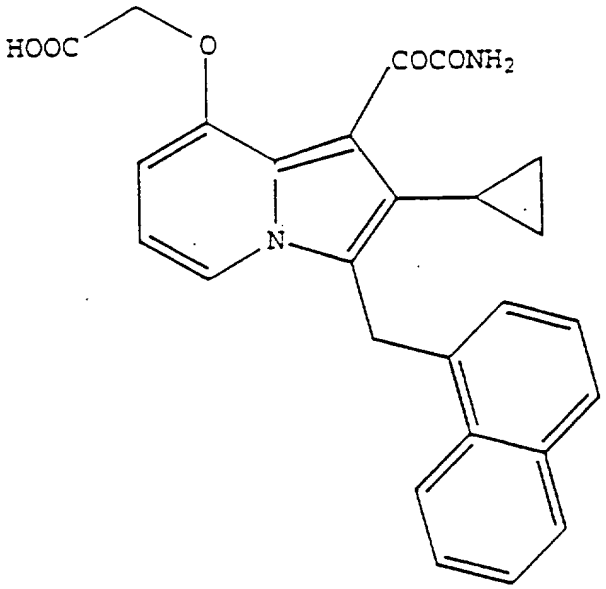
(58g)



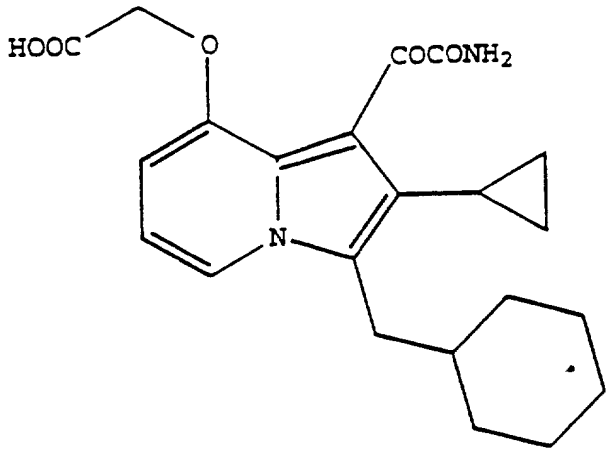
(58h)



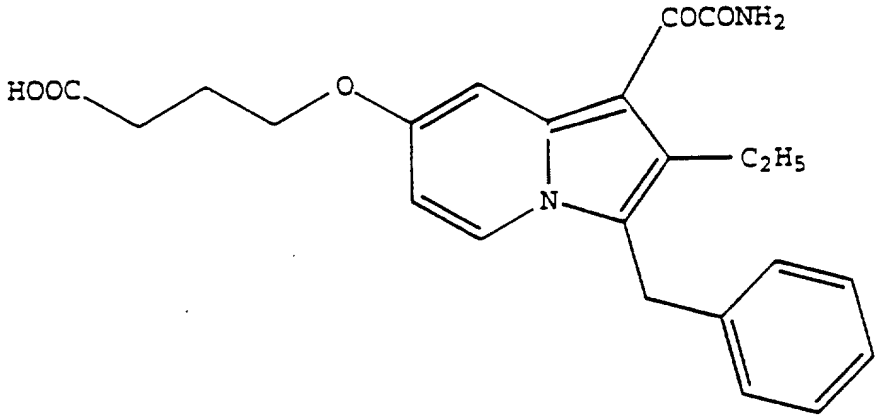
(58i)



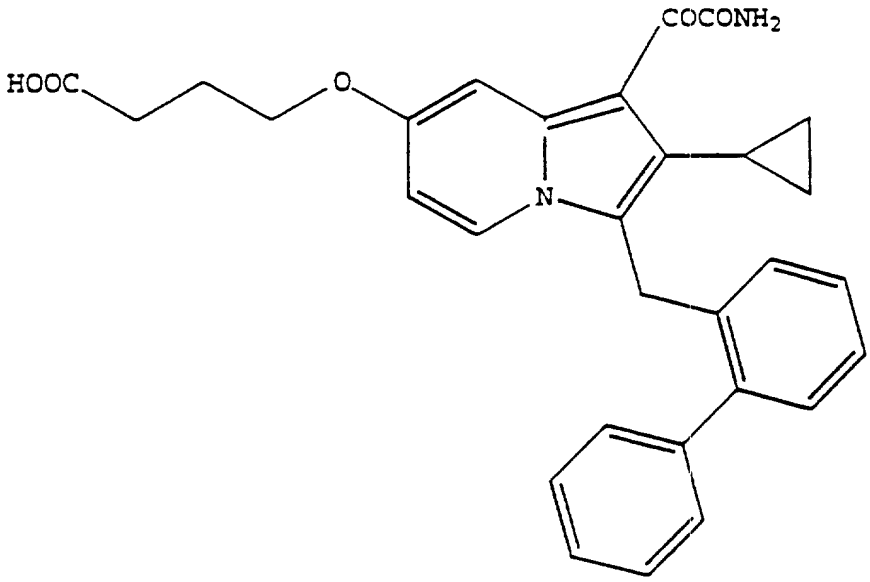
(58j)



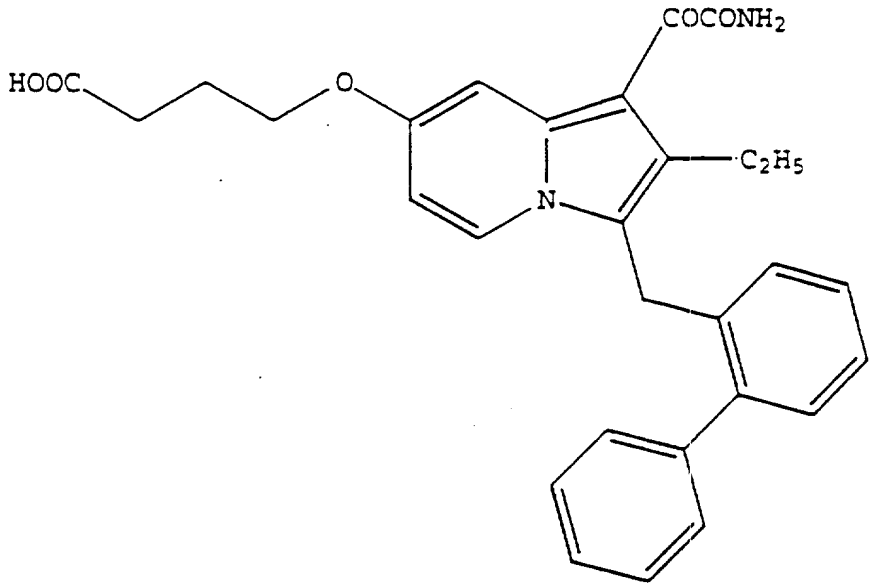
(58k)



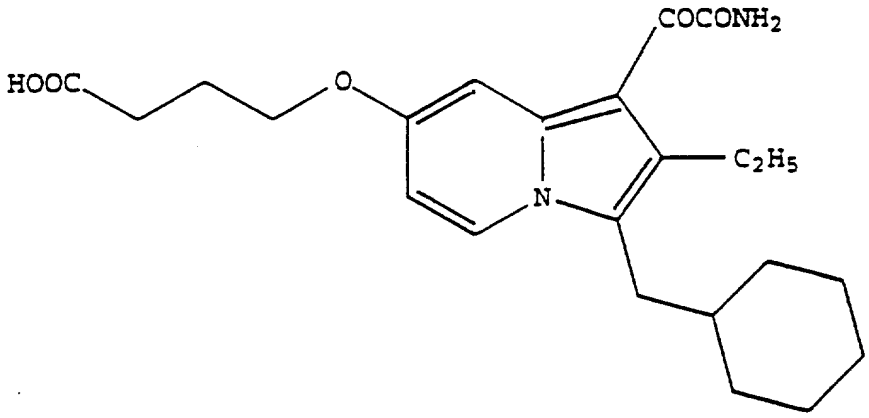
(67a)



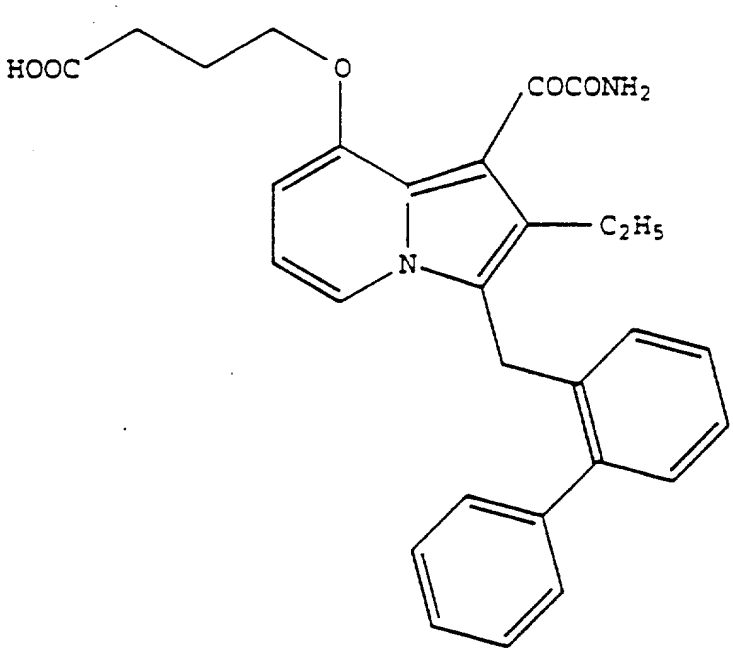
(67b)



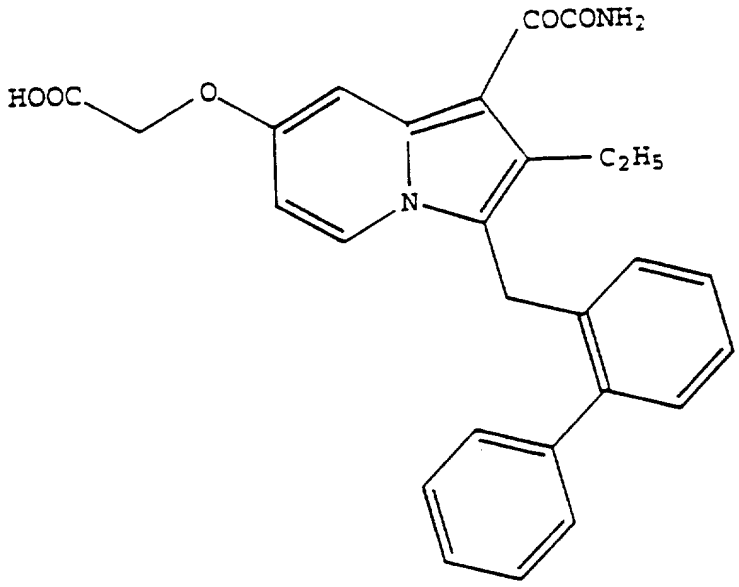
(67c)



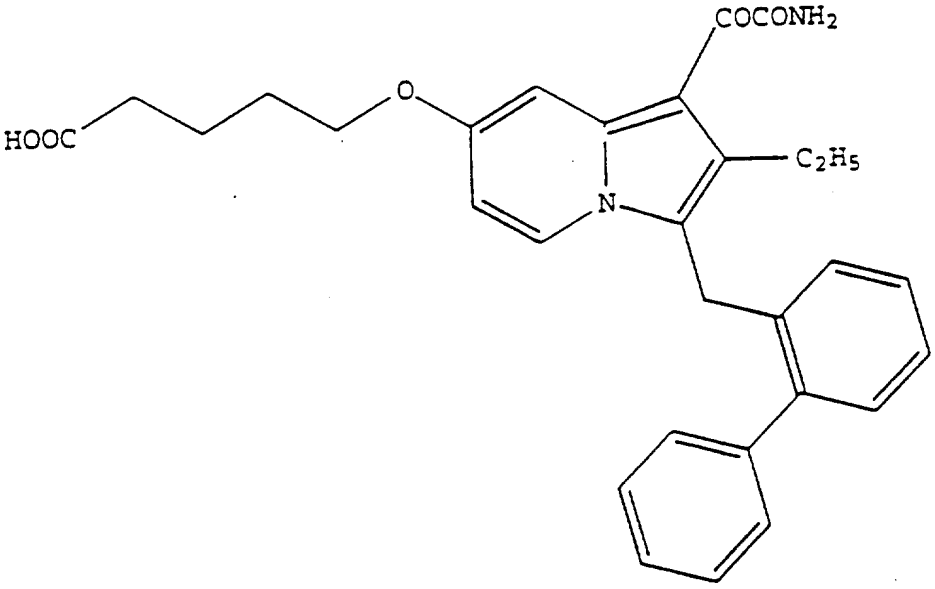
(67d)



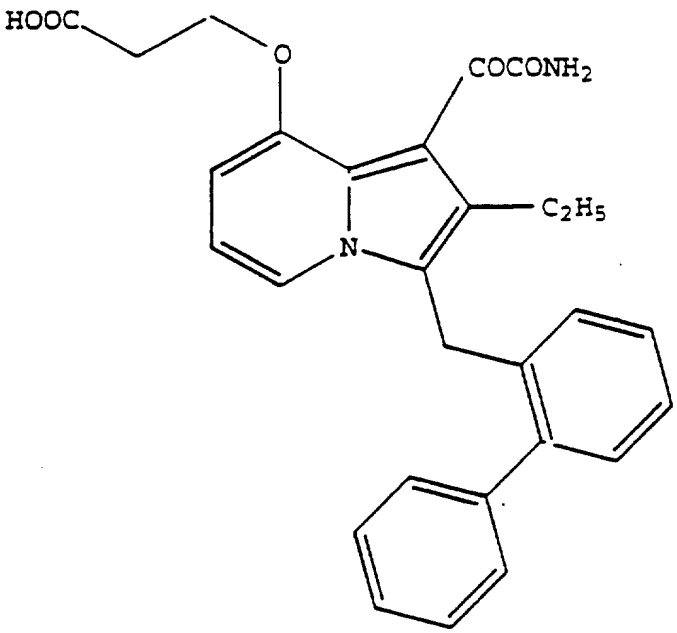
(69a)



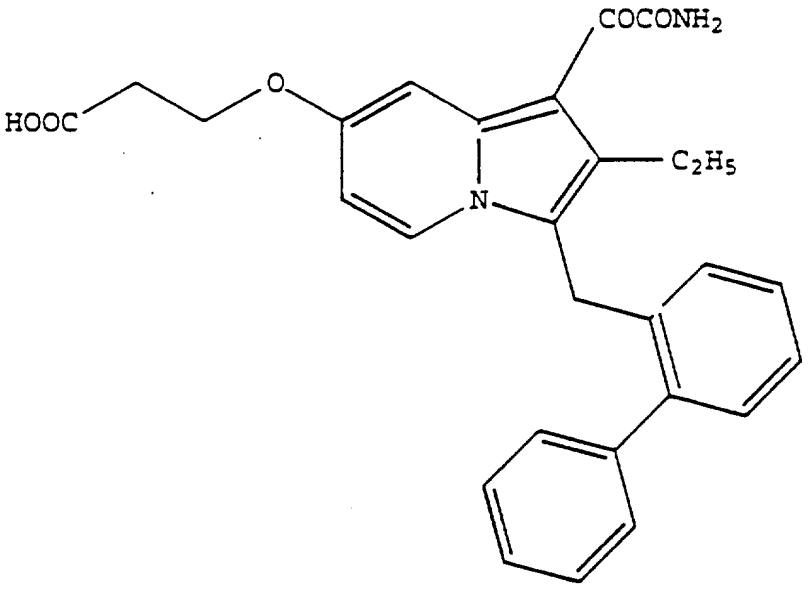
(69b)



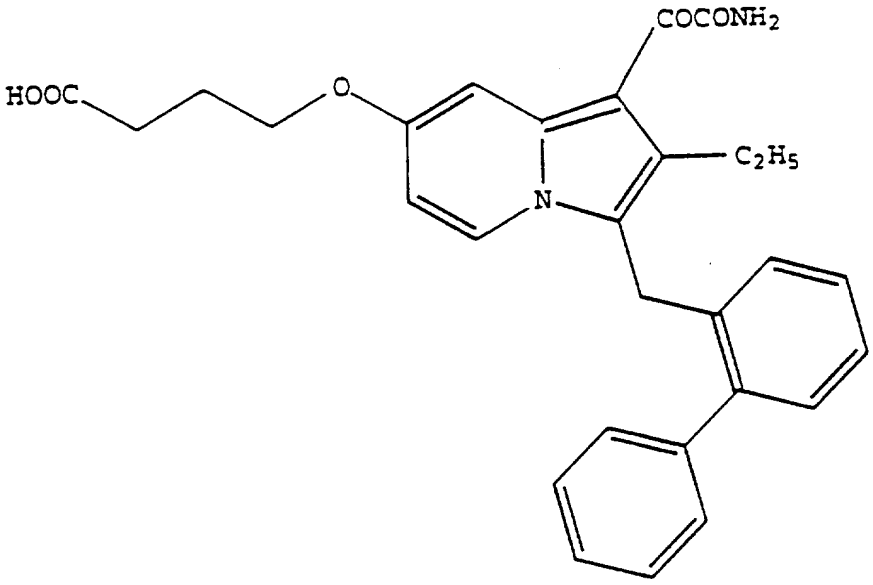
(69c)



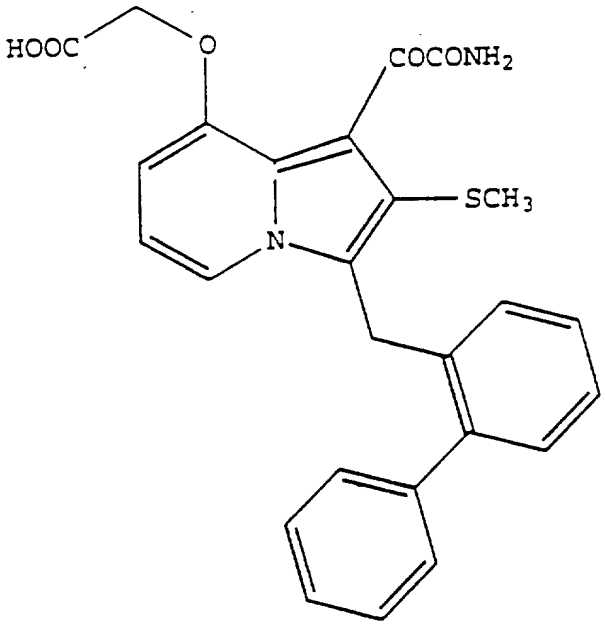
(70a)



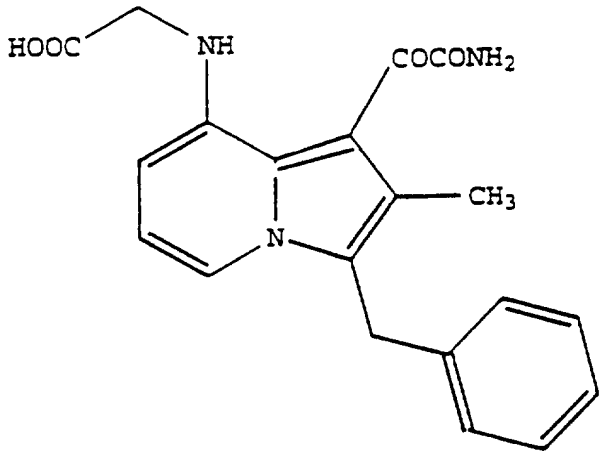
(70b)



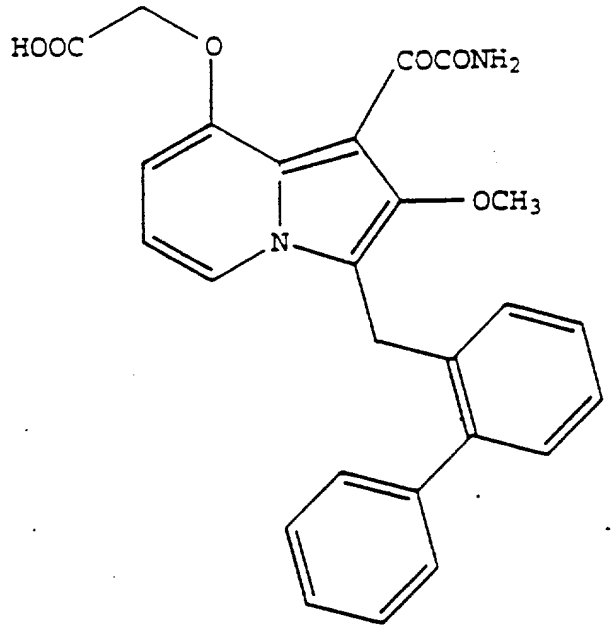
(71b)



(83)



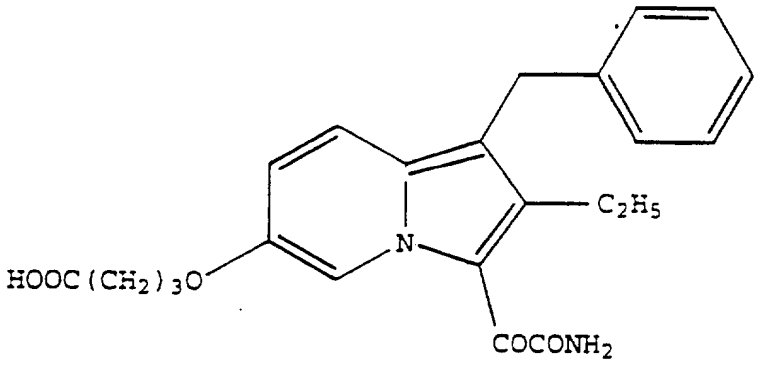
(90b)



(97)

以及上述化合物的混合物。

23. 吲哚嗪－3－乙酰胺官能团的化合物或其可药用盐、溶剂化物或前药衍生物；其中所述化合物选自用下列通式表示的化合物：



(11)

24. 一种药物组合物，包括权利要求 1 的吲哚嗪－ 1 －乙酰胺与可药用载体或稀释剂。

25. 一种药物组合物，包括权利要求 4 的吲哚嗪－ 1 －酰肼与可药用载体或稀释剂。

26. 一种药物组合物，包括权利要求 5 的吲哚嗪－ 1 －乙醛酰胺与可药用载体或稀释剂。

27. 治疗哺乳动物减轻脓毒性休克、成人呼吸窘迫征、胰腺炎、创伤、支气管哮喘、变应性鼻炎、类风湿关节炎的病理作用的方法，其中该方法包括给哺乳动物施用至少一种权利要求 1 的吲哚嗪－ 1 －乙酰胺，其用量应足够抑制 $sPLA_2$ 介导的脂肪酸释放从而能够抑制或防止花生四烯酸级联及其有害的产物。

28. 治疗哺乳动物减轻脓毒性休克、成人呼吸窘迫征、胰腺炎、创伤、支气管哮喘、变应性鼻炎、类风湿关节炎的病理作用的方法，其中该方法包括给哺乳动物施用至少一种权利要求 4 的吲哚嗪－ 1 －乙酰胺，其用量应足够抑制 $sPLA_2$ 介导的脂肪酸释放从而能够抑制或防止花生四烯酸级联及其有害的产物。

29. 治疗哺乳动物减轻脓毒性休克、成人呼吸窘迫征、胰腺炎、创伤、支气管哮喘、变应性鼻炎、类风湿关节炎的病理作用的方法，其中该方法包括给哺乳动物施用至少一种权利要求 5 的吲哚嗪－ 1 －乙酰胺，其用量应足够抑制 $sPLA_2$ 介导的脂肪酸释放从而能够抑制或防止花生四烯酸级联及其有害的产物。

30. 治疗患有或对 $sPLA_2$ 介导的脂肪酸释放敏感的疾病的哺乳动物包括人的方法，包括施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

31. 治疗患有或对 $sPLA_2$ 介导的脂肪酸释放敏感的疾病的哺乳动物包括人的方法，包括施用治疗有效量的权利要求 4 的化合物。

32. 治疗患有或对 $sPLA_2$ 介导的脂肪酸释放敏感的疾病的哺乳动物包括人的方法，包括施用治疗有效量的权利要求 5 的化合物。

说　明　书

吲哚嗪 $sPLA_2$ 抑制剂

相互参照的有关申请

本申请是 1994 年 7 月 21 日申请的美国专利申请 SN 08/278,445 的部分继续申请。

发明领域

本发明涉及用于抑制 $sPLA_2$ 介导的脂肪酸的释放的疾病如脓毒性休克的新吲哚嗪化合物。

发明背景

人非胰腺分泌磷酯酶 A_2(下文称为“ $sPLA_2$ ”)的结构和物理性质已经全部描述在两篇论文中，即“存在于类风湿关节炎滑液中的磷酯酶 A_2 的克隆和重组” Seilhamer, Jeffrey J.; Pruzanski,Waldemar; Vadas Peter; Plant, Shelley; Miller, Judy A.; Kloss, Jean; & Johnson, Lorin K.; The Journal of Biological Chemistry, Vol.264,No.10,4 月 5 日出版， pp.5335-5338,1989;和“人非胰腺分泌磷酯酶 A_2 的结构和性质” Kramer,Ruth M.;Hession,Catherine;Johansen,Berit;Hayes,Gretchen;McGray,Paula;Chow, E.Pingchang;Tizard,Richard;&Pepinsky,R.Blake;The Journal of Biological Chemistry, Vol.264,No.10, 4 月 5 日出版， pp.5768-5775,1989 。上述论文的内容在此引入作为参考。

据信 $sPLA_2$ 是一种在花生四烯酸级联中的速度限制酶，它水解膜磷脂。因此，开发出能抑制 $sPLA_2$ 介导的脂肪酸(例如花生四烯酸)释放的化合物，这些化合物可用于一般治疗 $sPLA_2$ 过量产生诱导和/或维持的疾病如脓毒性休克、成人呼吸窘迫征、胰腺炎、创伤、支气管哮喘、变应性鼻炎、类风湿关节炎、痛风、肾小球性肾炎等。

美国专利 2,825,734 描述了用 3 - 吲哚乙醛酰胺中间体如 1 - 苯乙基 - 2 - 乙基 - 6 - 羧基 - N - 丙基 - 3 - 吲哚乙醛酰胺(参见实施例 30)制备 3 -(2 - 氨基 - 1 - 羟基乙基)吲哚类化合物。

美国专利 2,890,233 描述了几种 3 - 吲哚乙酸的酰胺衍生物。

美国专利 3,196,162; 3,242,162;3,242,163 和 3,242,193(参见第 3 栏,第 55 - 60 行)描述了吲哚基脂肪酸以及它们的有关的酯和酰胺。

美国专利 3,271,416 描述了用作防晒剂和中间体的吲哚基脂肪酸。这

些酸可以是 - NH_2 取代的。

美国专利 3,351,630 描述了 α - 取代的 3 - 吲哚基乙酸化合物及其制备方法，包括乙醛酰胺中间体在内。

美国专利 3,449,363 描述了在吲哚环的 3 位上具有乙醛酰胺基的三氟甲基吲哚。这些化合物据称为止痛剂。

美国专利 5,132,319 描述了一些 1 - (羟基氨基烷基)吲哚衍生物，它们作为白细胞三烯生物合成抑制剂。

论文"产生 WAY - 121,520 即一种三芳基型消炎痛基磷酯酶 A_2(PLA_2)白细胞三烯生物合成抑制剂的结构 - 活性关系"， A Kreft 等人，药剂和作用，特别会议会议论文集，第 39 卷 (1993),pp. C33-C35,ISSN 0065-4299,Birkhauser Verlag 出版, Basel Switzerland；(第 6 届炎症研究协会国际会议， 1992 年 9 月 20 - 24 日， White Haven, PA/USA, Guest Editors, D.W. Morgan & A.K. Welton)描述了通过消炎痛类似物抑制磷酯酶 A_2，并且描述了具有苄基和酸性的取代基的吲哚化合物。

题为"具有生物活性 VI 的吲哚嗪衍生物， 1 -(2 - 氨基乙基)- 3 - 苄基 - 7 - 甲氧基 - 2 - 甲基吲哚嗪，盐酸苄甲甲氧色胺结构类似物" GM Cingolani, F. Claudi, M. Massi & F. Venturi, Eur. J. Med. Chem. (1990) 25, pp.709-712, Elsevier, Paris 出版的论文(短通讯)描述了所选择的吲哚嗪以及它们的平滑肌的活性。

论文"消炎痛的吲哚嗪类似物" C. Casagrande, A. Invernizzi, R. Ferrini, & G. Miragoli, Il Farmaco-Ed.Sc.-Vol.26-fasc.12,pp.1059-1073,描述对所选择的消炎痛类似物的药物试验。

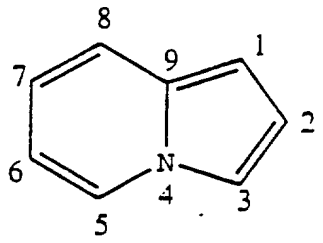
欧洲专利申请 0519353(申请号 92109968.5)描述具有药理活性如对睾酮还原酶的抑制活性的吲哚嗪衍生物。

欧洲专利申请 0620214(申请号 94302646.8)描述具有 $sPLA_2$ 抑制活性的吲哚的酰肼衍生物。

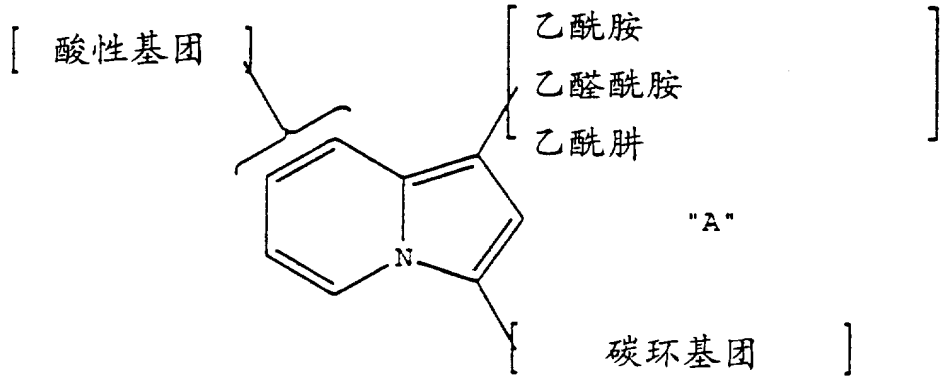
人们希望开发出用于 $sPLA_2$ 诱导的疾病的新化合物和治疗方法。

发明概述

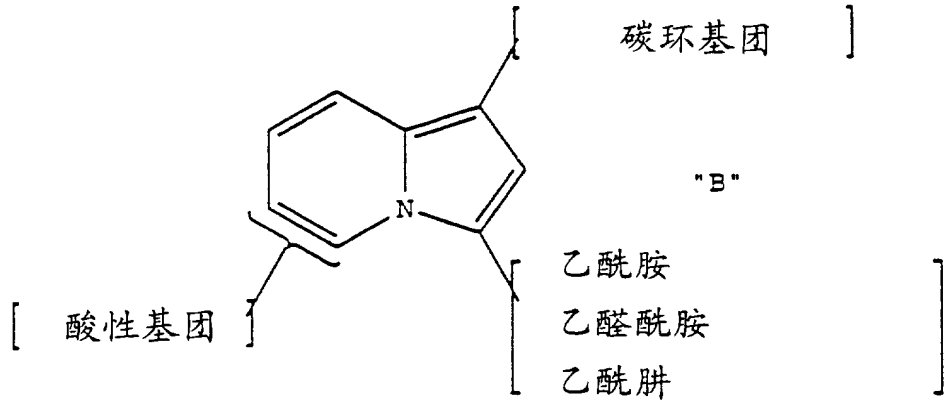
本发明为具有下式所示的环和取代数目位置的吲哚嗪化合物的新用途:



另外，本发明为具有在下列结构式“A”和“B”所示的两个一般构型的一类新的吲哚嗪化合物：



在构型“A”中乙酰胺、乙酰肼或乙醛酰胺部分存在于1位，较大(C_7 - C_{30})有机的(例如碳环)基团存在于3位，酸性基团存在于7或8位。



在构型“B”中乙酰胺、乙酰肼或乙醛酰胺部分存在于3位，较大(C_7 - C_{30})有机(例如碳环)基团存在于1位，酸性基团存在于5或6位。

这些吲哚嗪-1-官能团和吲哚嗪-3-官能团的本发明化合物能有效地抑制人的$sPLA_2$介导的脂肪酸的释放。

本发明还涉及药物组合物，它含有选自通式“A”和“B”表示的新吲哚嗪化合物的吲哚嗪-1-官能团或吲哚嗪-3-官能团的化合物及其混合物。

本发明还涉及预防和治疗脓毒性休克、成人呼吸窘迫征、胰腺炎、创伤、支气管哮喘、变应性鼻炎、类风湿关节炎、痛风、肾小球性肾炎和有关疾病，该方法包括与治疗有效量的选自通式“A”和“B”表示的新吲哚嗪化合物的吲哚嗪－1－官能团或吲哚嗪－3－官能团的化合物及其混合物接触。

本发明的详细描述

定义

本发明的吲哚嗪乙酰胺、乙酰肼(下文称为“肼”)和乙醛酰胺使用一些定义术语如下：

除非另有说明，术语“烷基”本身或作为其他取代基的一部分是指直链或支链一价烃基如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基和正己基。

单独或与其他术语结合使用的术语“链烯基”是指具有指定碳原子数目范围的直链或支链一价烃基，典型的基团为乙烯基、丙烯基、丁烯基、异戊烯基和各种丁烯基异构形式。

术语“烃基”是指仅含有碳和氢的有机基团。

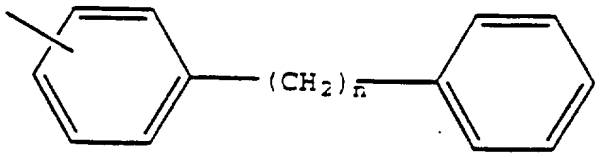
术语“碳环基”是指由饱和或不饱和的取代或不取代的5－14元有机环衍生的基团，形成环的原子(除了氢以外)仅为碳原子。

术语“卤代”是指氟、氯、溴或碘。

术语“杂环基”是指由具有5－14个环原子并且含有1－3个选自氮、氧或硫的杂原子的单环或多环的饱和或不饱和的取代或不取代的杂环衍生的基团，典型的杂环基团为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、苯基咪唑基、三唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、吲哚基、咔唑基、降哈尔满基、氮杂吲哚基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、硫茚基、二苯并噻吩基、吲唑基、咪唑并(1.2－A)吡啶基、苯并三唑基、苯邻甲内酰胺基、1,2－苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、吡啶基、联吡啶基、苯基吡啶基、苄基吡啶基、嘧啶基、苯基嘧啶基、吡嗪基、1,3,5－三嗪基、喹啉基、2,3－二氮杂萘基、喹唑啉基和喹喔啉基。

典型的碳环基为环烷基、环烯基、苯基、萘基、降冰片基、二环庚二烯基、甲苯基、二甲苯基、茚基、均二苯乙烯基、三联苯基、二苯基乙烯基、苯基环己烯基、苊基、蒽基、联苯基、联苄基和由式(bb)表示的

有关的联苄基同系基团，



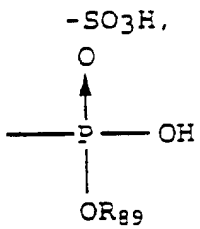
(bb)

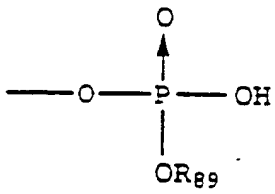
其中 n 为 1 - 8。

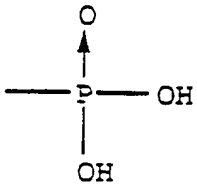
术语“不干扰的取代基”是指不阻碍或显著降低对 $sPLA_2$ 介导的脂肪酸的释放的抑制。不干扰的取代基适合于在吲哚嗪环(如下文式 IA 所示)的 5， 6， 7 和/或 8 位上取代，适合于在杂环基团和碳环基团上的取代基的基团定义如上。不干扰基团的实例为 C_1 - C_6 烷基， C_2 - C_6 链烯基， C_2 - C_6 炔基、 C_7 - C_{12} 芳烷基、 C_7 - C_{12} 烷芳基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、苯基、甲苯基、二甲苯基、联苯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 链烯氧基、 C_1 - C_6 炔氧基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷氧基、 C_2 - C_{12} 烷基羰基、 C_2 - C_{12} 烷基羰基氨基、 C_2 - C_{12} 烷氧基氨基、 C_2 - C_{12} 烷氧基氨基羰基、 C_1 - C_{12} 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_2 - C_{12} 烷硫基羰基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷 基磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 - C(O)O(C_1 - C_6 烷基)、-$(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6 烷基)、苄氧基、苯氧基、苯硫基、 -(CONHSO$_2$R)、-CHO 、氨基、脒基、溴代、氨基甲酰基、羧基、烷氧羰基、-$(CH_2)_n$-CO_2H, 氯代、氰基、氰基胍基、氟代、胍基、酰肼、肼基、酰肼基、羟基、羟基氨基、碘代、硝基、膦酰基、 - SO_3H 、硫缩醛、硫代羰基和 C_1 - C_6 羰基；其中 n 为 1 - 8。

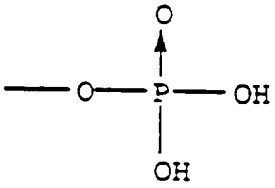
术语“酸性基团”是指通过合适的连接原子(下文称为“酸键体”)与吲哚嗪环连接的有机基团，它作为能够与氢键合的质子给予体。酸性基团的实例如下：

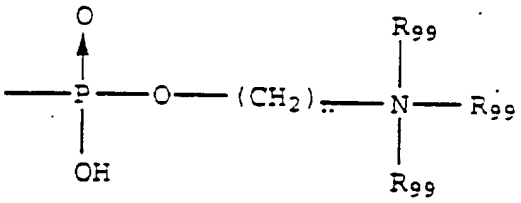
- 5 - 四唑基，

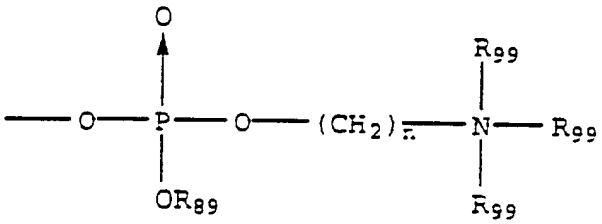


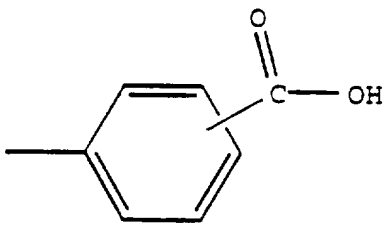


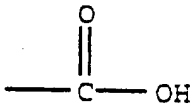






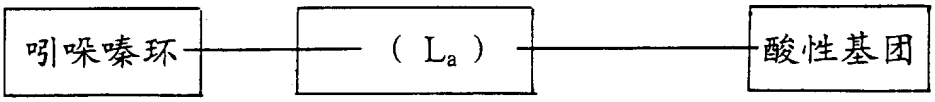




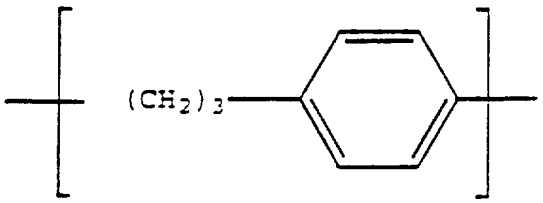


其中 n 为 1 - 8， R_{89} 为金属或 C_1 - C_{10} 烷基，以及 R_{99} 为氢或 C_1 - C_{10} 烷基。

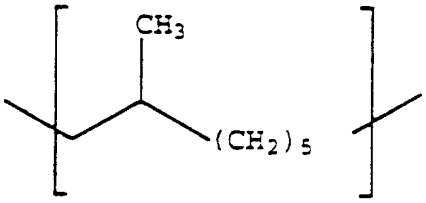
词“酸键体”是指两价键基团，它用符号 -(La)- 表示，该基团的作用是按下列一般关系使吲哚嗪环与酸性基团连接:



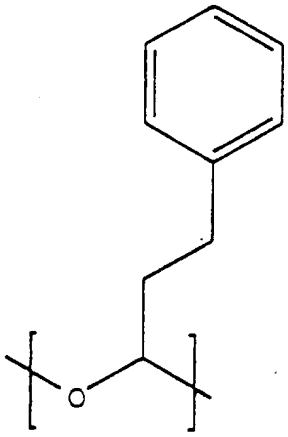
词“酸键体长度”是指使吲哚嗪环与酸性基团连接的键基团 -(La)- 的最短链中的原子(除氢之外)的数目。在 -(La)- 中存在碳环时按近似等于碳环的计算直径计算原子数目。因此，在酸键体中的苯或环己烷环在计算 -(La)- 的长度时按 2 个原子计算。典型的酸键体基团为;



(a)



(b)



(c)

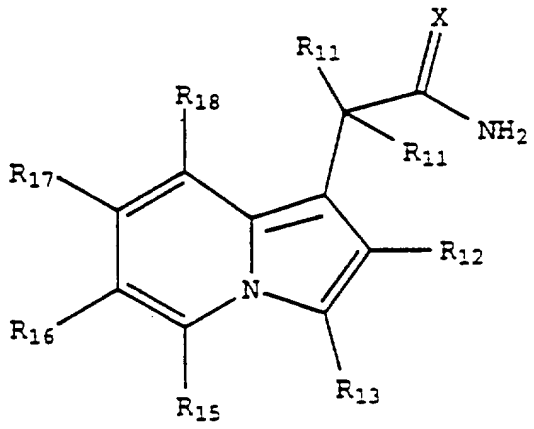
其中，基团(a)、(b)和(c)的酸键体长度分别为 5， 7 和 2 。

术语“胺”包括伯、仲和叔胺。

本发明的“A”型构型的吲哚嗪化合物:

有三类“A”型构型的本发明的吲哚嗪化合物，它们用如下的结构式(IA)、(IIA)和(IIIA)表示:

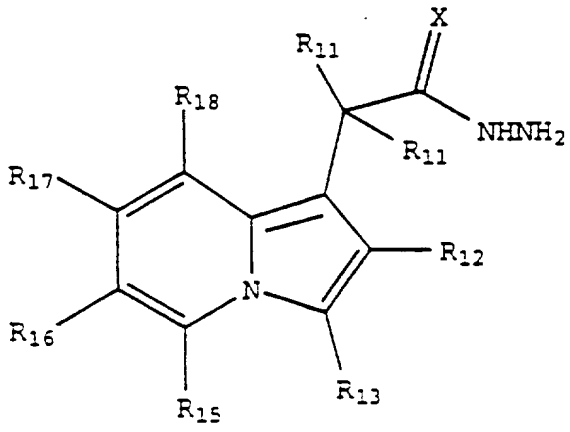
用下式(IA)表示的吲哚嗪－1－乙酰胺:



(IA)

其中X为氧或硫，R_{11}各自独立地为氢、C_1－C_3烷基或卤代，所有其他的基团如下所定义。

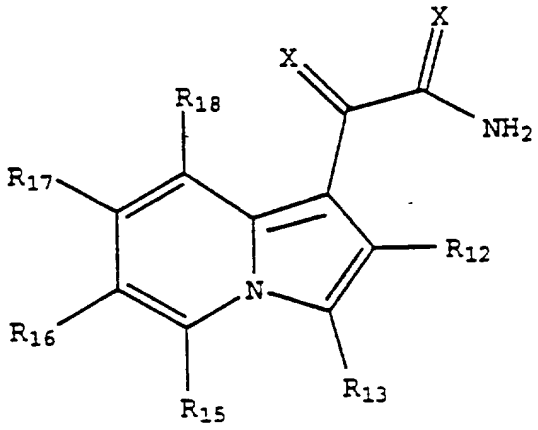
用下式(IIA)表示的吲哚嗪－1－酰肼:



(IIA)

其中X为氧或硫，R_{11}各自独立地为氢、C_1－C_3烷基或卤代，所有其他的基团如下所定义。

用下式(IIIA)表示的吲哚嗪－1－乙醛酰胺:



(IIIA)

其中 X 独立地为氧或硫，所有其他的基团如下所定义。

对于上述的式(IA)、(IIA)和(IIIA)，剩余的基团定义如下：

R_{13} 选自基团(a)、(b)和(c)，这里：

(a)为 C_7 - C_{20} 烷基，C_7 - C_{20} 链烯基、C_7 - C_{20} 炔基、碳环基或杂环基，或

(b)为用一个或多个独立地选自不干扰的取代基所取代的(a)基团之一；或

(c)为基团 -(L)- R_{80}；其中，-(L)- 为 1 - 12 个原子的二价键基团，R_{80} 选自(a)或(b)；

R_{12} 为氢、卤代、C_1 - C_3 烷基、C_3 - C_4 环烷基、C_3 - C_4 环烯基、- O -(C_1 - C_2 烷基)、- S -(C_1 - C_2 烷基)、或具有总计 1 - 3 个除氢之外的原子的不干扰取代基；(也就是说，R_{12} 基团可含有氢原子，但剩余的原子包括总计 1 - 3 个非氢原子)；

R_{17} 和 R_{18} 独立地选自氢、不干扰取代基或基团 -(L_a)-(酸性基团)；其中 -(L_a)- 为具有 1 - 10 个酸键体长度的酸键体；其条件是至少 R_{17} 和 R_{18} 之一必需是被结合的基团 -(L_a)-(酸性基团)；以及

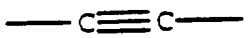
R_{15} 和 R_{16} 各自独立地选自氢、不干扰取代基、碳环基、被不干扰的取代基取代的碳环基、杂环基、以及被不干扰的取代基取代的杂环基。

<u>优选的一小类本发明的“A”型吲哚嗪化合物</u>：

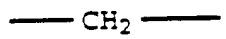
优选的一小类式(IA)、(IIA)和(IIIA)化合物为其中所有的 X 为氧的化合物。

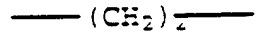
另一优选的一小类式(IA)、(IIA)和(IIIA)化合物为其中 R_{12} 选自卤代、环丙基、甲基、乙基、丙基、- O - 甲基和 - S - 甲基的化合物。

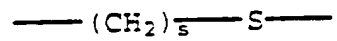
另一优选的一小类式(IA)、(IIA)和(IIIA)化合物为如下定义的化合物，其中对于 R_{13} 来说，－(L)－选自：

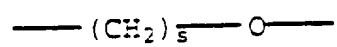




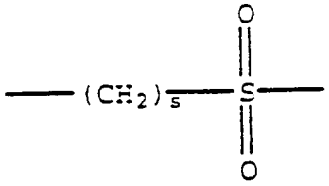






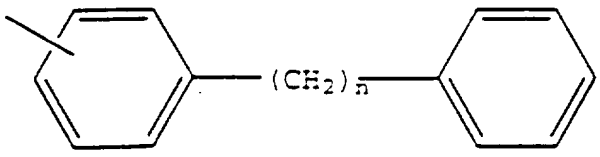


和



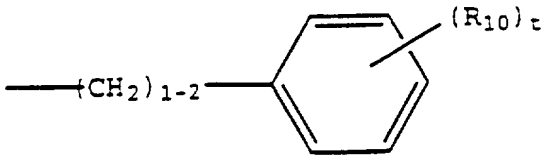
其中 s 为 0 或 1 。

另一优选的一小类式(IA)、(IIA)和(IIIA)化合物为如下定义的化合物，其中对于 R_{13} 来说，基团 R_{80} 为碳环基并且选自环烷基、环烯基、苯基、萘基、降冰片基、二环庚二烯基、甲苯基、二甲苯基、茚基、均二苯乙烯基、三联苯基、二苯基乙烯基、苯基环己烯基、苊基、蒽基、联苯基、联苄基和由式(bb)表示的有关的联苄基同系基团，

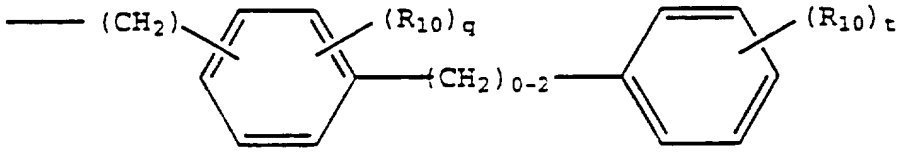


(bb)

其中 n 为 1 － 8 。特别优选的是 R_{13} 选自如下基团的化合物：



和

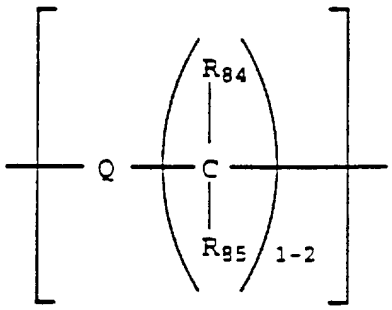


；

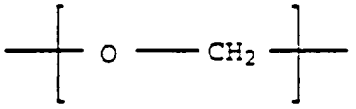
其中 R_{10} 为独立地选自卤代、C_1 - C_{10} 烷基、C_1 - C_{10} 烷氧基、- S -(C_1 - C_{10} 烷基)和 C_1 - C_{10} 卤代烷基、q 为 0 - 4，t 为 0 - 5。

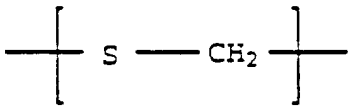
另一优选的一小类式(IA)、(IIA)和(IIIA)化合物为如下定义的化合物，其中 R_{18} 为具有酸键体长度为 2 或 3 的酸键体的取代基。

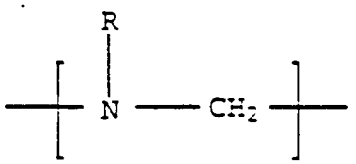
另一优选的一小类式(IA)、(IIA)和(IIIA)化合物为如下定义的化合物，其中 R_{18} 包括酸性基团，酸性基团的酸键体具有的酸健体长度为 2 或 3，R_{18} 的酸键体基团 -(L_a)- 选自下列通式表示的基团；

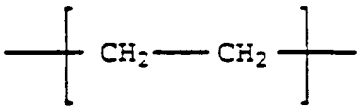


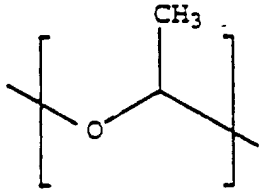
其中 Q 选自基团 -(CH_2)-、- O -、- NH - 和 - S -，以及 R_{84} 和 R_{85} 各自独立地选自氢、C_1 - C_{10} 烷基、芳基、C_1 - C_{10} 烷基芳基、C_1 - C_{10} 芳基烷基、羧基、烷氧羰基和卤代。最优选的是如下定义的化合物，其中 R_{18} 的酸键体基团 -(L_a)- 选自下列具体的基团；



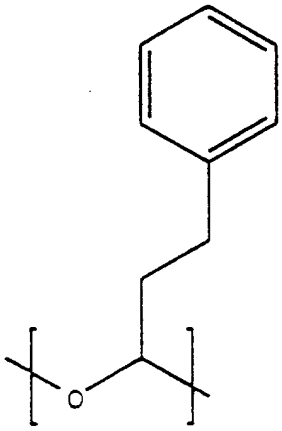






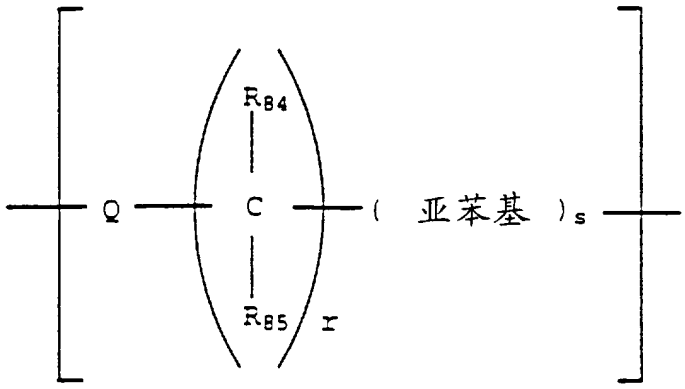


和

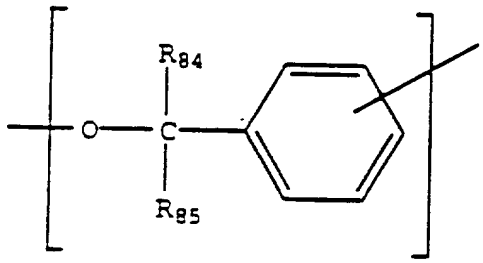


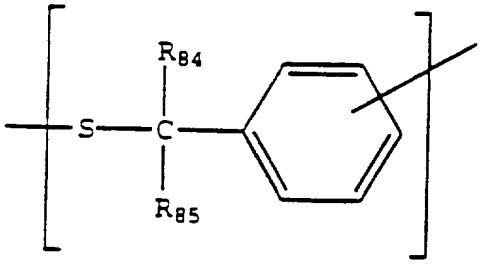
其中 R 为 H 或 C_1 - C_4 烷基。

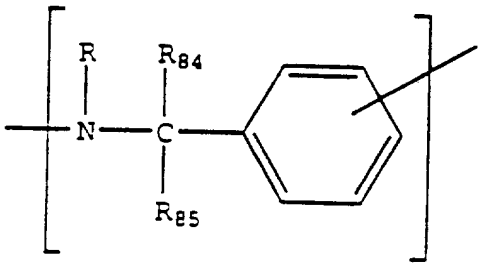
另一优选的一小类式(IA)、(IIA)和(IIIA)化合物为如下定义的化合物，其中 R_{17} 包括酸性基团， R_{17} 的酸性基团的酸键体具有的酸健体长度为 3 - 10 原子， R_{18} 的酸键体基团 -(L_a)- 选自；

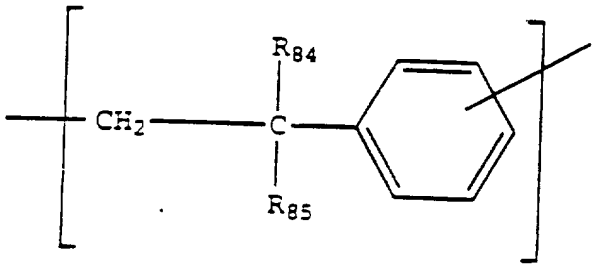


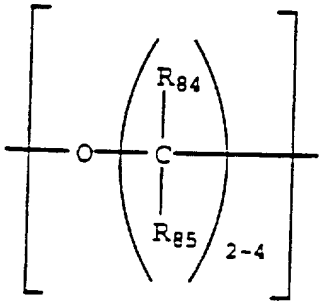
其中 r 为 1 - 7， s 为 0 或 1， Q 选自基团 -(CH_2)-、 - O -、 - NH - 和 - S -，以及 R_{84} 和 R_{85} 各自独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、 C_1 - C_{10} 烷基芳基、 C_1 - C_{10} 芳基烷基、羧基、烷氧羰基和卤代。最优选的是如下定义的化合物，其中 R_{17} 的酸键体基团 -(L_a)- 选自下列具体的基团；

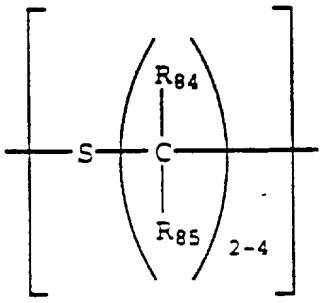

R84
O
C
R85

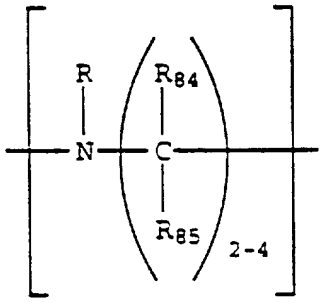

R84
S
C
R85


R
R84
N
C
R85

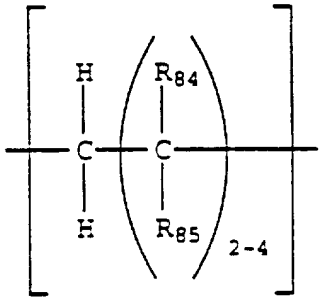

R84
CH2
C
R85


R84
O
C
R85
2-4





和

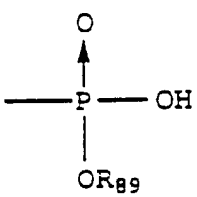


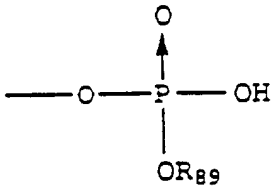
其中 R 为氢或 C_1 - C_4 烷基， R_{84} 和 R_{85} 各自独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、 C_1 - C_{10} 烷基芳基、 C_1 - C_{10} 芳基烷基、羧基、烷氧羰基和卤代。

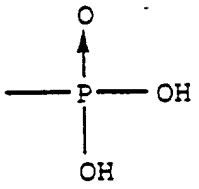
另一优选的一小类式(IA)、(IIA)和(IIIA)化合物为如下定义的化合物(或其盐和前药衍生物)，其中 R_{17} 和/或 R_{18} 上的酸性基团选自：

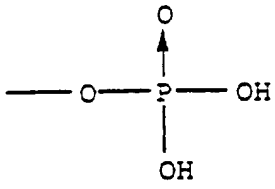
- 5 - 四唑基，

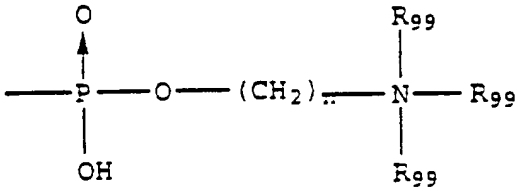
$-SO_3H$，

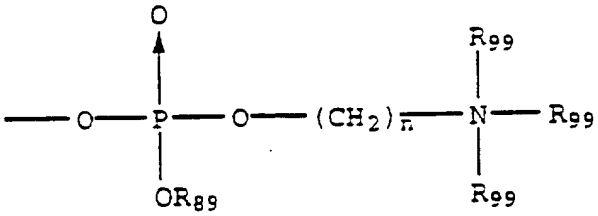


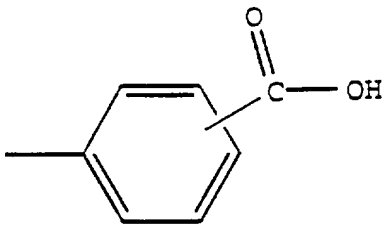


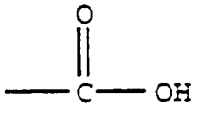












其中n为1－8，R_{89}为金属或C_1－C_{10}烷基，R_{99}为氢或C_1－C_{10}烷基。特别优选的化合物为其中R_{17}和/或R_{18}的酸性基团选自；

—— CO_2H

—— SO_3H

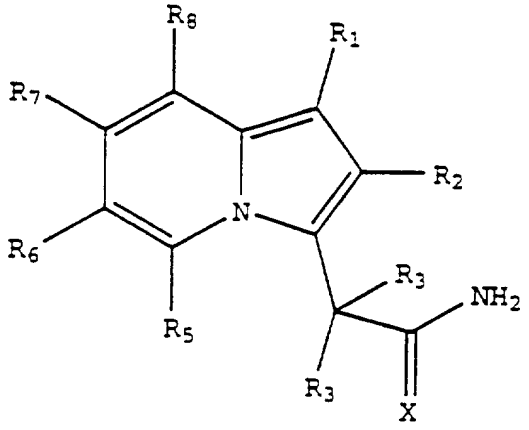
—— $P(O)(OH)_2$，

的化合物或其盐和前药(例如酯)衍生物。羧基为最优选的酸性基团，最优选的是R_{17}或R_{18}仅有一个含有酸性基团。

另一优选的一小类式(IA)、(IIA)和(IIIA)化合物为如下定义的化合物，其中R_{15}和R_{16}各自独立地选自氢和不干扰取代基，不干扰取代基选自C_1－C_6烷基，C_2－C_6链烯基，C_2－C_6炔基、C_7－C_{12}芳烷基、C_7－C_{12}烷芳基、C_3－C_8环烷基、C_3－C_8环烯基、苯基、甲苯基、二甲苯基、联苯基、C_1－C_6烷氧基、C_1－C_6链烯氧基、C_1－C_6炔氧基、C_2－C_{12}烷氧基烷基、C_2－C_{12}烷氧基烷氧基、C_2－C_{12}烷基羰基、C_2－C_{12}烷基羰基氨基、C_2－C_{12}烷氧基氨基、C_2－C_{12}烷氧基氨基羰基、C_1－C_{12}烷基氨基、C_1－C_6烷硫基、C_2－C_{12}烷硫基羰基、C_1－C_6烷基亚磺酰基、C_1－C_6烷基磺酰基、C_1－C_6卤代烷氧基、C_1－C_6卤代烷　基磺酰基、C_1－C_6卤代烷基、C_1－C_6羟基烷基、－C(O)O(C_1－C_6烷基)、-$(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6烷基)、芐氧基、苯氧基、苯硫基、－(CONHSO$_2$R)、-CHO、氨基、脒基、溴代、氨基甲酰基、羧基、烷氧羰基、-$(CH_2)_n$-CO_2H，氯代、氰基、氰基胍基、氟代、胍基、酰肼、肼基、酰肼基、羟基、羟基氨基、碘代、硝基、膦酰基、－SO_3H、硫缩醛、硫代羰基和C_1－C_6羰基；其中n为1－8。

B)<u>具有通式(IB)的本发明的“B”型吲哚嗪－3－乙酰胺化合物</u>:

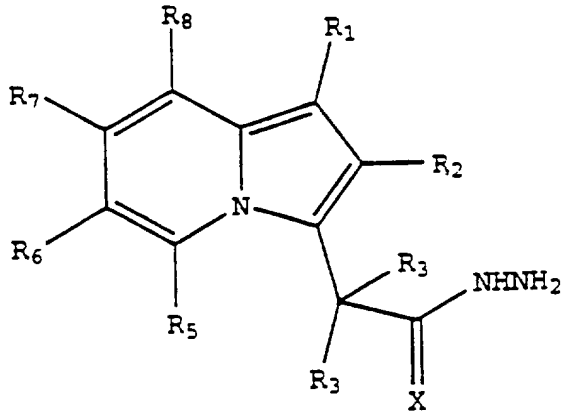
A)用下式(IB)表示的吲哚嗪－1－乙酰胺:



(IB)

其中R_3各自独立地为氢、C_1－C_3烷基或卤代；X选自氧或硫，所有其他的基团如下所定义。

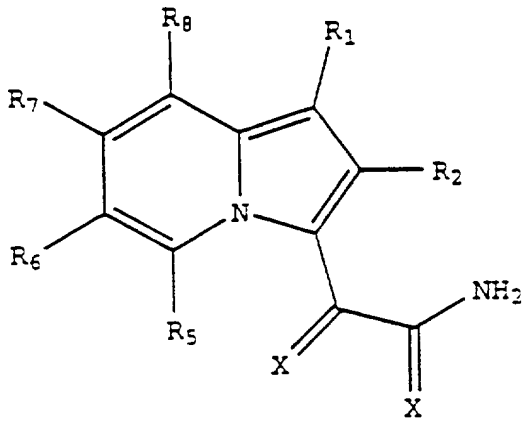
B)用下式(IIB)表示的吲哚嗪－1－酰肼:



(IIB)

其中 R_3 各自独立地为氢、C_1 - C_3 烷基或卤代；X 选自氧或硫，所有其他的基团如下所定义。

C)用下式(IIIB)表示的吲哚嗪 - 1 - 乙醛酰胺:



(IIIB)

其中 X 独立地为氧或硫，所有其他的基团如下所定义。

对于上述的式(IB)、(IIB)和(IIIB)，剩余的基团定义如下:

R_1 选自基团(a)、(b)和(c)，这里:

(a)为 C_7 - C_{20} 烷基，C_7 - C_{20} 链烯基、C_7 - C_{20} 炔基、碳环基或杂环基，或

(b)为用一个或多个独立地选自不干扰的取代基所取代的(a)基团之一；或

(c)为基团 -(L)- R_{80}；其中，-(L)- 为 1 - 12 个原子的二价键基团，R_{80} 选自(a)或(b);

R_2 为氢、卤代、C_1 - C_3 烷基、C_3 - C_4 环烷基、C_3 - C_4 环烯基、- O -(C_1 - C_2 烷基)、- S -(C_1 - C_2 烷基)、或具有总计 1 - 3 个除氢

之外的原子的不干扰取代基；(也就是说，R_2基团可含有氢原子，但剩余的原子包括总计 1 - 3 个非氢原子)；

R_5和R_6独立地选自氢、不干扰取代基或基团 -(L_a)-(酸性基团)；其中 -(L_a)- 为具有 1 - 10 个酸键体长度的酸键体；其条件是至少R_5和R_6之一必需是基团 -(L_a)-(酸性基团)；

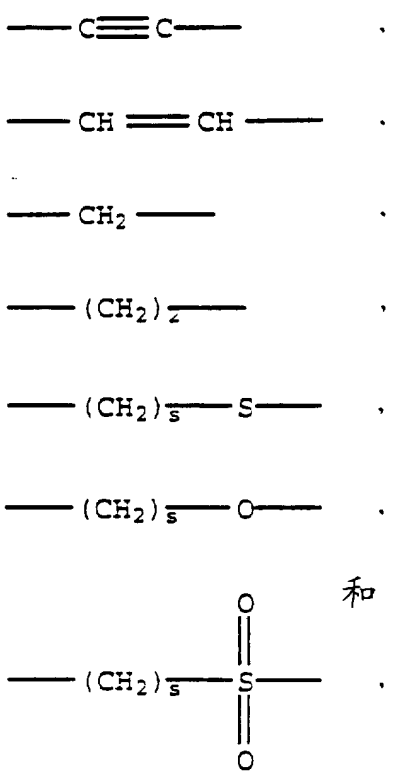
R_7和R_8各自独立地选自氢、不干扰取代基、碳环基、被不干扰的取代基取代的碳环基、杂环基、以及被不干扰的取代基取代的杂环基。

优选的一小类本发明的“B”型吲哚嗪化合物：

优选的一小类式(IB)、(IIB)和(IIIB)化合物为其中所有的 X 为氧的化合物。

另一优选的一小类式(IB)、(IIB)和(IIIB)化合物为其中 R_2 选自卤代、环丙基、甲基、乙基、丙基、-O-甲基和-S-甲基的化合物。

另一优选的一小类式(IB)、(IIB)和(IIIB)化合物为如下定义的化合物，其中对于R_1来说，-(L)-选自：

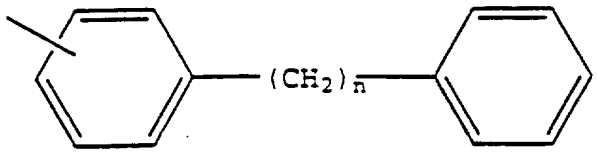


和

其中 s 为 0 或 1。

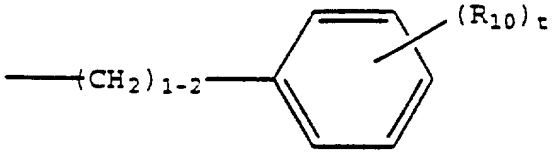
另一优选的一小类式(IB)、(IIB)和(IIIB)化合物为如下定义的化合

物，其中对于 R_1 来说，基团 R_{80} 为碳环基并且选自环烷基、环烯基、苯基、萘基、降冰片基、二环庚二烯基、甲苯基、二甲苯基、茚基、均二苯乙烯基、三联苯基、二苯基乙烯基、苯基环己烯基、苊基、蒽基、联苯基、联苄基和由式(bb)表示的有关的联苄基同系基团，

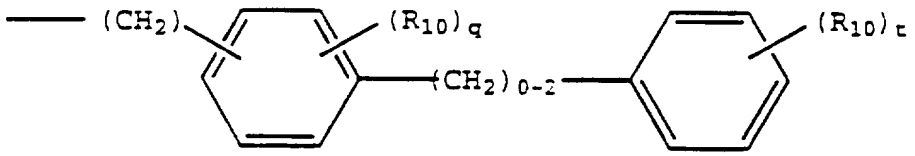


(bb)

其中 n 为 1 - 8。特别优选的是 R_1 选自如下基团的化合物:



和

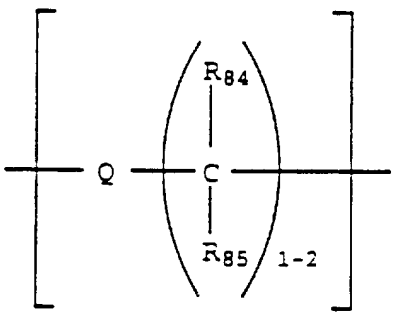


;

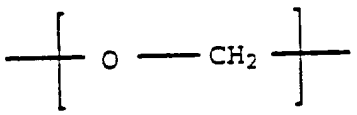
其中 R_{10} 为独立地选自卤代、C_1 - C_{10} 烷基、C_1 - C_{10} 烷氧基、- S - (C_1 - C_{10} 烷基)和 C_1 - C_{10} 卤代烷基、q 为 0 - 4，t 为 0 - 5。

另一优选的一小类式(IB)、(IIB)和(IIIB)化合物为如下定义的化合物，其中 R_5 为具有酸键体长度为 2 或 3 的酸键体的取代基。

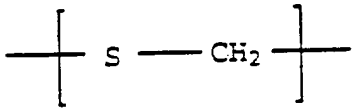
另一优选的一小类式(IB)、(IIB)和(IIIB)化合物为如下定义的化合物，其中 R_5 包括酸性基团，酸性基团的酸键体具有的酸健体长度为 2 或 3，R_5 的酸键体基团 - (L_a) - 选自下列通式表示的基团;



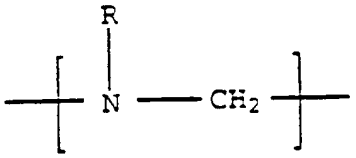
其中 Q 选自基团 -(CH_2)-、-O-、-NH-和-S-，以及 R_{84} 和 R_{85} 各自独立地选自氢、C_1 - C_{10} 烷基、芳基、C_1 - C_{10} 烷基芳基、C_1 - C_{10} 芳基烷基、羧基、烷氧羰基和卤代。最优选的是如下定义的化合物，其中 R_5 的酸键体基团 -(L_a)- 选自下列具体的基团；



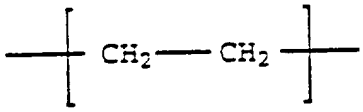
，



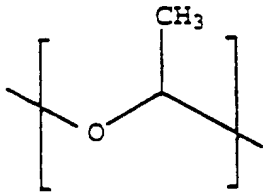
，



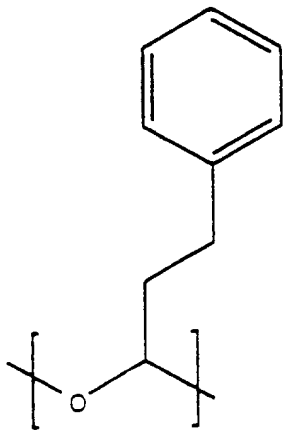
，



，



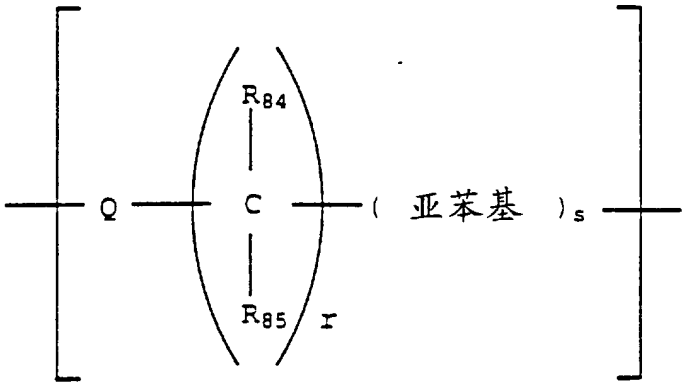
和



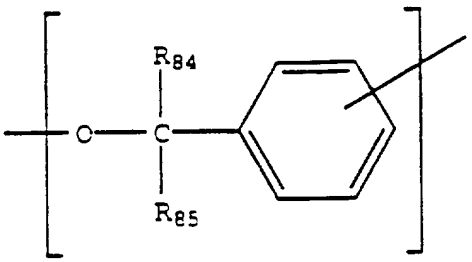
其中 R 为 H 或 C_1 - C_4 烷基。

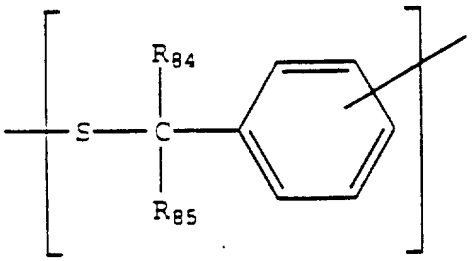
另一优选的一小类式(IB)、(IIB)和(IIIB)化合物为如下定义的化合

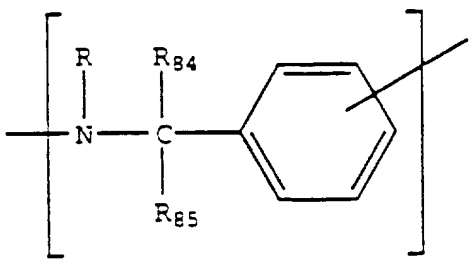
物，其中 R_6 包括酸性基团， R_6 的酸性基团的酸键体具有的酸健体长度为 3 - 10 原子， R_6 的酸键体基团 -(L_a)- 选自；

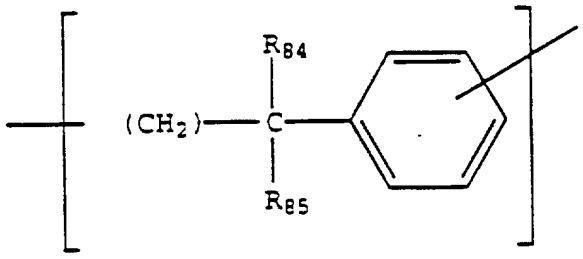


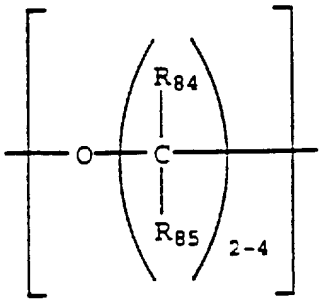
其中 r 为 1 - 7， s 为 0 或 1， Q 选自基团 -(CH_2)-、 - O -、 - NH - 和 - S -，以及 R_{84} 和 R_{85} 各自独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、芳基、 C_1 - C_{10} 烷基芳基、 C_1 - C_{10} 芳基烷基、羧基、烷氧羰基和卤代。最优选的是如下定义的化合物，其中 R_6 的酸键体基团 -(L_a)- 选自下列具体的基团；

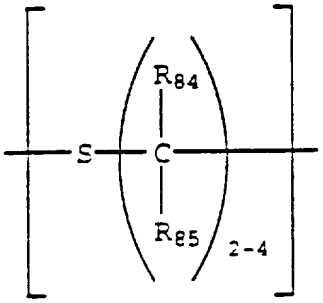


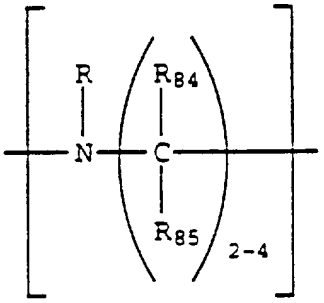




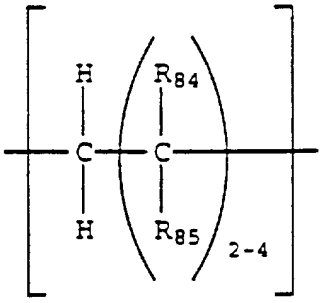








和



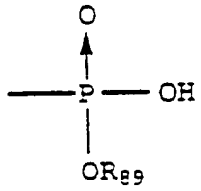
;

其中 R 为氢或 C_1 - C_4 烷基，R_{84} 和 R_{85} 各自独立地选自氢、C_1 - C_{10} 烷基、芳基、C_1 - C_{10} 烷基芳基、C_1 - C_{10} 芳基烷基、羧基、烷氧羰基和卤代。

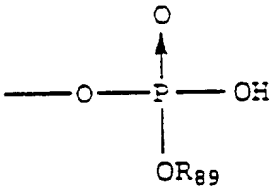
另一优选的一小类式(IB)、(IIB)和(IIIB)化合物为如下定义的化合物(或其盐和前药衍生物)，其中 R_5 和/或 R_6 上的酸性基团选自：

- 5 - 四唑基，

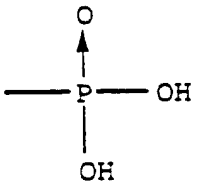
$-SO_3H$，



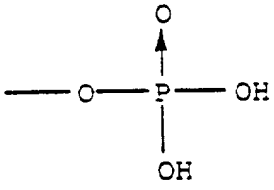
，



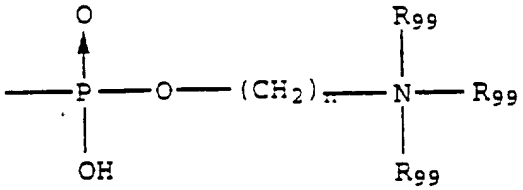
，



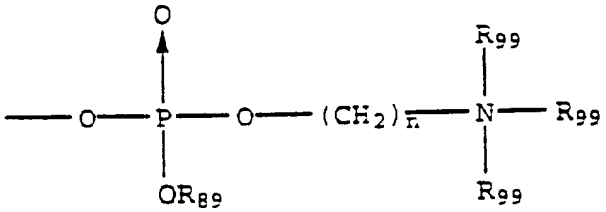
，



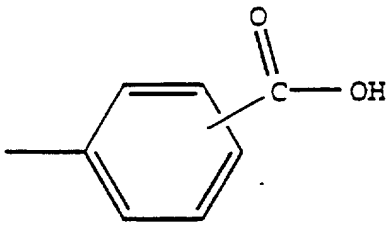
，

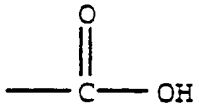


，



。





其中 n 为 1 - 8， R_{89} 为金属或 C_1 - C_{10} 烷基， R_{99} 为氢或 C_1 - C_{10} 烷基。特别优选的化合物为其中 R_5 和/或 R_6 的酸性基团选自；

—— CO_2H

—— SO_3H

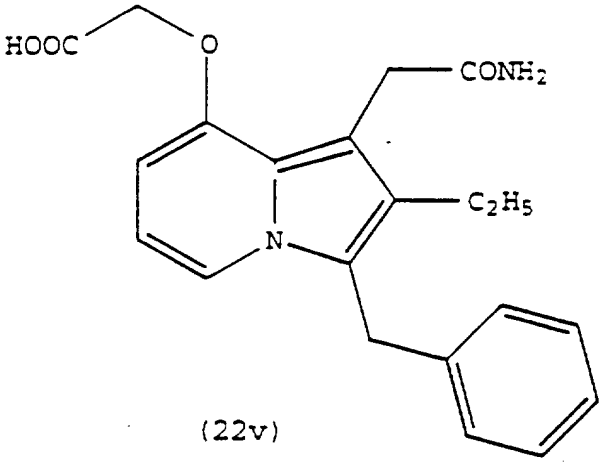
—— $P(O)(OH)_2$，

的化合物或其盐和前药(例如酯)衍生物。羧基为最优选的酸性基团，最优选的是 R_5 或 R_6 仅有一个含有酸性基团。

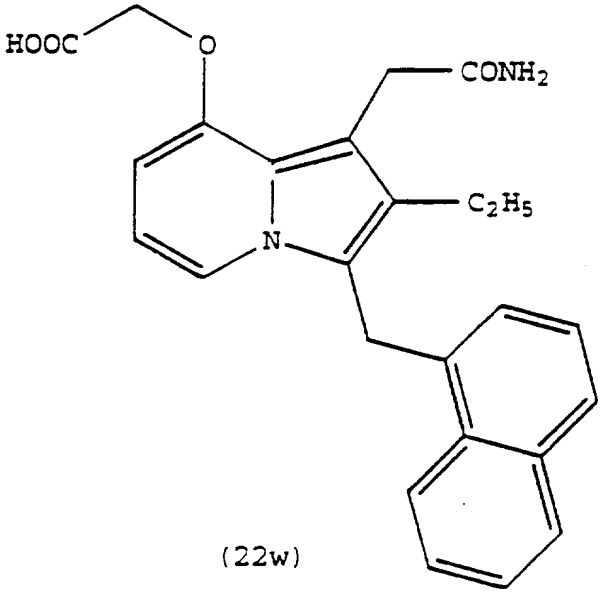
另一优选的一小类式(IB)、(IIB)和(IIIB)化合物为如下定义的化合物，其中 R_7 和 R_8 各自独立地选自氢和不干扰取代基，不干扰取代基选自 C_1 - C_6 烷基， C_2 - C_6 链烯基， C_2 - C_6 炔基、 C_7 - C_{12} 芳烷基、 C_7 - C_{12} 烷芳基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 环烯基、苯基、甲苯基、二甲苯基、联苯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 链烯氧基、 C_1 - C_6 炔氧基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷氧基、 C_2 - C_{12} 烷基羰基、 C_2 - C_{12} 烷基羰基氨基、 C_2 - C_{12} 烷氧基氨基、 C_2 - C_{12} 烷氧基氨基羰基、 C_1 - C_{12} 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_2 - C_{12} 烷硫基羰基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷　基磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 - $C(O)O(C_1$ - C_6 烷基)、 $-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6$ 烷基)、苄氧基、苯氧基、苯硫基、 - $(CONHSO_2R)$、-CHO 、氨基、脒基、溴代、氨基甲酰基、羧基、烷氧羰基、 $-(CH_2)_n-CO_2H$, 氯代、氰基、氰基胍基、氟代、胍基、酰肼、肼基、酰肼基、羟基、羟基氨基、碘代、硝基、膦酰基、 - SO_3H 、硫缩醛、硫代羰基和 C_1 - C_6 羰基；其中 n 为 1 - 8 。

本发明的具体的优选化合物(包括其所有的可药用盐、溶剂化物和前药衍生物)由下面的(AA)、(AB)和(AC)部分中所示的通式表示。

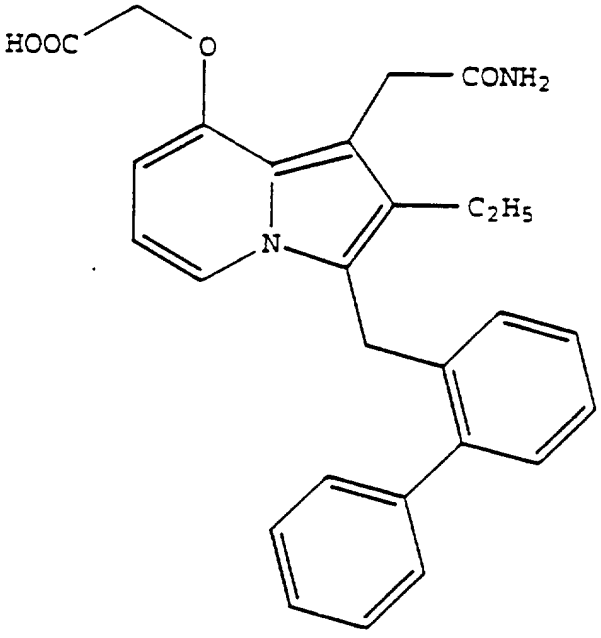
(AA)具有乙酰胺官能团的“A”型的吲哚嗪化合物



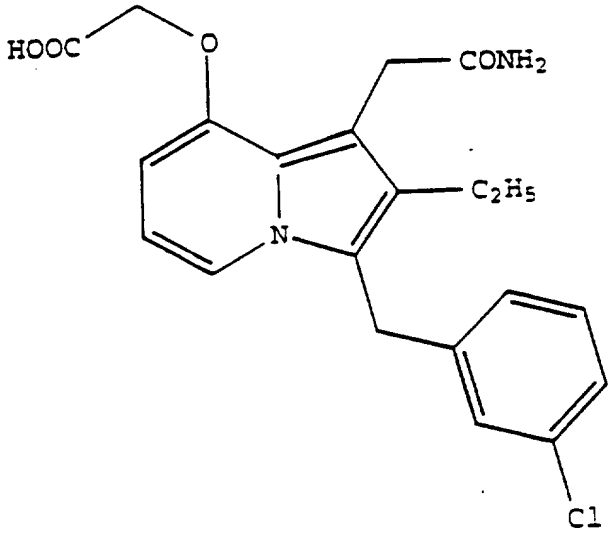
(22v)



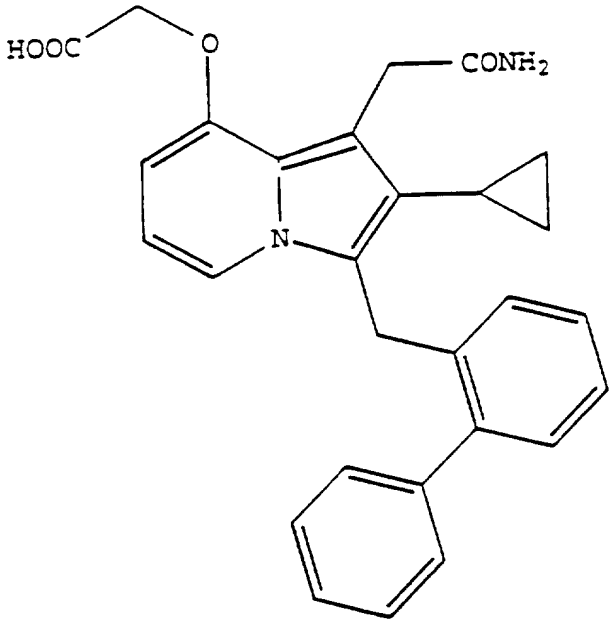
(22w)



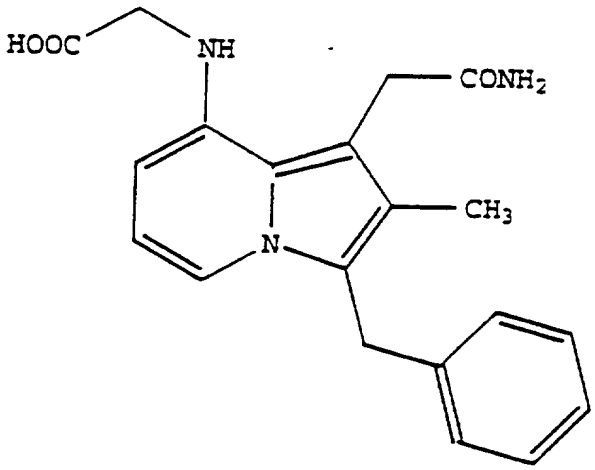
(22x)



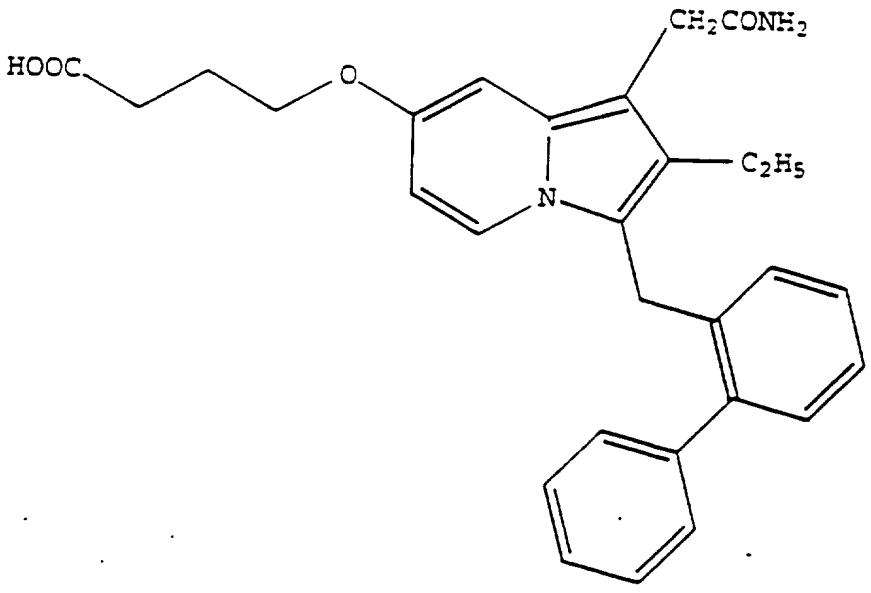
(22y)



(22z)



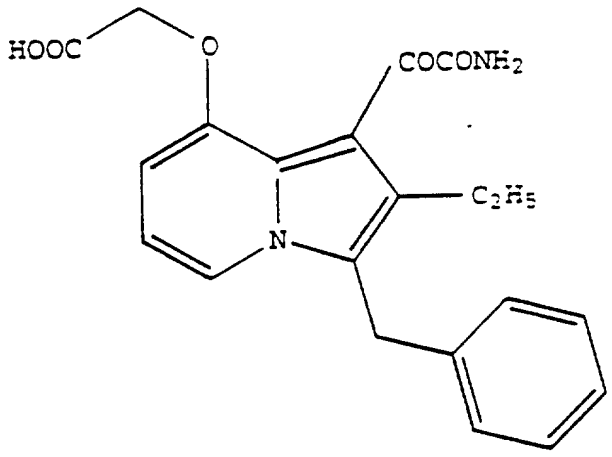
(92)



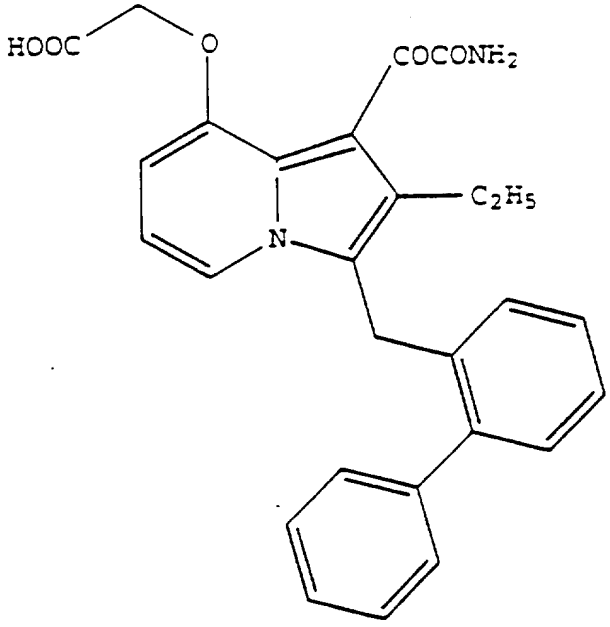
(71b)

以及上述化合物的混合物。

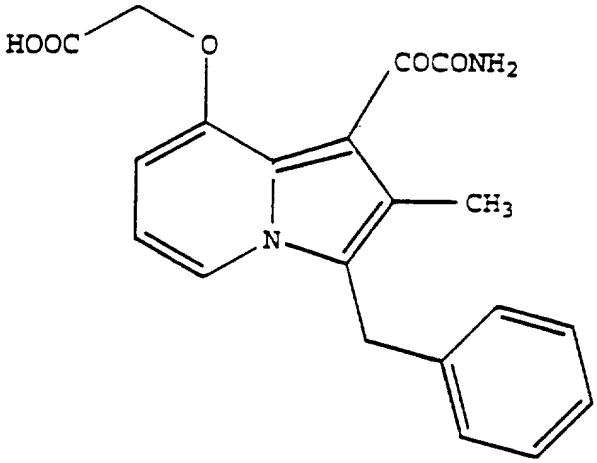
(AB)具有乙醛酰胺官能团的“A”型的吲哚嗪化合物



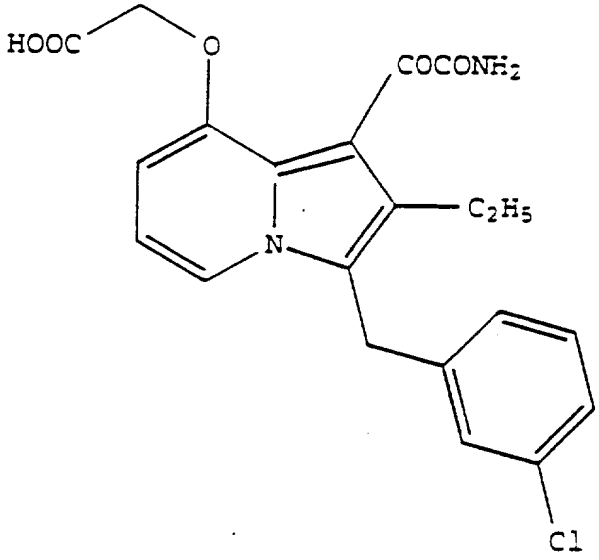
(40a)



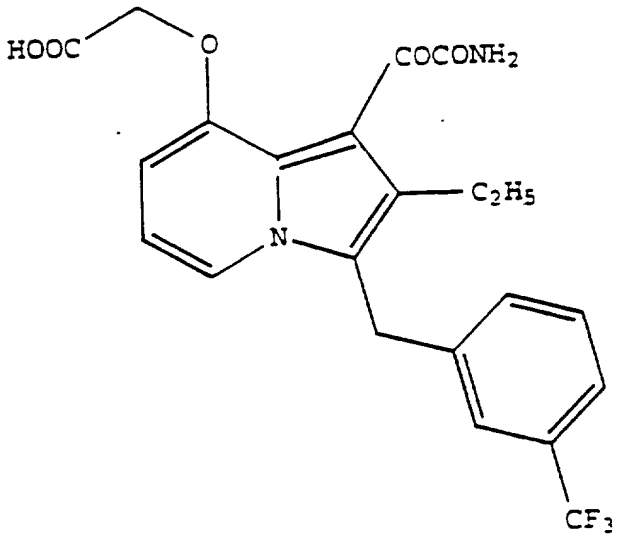
(40d)



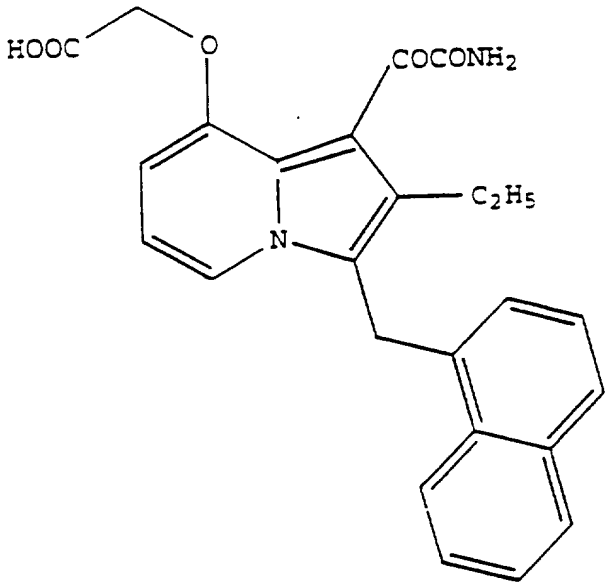
(40g)



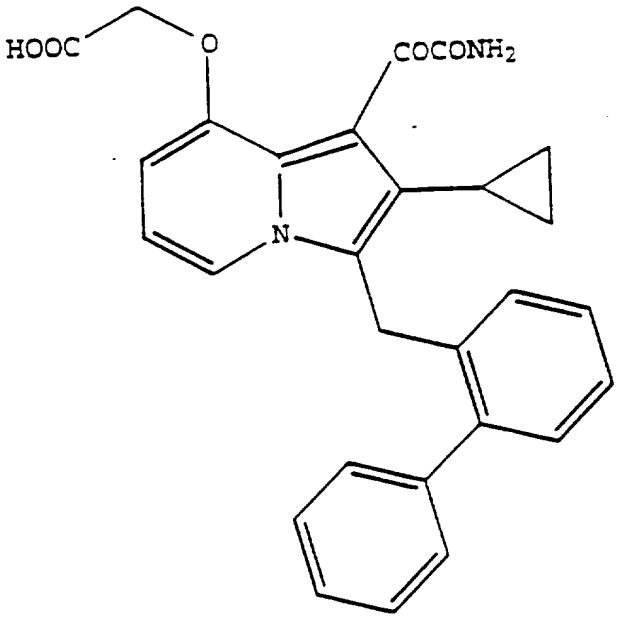
(40h)



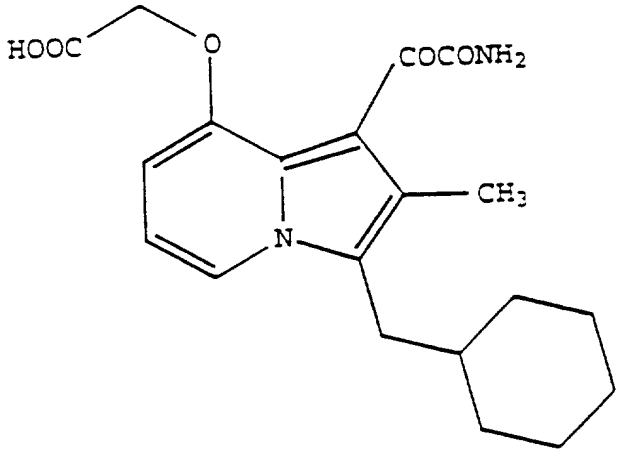
(40i)



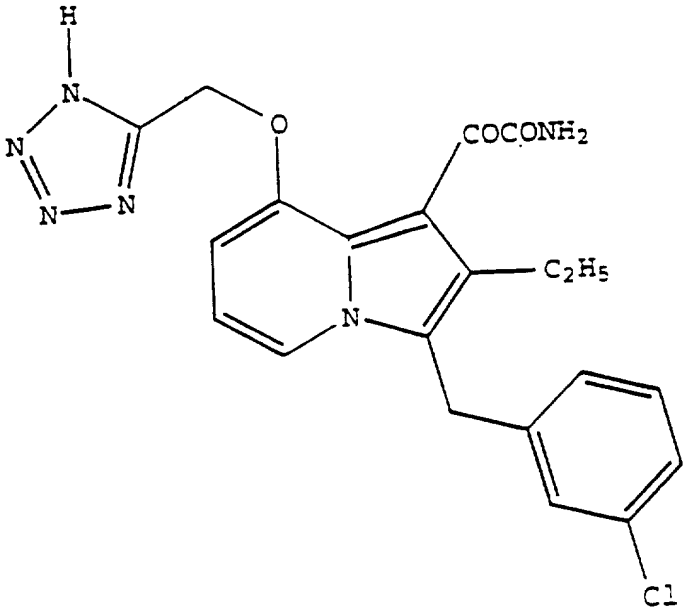
(40j)



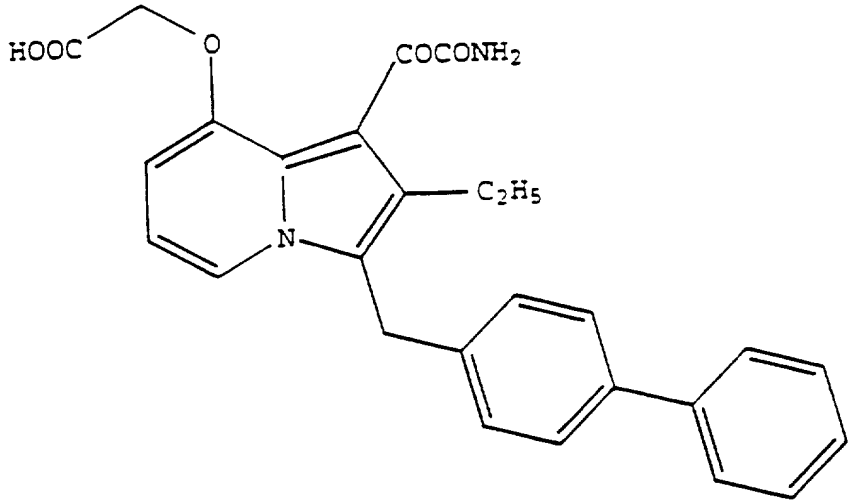
(40k)



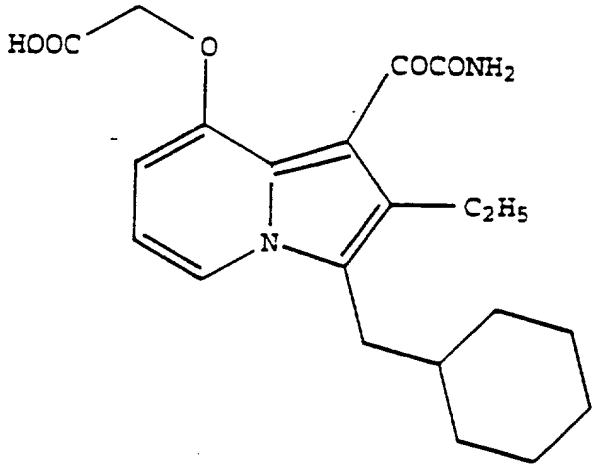
(401)



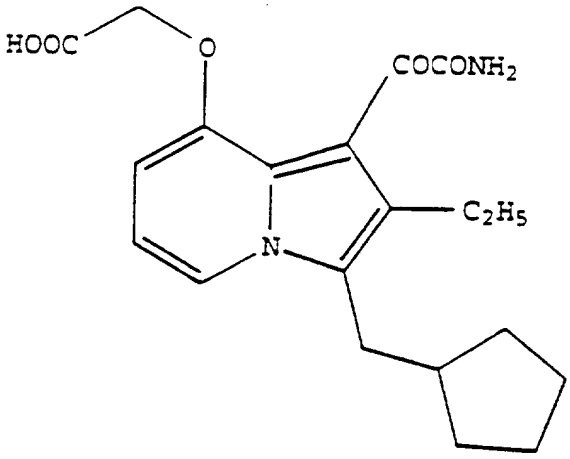
(42)



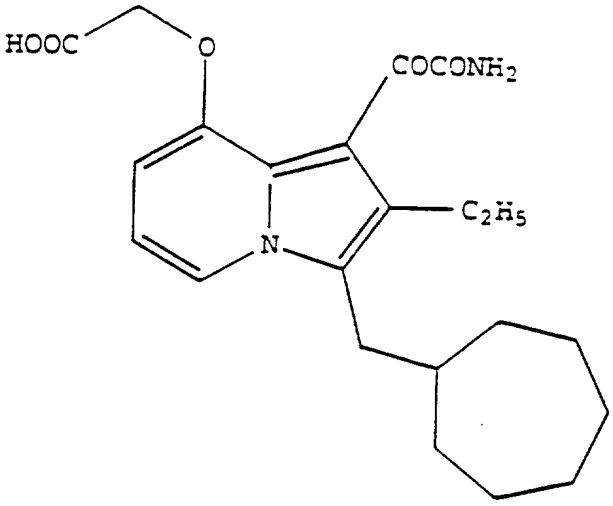
(52a)


HOOC
O
COCONH2
C2H5
N

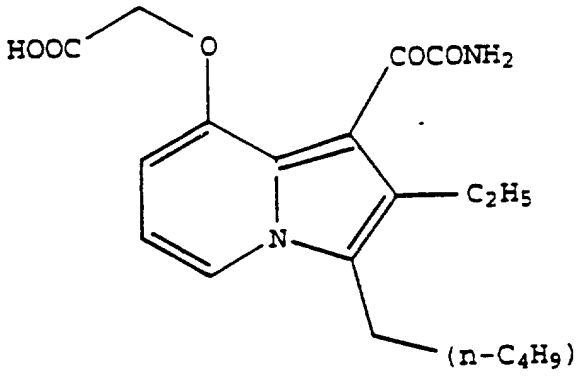
(52b)


HOOC
O
COCONH2
C2H5
N

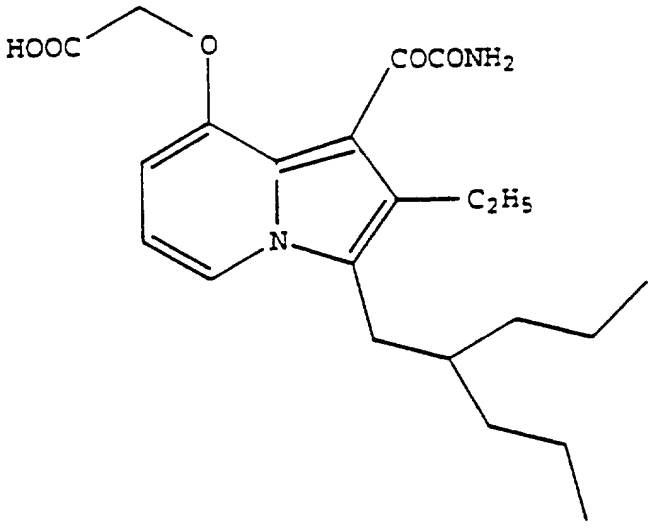
(52c)


HOOC
O
COCONH2
C2H5
N

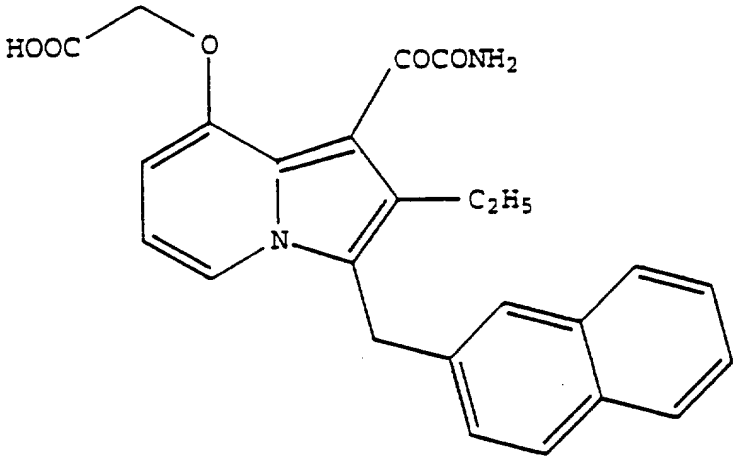
(52d)


HOOC
O
COCONH2
C2H5
N
(n-C4H9)

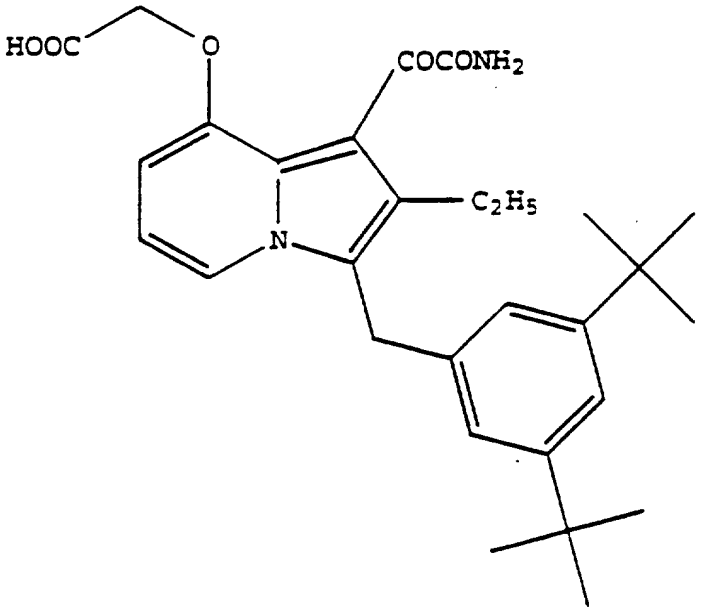
(52e)


HOOC
O
COCONH2
C2H5
N

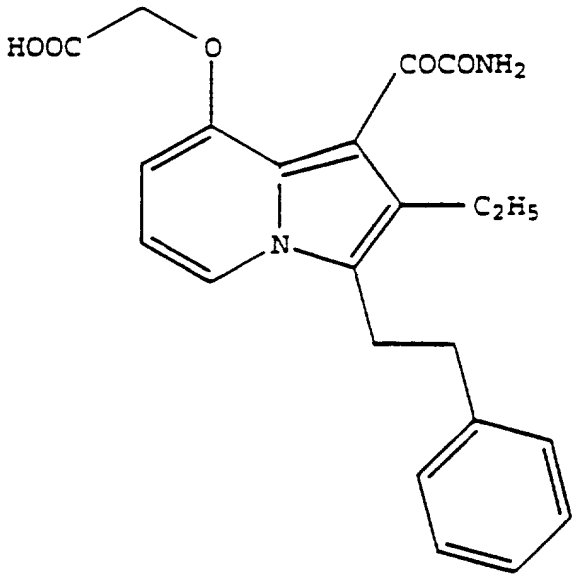
(52f)


HOOC
O
COCONH2
C2H5
N

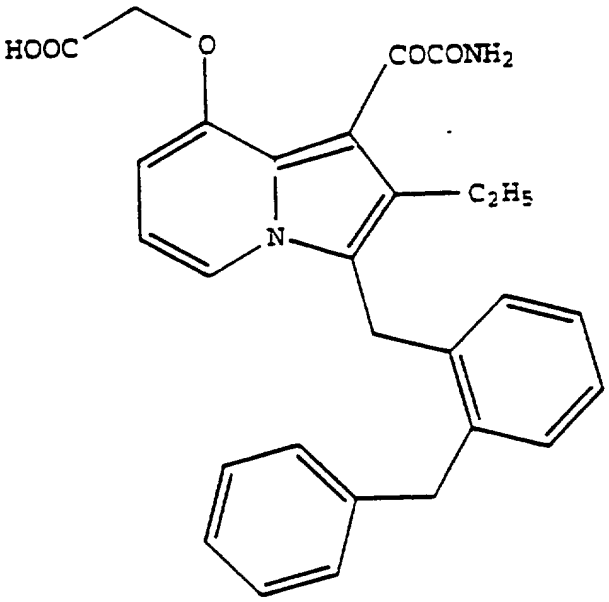
(52g)



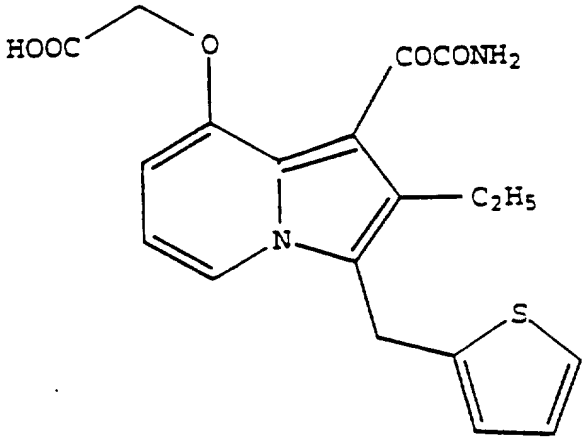
(52h)



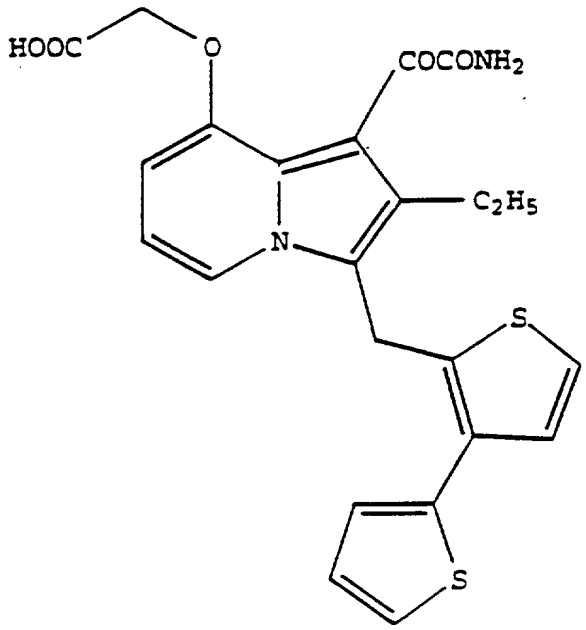
(52i)



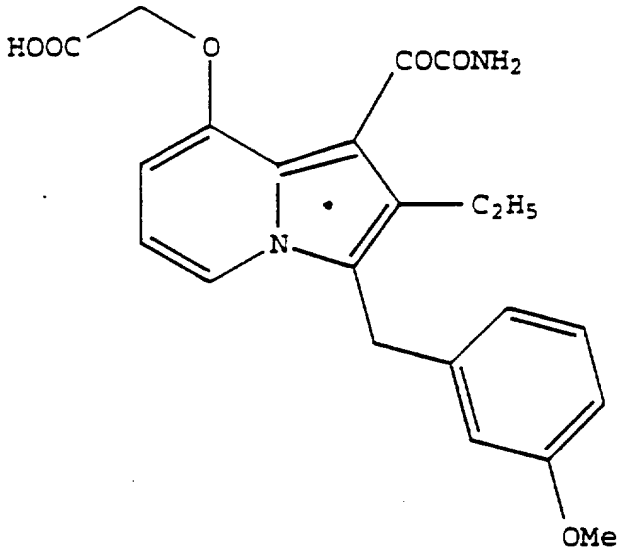
(52j)



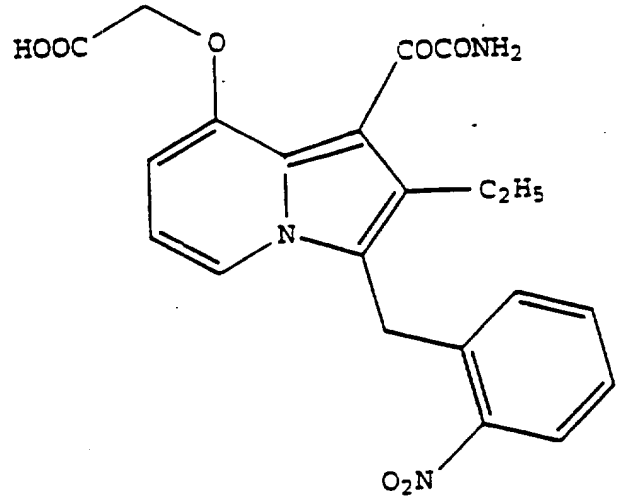
(52k)



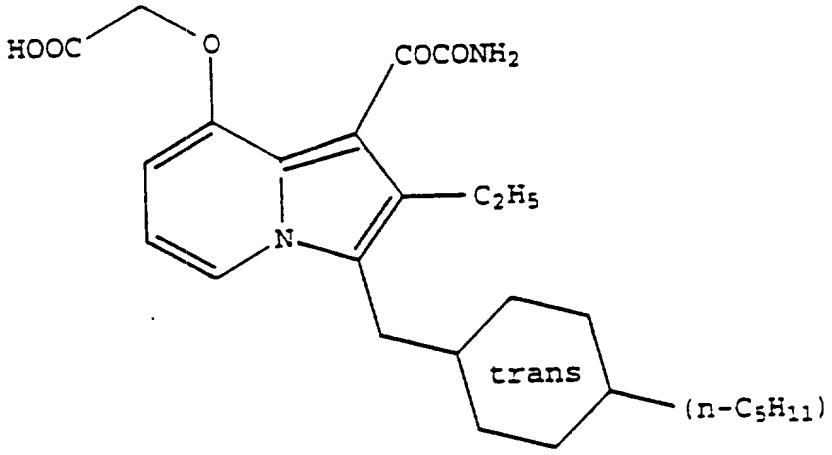
(521)



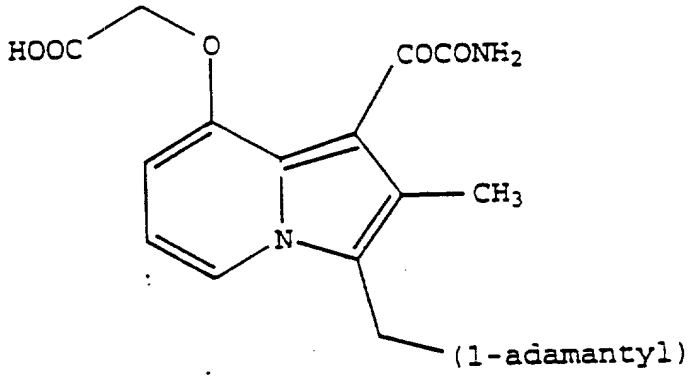
(52m)


HOOC
O
COCONH2
C2H5
N
O2N

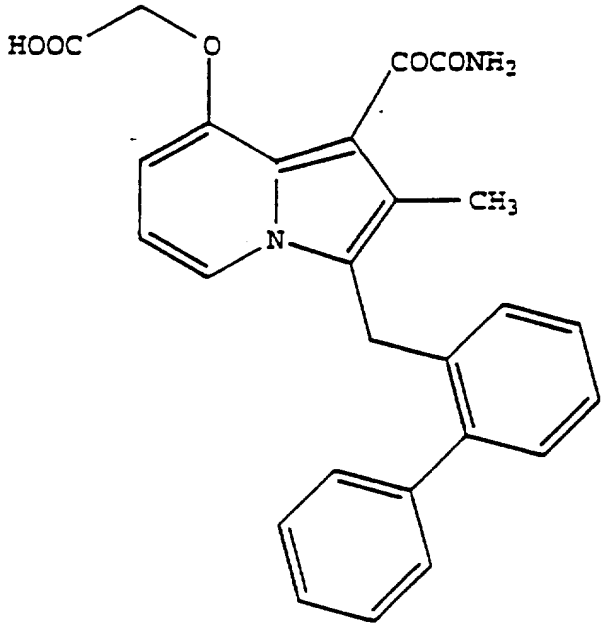
(52n)


HOOC
O
COCONH2
C2H5
N
trans
(n-C5H11)

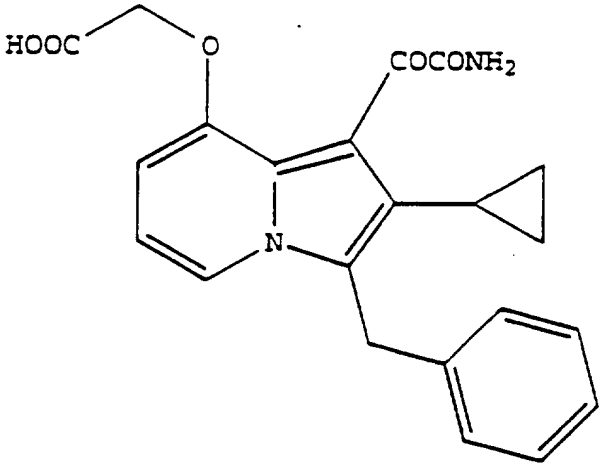
(52o)


HOOC
O
COCONH2
CH3
N
(1-adamantyl)

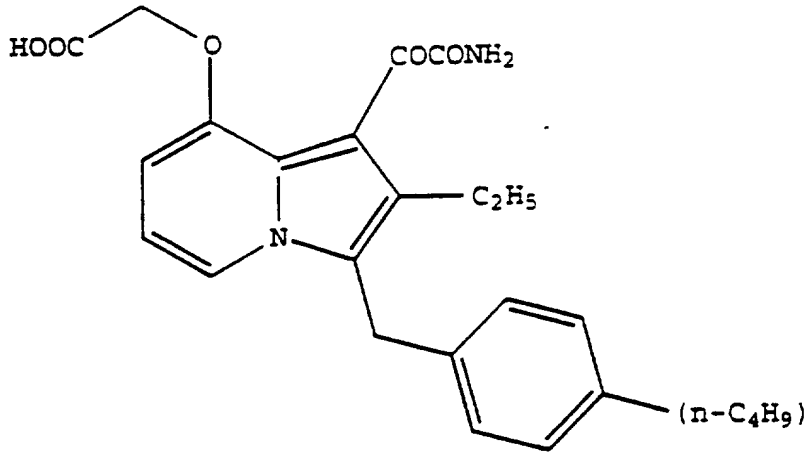
(52p)



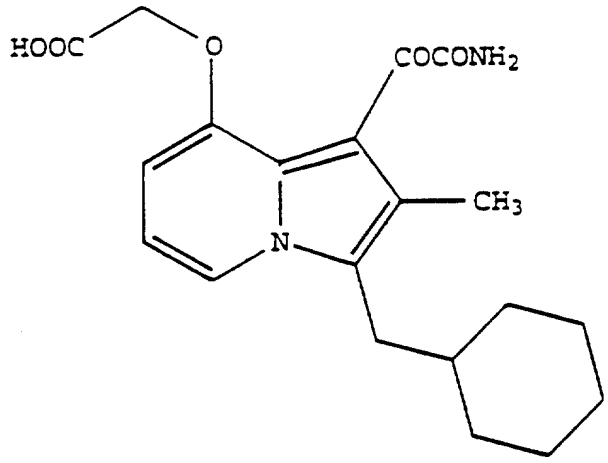
(52q)



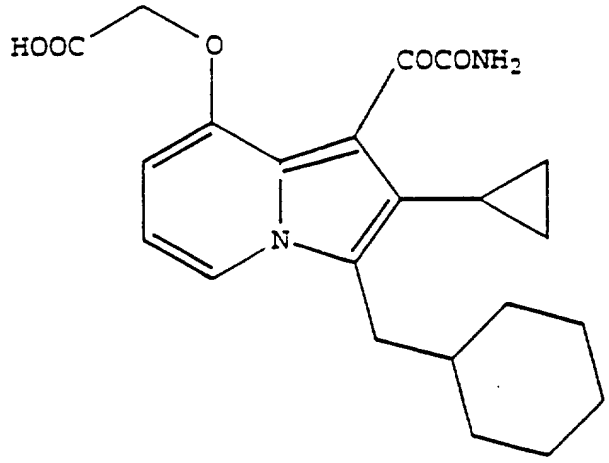
(52r)


HOOC
O
COCONH2
C2H5
N
(n-C4H9)

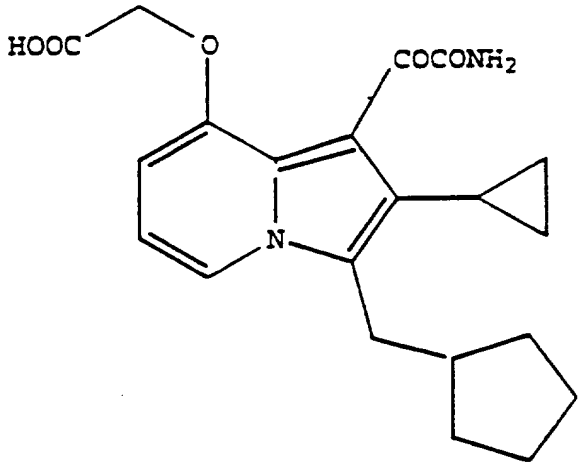
(52s)


HOOC
O
COCONH2
CH3
N

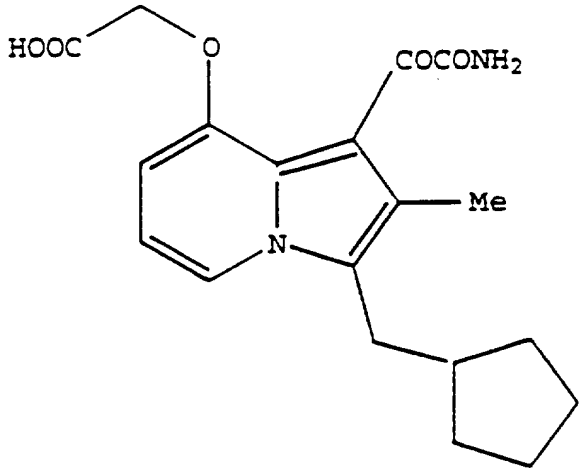
(52t)


HOOC
O
COCONH2
N

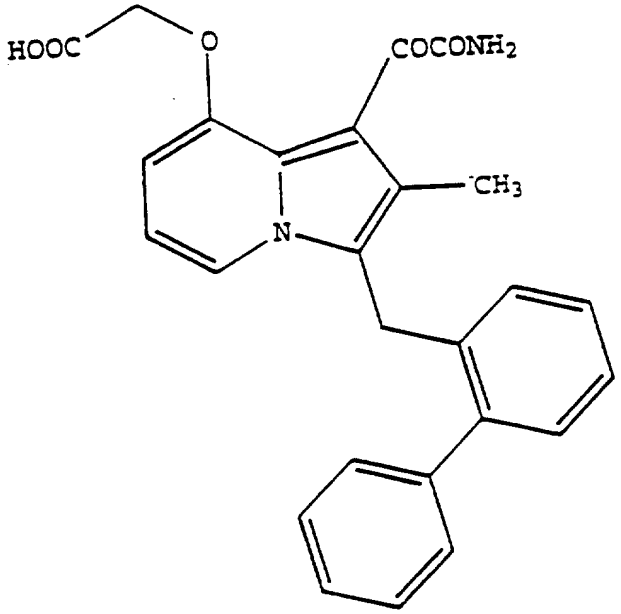
(52u)



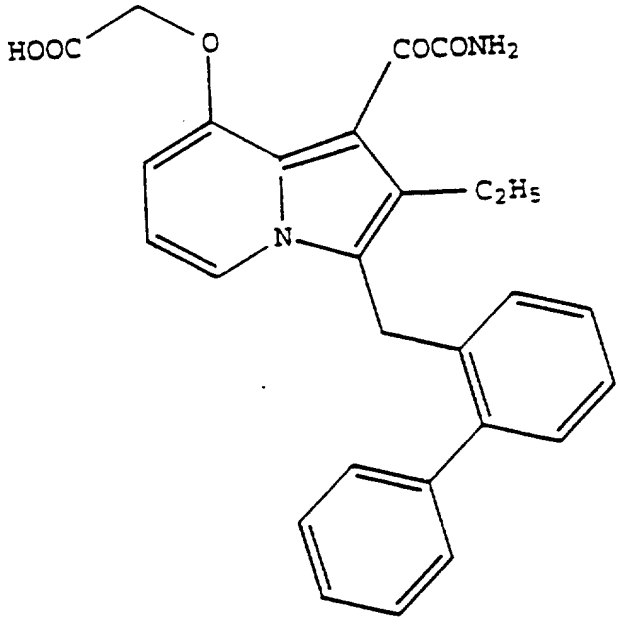
(52v)



(52w)

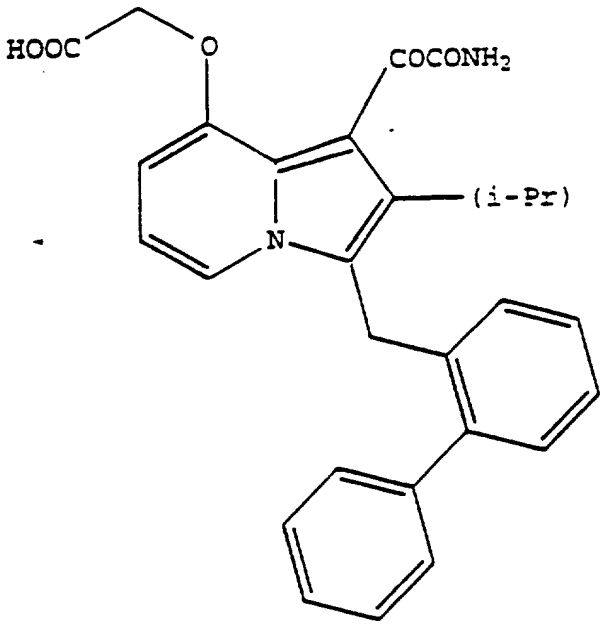


(58a)

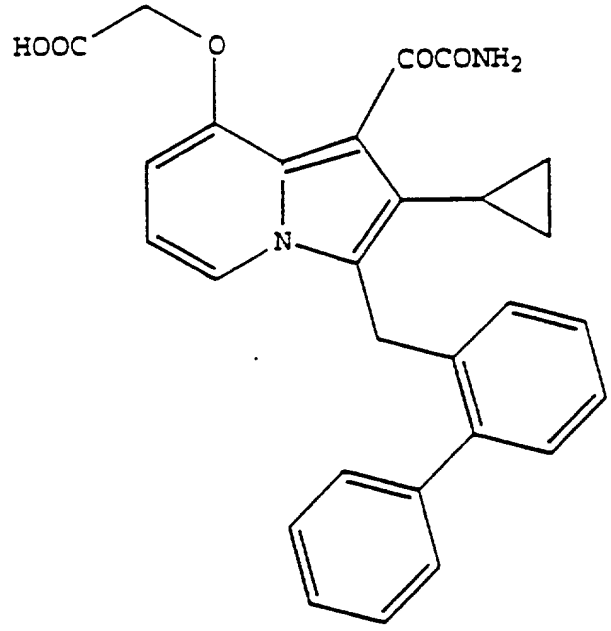


(58b, 40d)

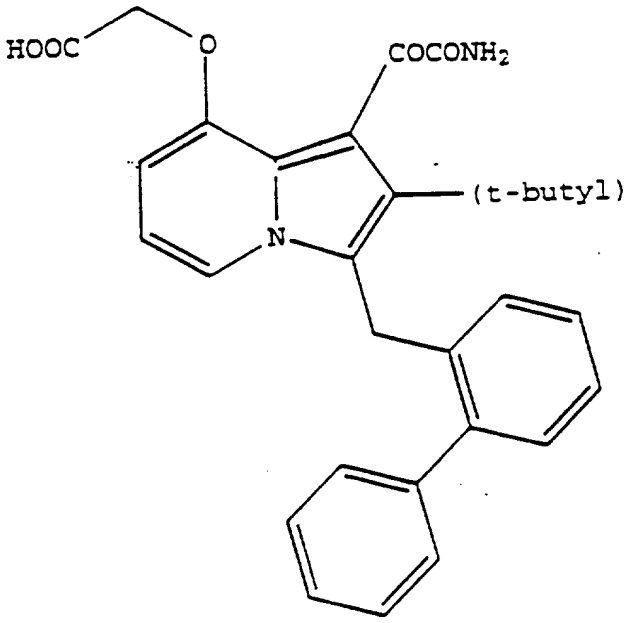
5



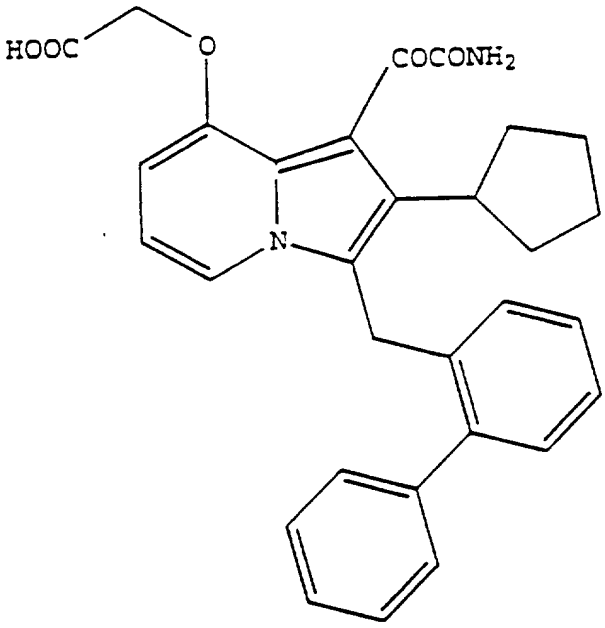
(58c)



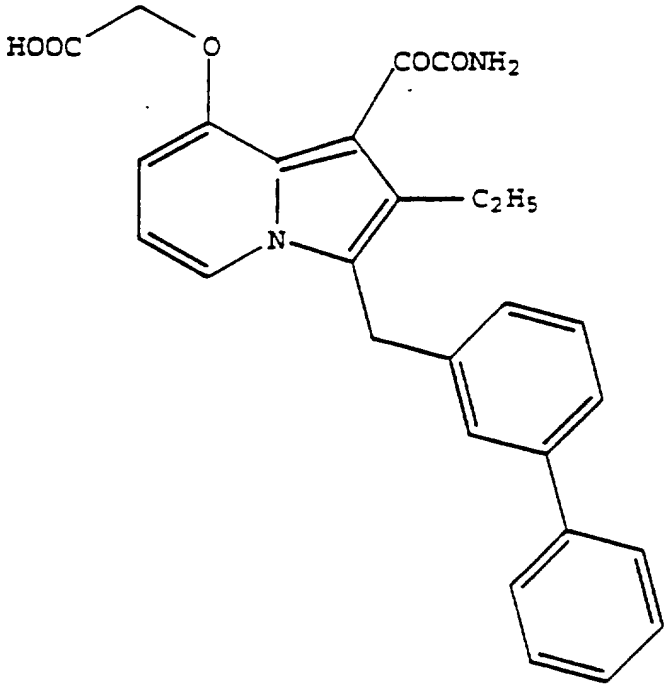
(58d, 40k)



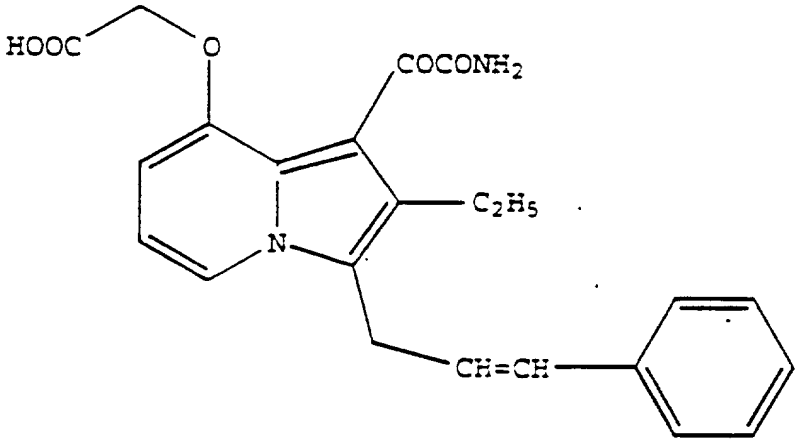
(58e)



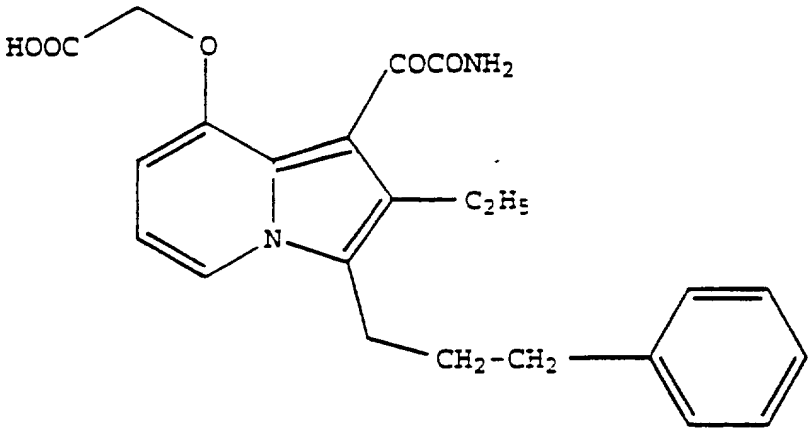
(58f)



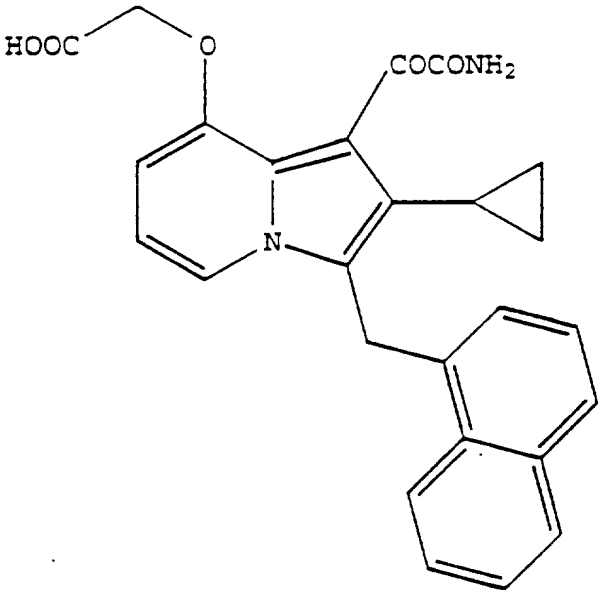
(58g)



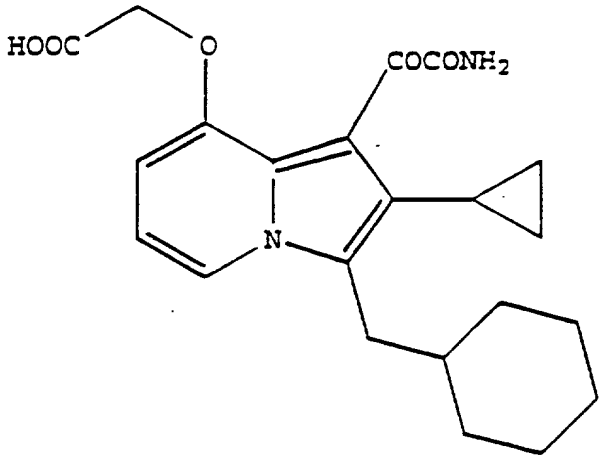
(58h)



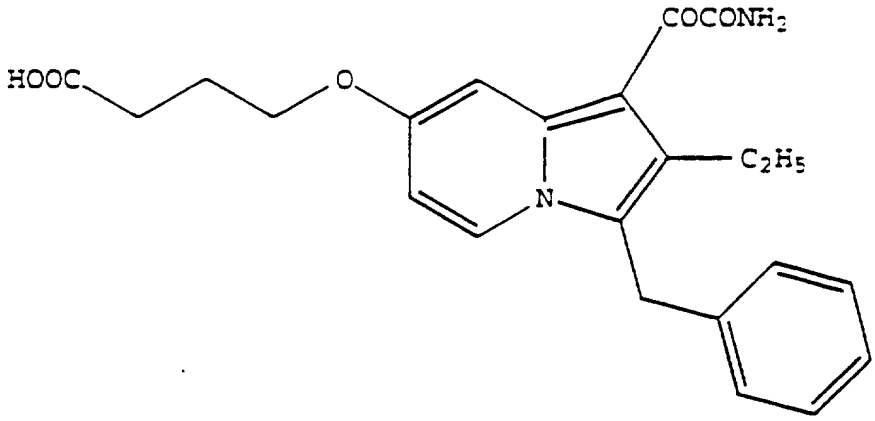
(58i)



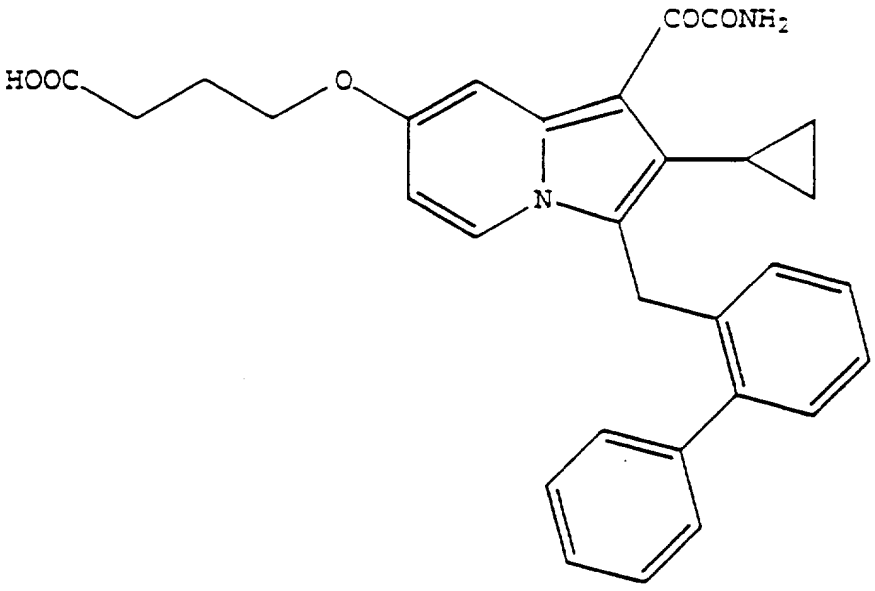
(58j)



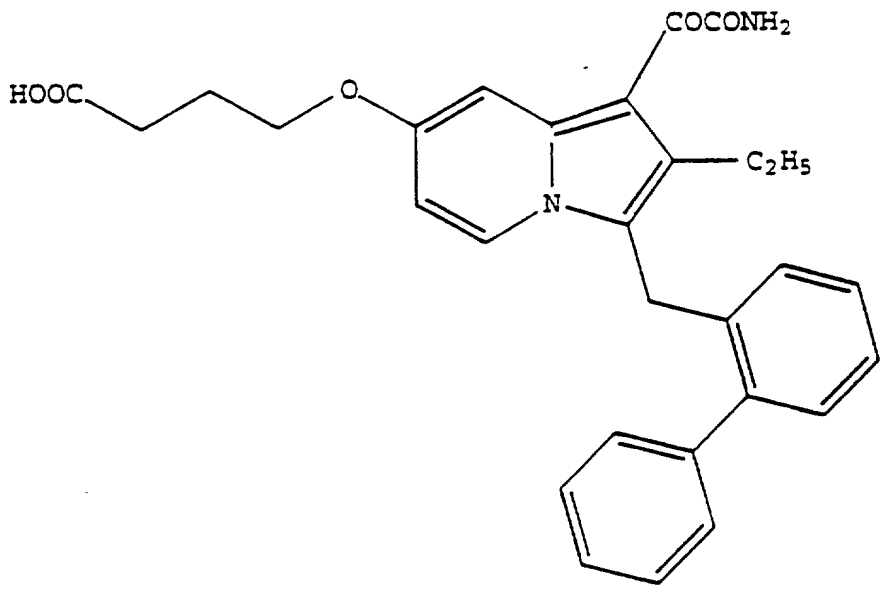
(58k)



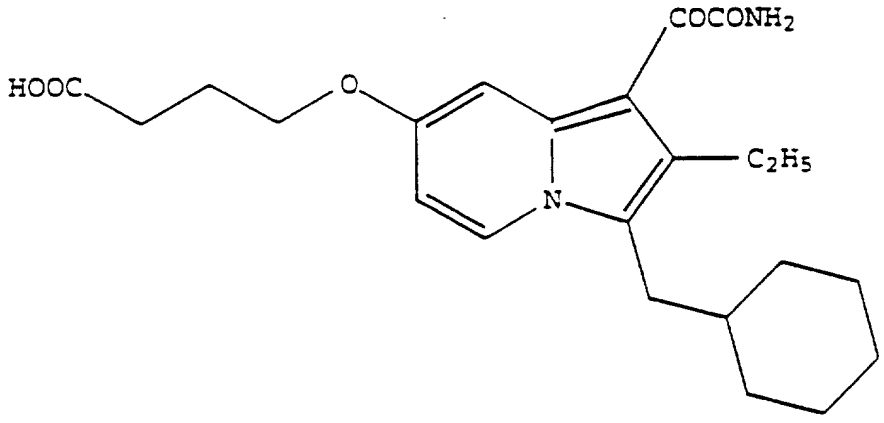
(67a)



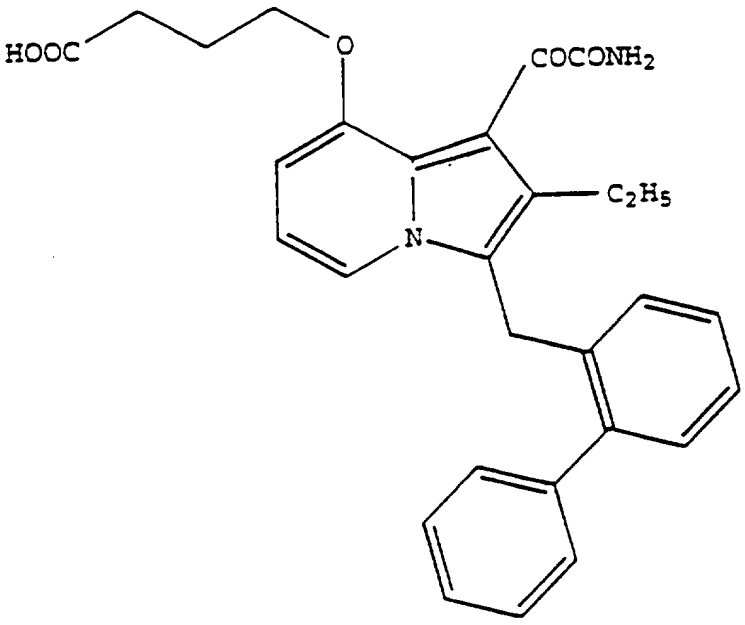
(67b)



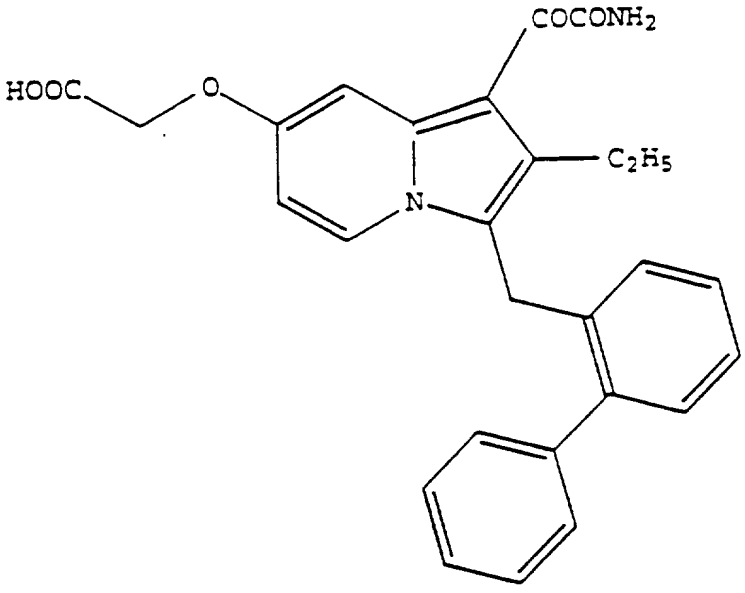
(67c)



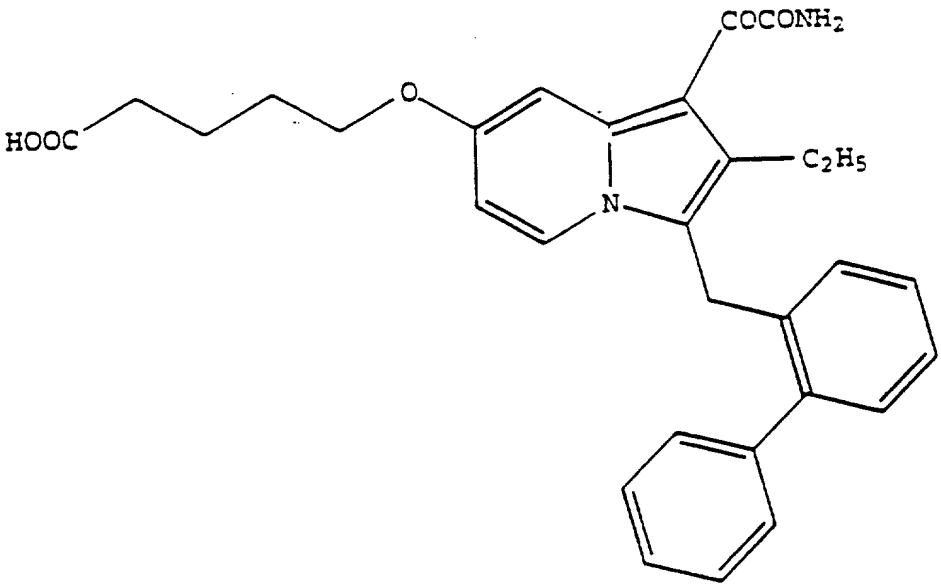
(67d)



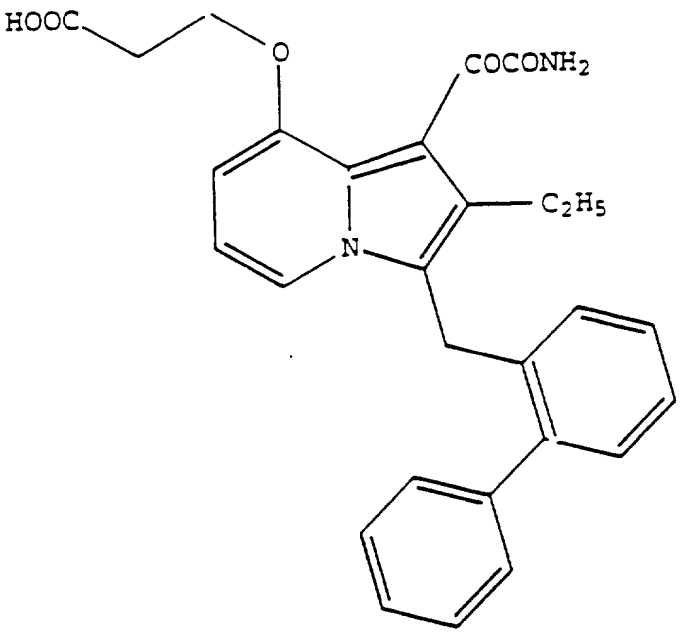
(69a)



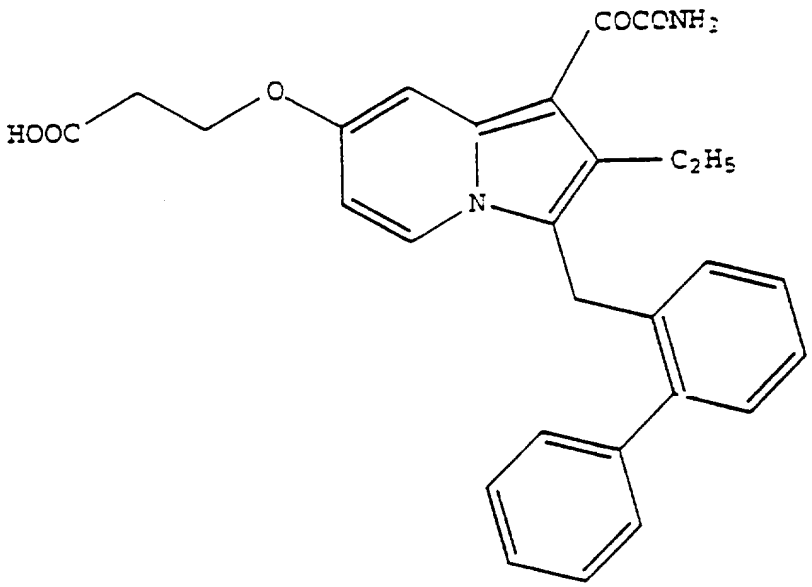
(69b)



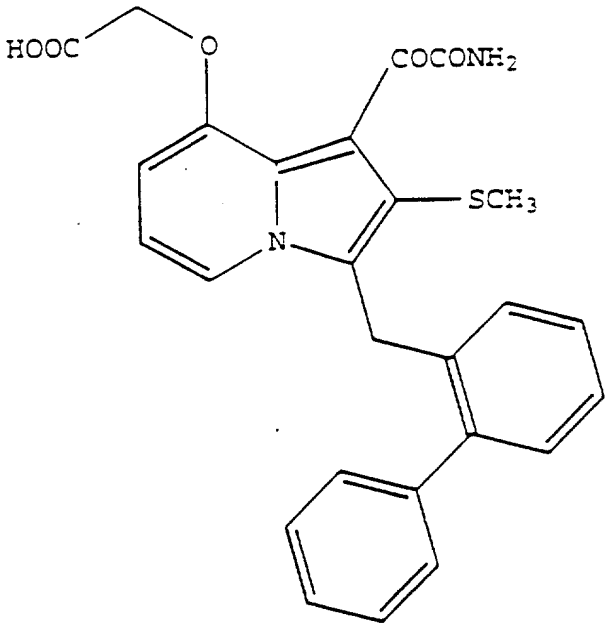
(69c)



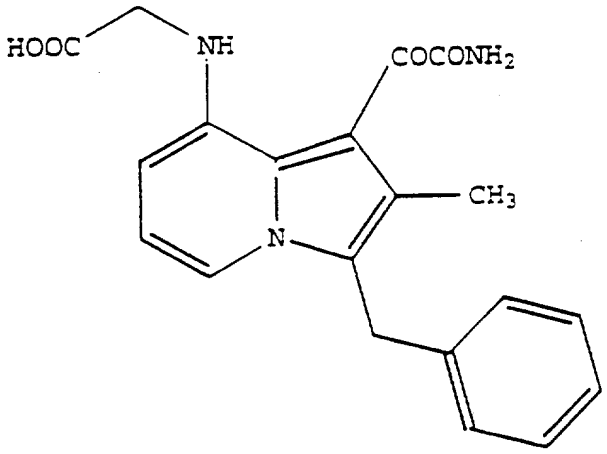
(70a)



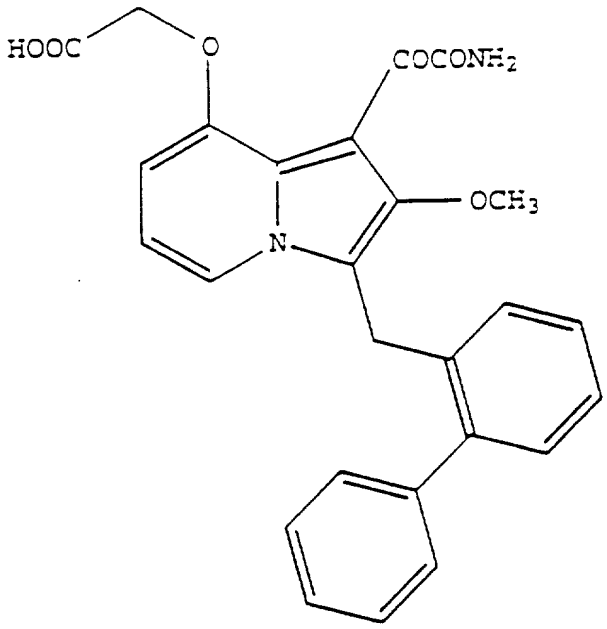
(70b)



(83)



(90b)

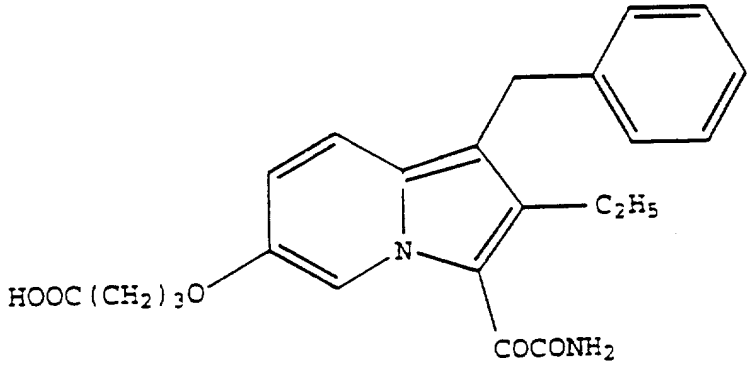


(97)

以及上述化合物的混合物。

(AC)具有乙醛酰胺官能团的“B”型的吲哚嗪化合物

吲哚嗪－3－乙酰胺官能团化合物及其可药用盐、溶剂化物或前药衍生物；其中所述化合物选自如下通式所表示的化合物：



(11)

以及上述化合物的混合物。

上述(IA)、(IIA)、(IIIA)、(IB)、(IIB)、(IIIB)以及(AA)、(AB)和(AC)部分的具体通式所表示的吲哚嗪－1－官能团和吲哚嗪－3－官能团化合物的盐为本发明的又一方面。在这种情况下，当本发明的化合物具有酸性或碱性官能团时，它们可以形成各种盐，其水溶性和生理适应性优于母体化合物。代表性的可药用盐包括但不局限于碱金属和碱土金属如锂、钠、钾、钙、镁、铝等。由游离酸通过用碱处理酸溶液或将酸置于离子交换树脂中可方便地制得盐。

包括在可药用盐的定义之内的还有本发明的相对无毒的无机和有机碱加成盐，例如铵、季铵和能与本发明的化合物形成盐的足够碱性的含氮碱衍生的胺阳离子(参见例如 S.M.Berge,等人“ Pharmaceutical Salts,” J.Phar.Sci.,66:pp.1-19(1977))。另外，本发明化合物的碱性基团可以与合适的有机或无机酸反应生成盐如乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、氢溴酸盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氢氯酸盐、棒酸盐、柠檬酸盐、氢氯酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、氢氟酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基阿散酸盐、己基间苯二酚酸盐、氢溴酸盐、氢氯酸盐、羟基萘甲酸盐、氢碘酸盐、异硫酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、 malseate 、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基氢溴酸盐、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐、多聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐、三氟甲基磺酸盐和戊酸盐。

本发明的一些化合物具有一个或多个手性中心，因此存在旋光形式。同样，当化合物含有链烯基或亚链烯基时，有存在化合物的顺式和反式异构体的可能性。R－和S－异构体及其混合物包括外消旋混合物以及顺式和反式异构体的混合物在本发明的预期范围内。其他的不对称碳原子也可存在于取代基如烷基中，所有这些异构体及其混合物包括在本发明的范围之中。如果需要具体立体异构体，可用本领域公知的方法使用与含有不对称中心并且容易拆分的起始原料的立体有择反应或另外用产生立体异构体的混合物的方法接着用公知的方法拆分来制备。

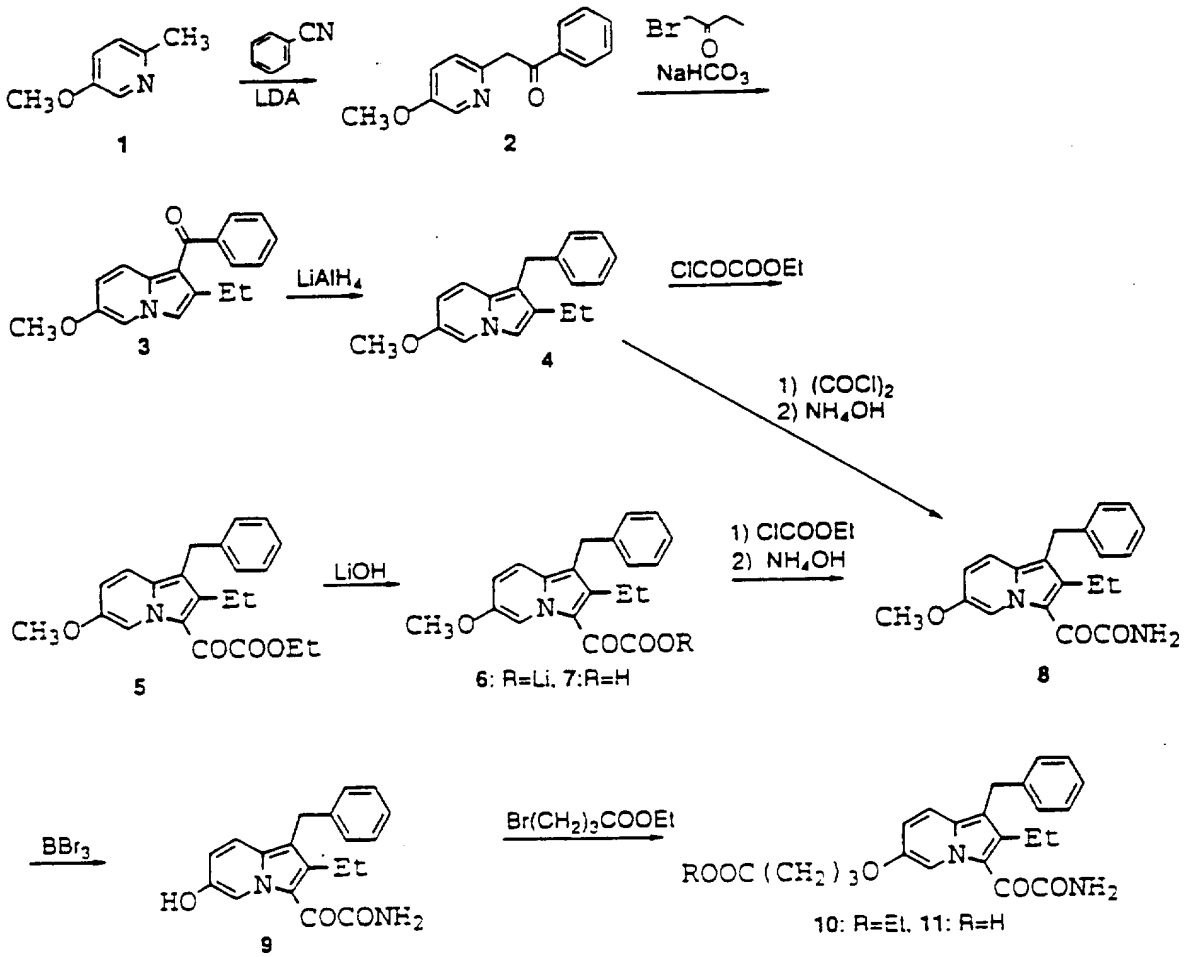
前药为本发明化合物的衍生物，它具有化学或代谢裂解基团并且通过溶剂分解或在生理条件下成为在体内具有药物活性的本发明化合物。前药衍生物形式常常能提供优越的溶解性、组织相容性或延期在哺乳动物生物体中的释放(参见 Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9,21-24,Elsevier, Amsterdam 1985)。前药包括本领域专业人员公知的酸衍生物；例如，通过使母体酸性化合物与合适的醇反应制备酯，或通过使母体酸性化合物与合适的胺反应制备酰胺。悬挂在本发明的化合物上的酸性基团衍生的简单的脂肪或芳香的酯为优选的前药，在某些情况下，希望制备双酯型前药如(酰氧基)烷基酯或((烷氧羰基)氧基)烷基酯。

合成方法

下列缩写用于整个合成路线和实施例中:

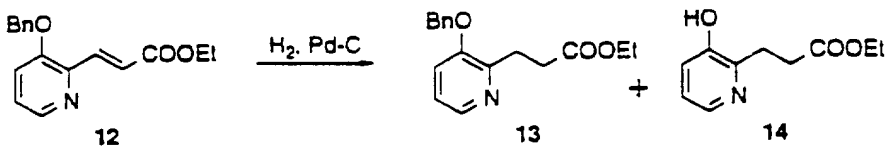
Bn	苄基
THF	四氢呋喃
LAH	氢化铝锂
LDA	二异丙基氨基锂
DBU	1, 8－二氮杂二环[5.4.0]十一烯

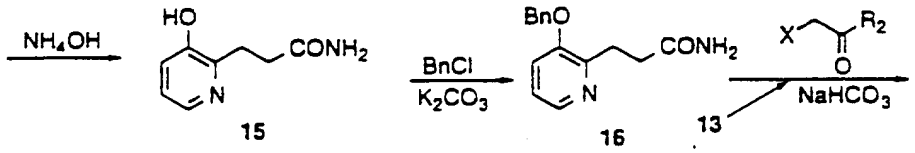
路线 1 - 第一部分

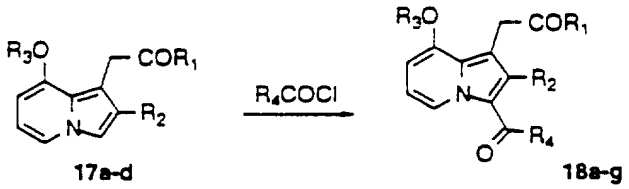


使用二异丙基氨基锂在 THF 中生成 2 - 甲基 - 5 - 甲氧基吡啶的阴离子并且与苄腈反应制得 2。通过 1 - 溴 - 2 - 丁酮烷基化 2 的氮，接着碱催化环化生成 3，通过 LAH 还原为 4。接着用草酰氯和氨处理得到 8。另一方法，用乙基草酰氯酰化 4 得到 5，接着用氢氧化锂转化为 6，接着用氯甲酸乙酯和氢氧化铵处理得到 8，用 BBr_3 使 8 脱甲基化得到 9，用碱和 4 - 溴丁酸乙酯进行 O - 烷基化生成 10，通过含水碱水解 10 得到 11。

路线 2 - 第一部分





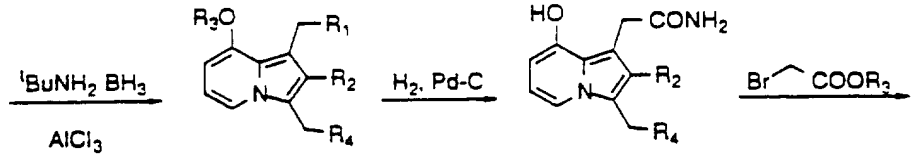


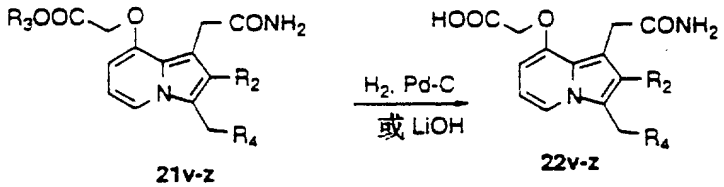
17	R_1	R_2	R_3
a:	OEt	Et	Bn
b:	NH_2	Et	Bn
c:	NH_2	Et	CH_2COEt
d:	NH_2	cyclo-Pr	Bn

18	R_1	R_2	R_3	R_4
a:	OEt	Et	Bn	o-Ph-Ph
b:	NH_2	Et	Bn	o-Ph-Ph
c:	NH_2	Et	Bn	m-Cl-Ph
d:	NH_2	Et	CH_2COEt	m-Cl-Ph
e:	NH_2	cyclo-Pr	Bn	o-Ph-Ph
f:	NH_2	Et	Bn	Ph
g:	NH_2	Et	Bn	1-Naphthyl

在 Pd/C 存在下用氢气还原化合物 12(N. Desidiri, A.Galli, I.Sestili, 和 M. L. Stein, Arch. Pharm. (Weinheim) 325, 29,(1992))得到 14，然后使用氢氧化铵进行氨解得到 15。使用苄基氯和碱使 15 进行 O－烷基化得到 16，使用 1－溴－2－酮使 13 或 16 的氮原子进行烷基化，接着进行碱催化环化得到吲哚嗪 17，通过芳酰基卤进行酰基化生成 18。

路线 2－第二部分



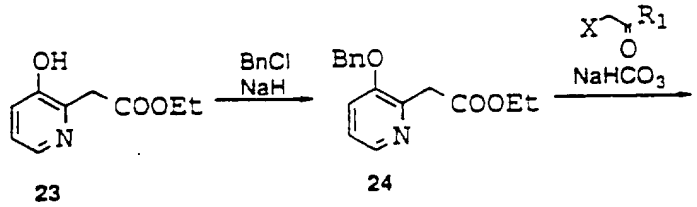


19	R_1	R_2	R_3	R_4
a:	CH_2OH	Et	Bn	o-Ph-Ph
b:	$CONH_2$	Et	Bn	o-Ph-Ph
c:	$CONH_2$	Et	$CH_2CH(OH)Et$	m-Cl-Ph
d:	$CONH_2$	Et	Bn	m-Cl-Ph
e:	$CONH_2$	cyclo-Pr	Bn	o-Ph-Ph
f:	$CONH_2$	Et	Bn	Ph
g:	$CONH_2$	Et	Bn	1-Naphthyl

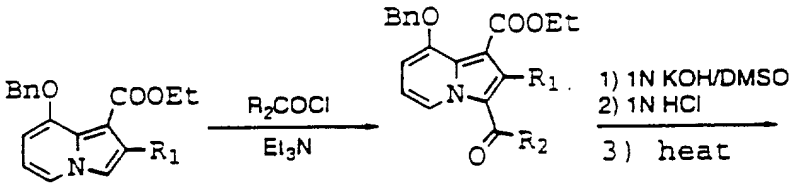
20-22	R_2	R_3	R_4
v:	Et	Et	Ph
w:	Et	Me	1-Naphthyl
x:	Et	Bn	o-Ph-Ph
y:	Et	Bn	m-Cl-Ph
z:	cyclo-Pr	Me	o-Ph-Ph

用叔丁基胺－氢硼化物和氯化铝还原 18 得到 19，然后在 Pd/C 存在下通过氢气还原得到 20。通过溴乙酸苄基酯和碱使 20 进行 O－烷基化生成 21，在 Pd/C 存在下使用氢气进行脱苄基化将 21 转化为酸 22。

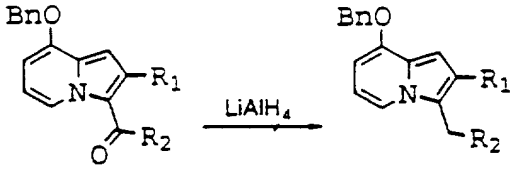
路线 3－第一部分



23　　24



25a: R_1=Et
b: R_1=cyclo-Pr　　26a-f

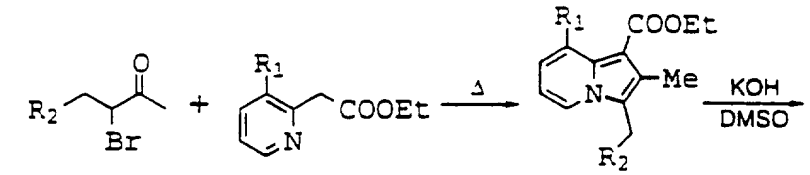


27a-f　　28a-f

26-28	R_1	R_2
a:	Et	Ph
b:	Et	o-Ph-Ph
c:	Et	m-Cl-Ph
d:	Et	m-CF_3-Ph
e:	Et	1-Naphthyl
f:	cyclo-Pr	o-Ph-Ph

使用氢化钠和苄基氯使化合物 23(N.Desideri F. Manna, M.L. Stein, G.Bile,W.Filippeelli, 和 E.Marmo,Eur.J.Med.Chem.Chim.Ther.,18, 295, (1983))进行 O - 烷基化得到 24，用 1 - 溴 - 2 - 丁酮或氯甲基环丙基酮使 24 进行 N - 烷基化，接着进行碱催化环化得到 25，通过芳酰基卤进行酰基化生成 26。水解 26 的酯官能团，接着酸解生成酸，然后热脱羧基化得到 27，用 LAH 还原 27 的酮官能团得到吲哚嗪 28。

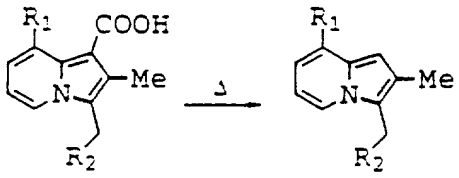
路线 3 - 第二部分



29a: R_2=Ph
b: R_2=cyclo-Hex.

24a: R_1=OBn
b: R_1=OMe
30a: R_1=H

31a: R_1=H, R_2=Ph
b: R_1=OBn, R_2=Ph
c: R_1=OMe, R_2=Ph
d: R_1=OBn, R_2=cyclo-Hex

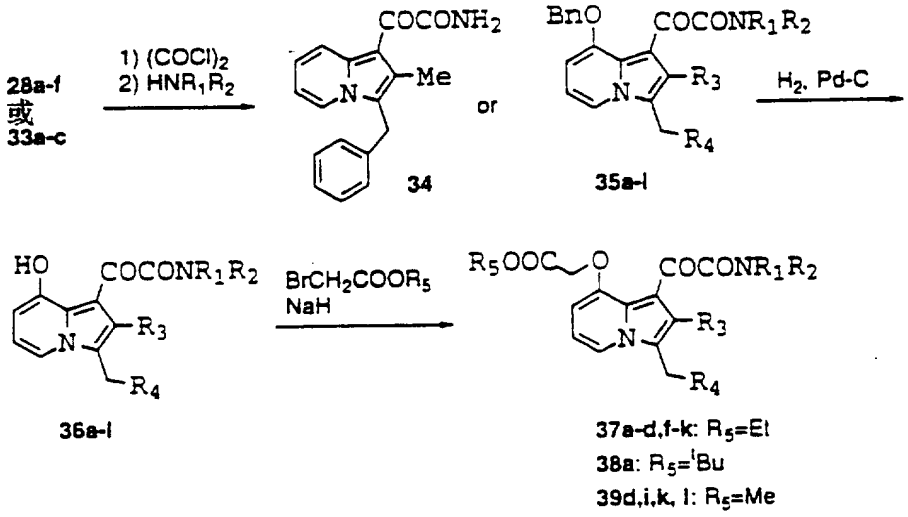


32a: R_1=H, R_2=Ph
b: R_1=OBn, R_2=Ph
c: R_1=OMe, R_2=Ph
d: R_1=OBn, R_2=cyclo-Hex

33a: R_1=H, R_2=Ph
b: R_1=OBn, R_2=Ph
c: R_1=OBn, R_2=cyclo-Hex

在碱存在下，加热 3 - 溴 - 4 - 苯基丁 - 2 - 酮或 3 - 溴 - 4 - 环己基丁 - 2 - 酮和吡啶 - 2 - 乙酸乙酯或取代的衍生物的混合物得到吲哚嗪 31。在高温下用碱的 DMSO 水溶液处理，接着酸化得到 32，然后热脱羧基化得到 33。

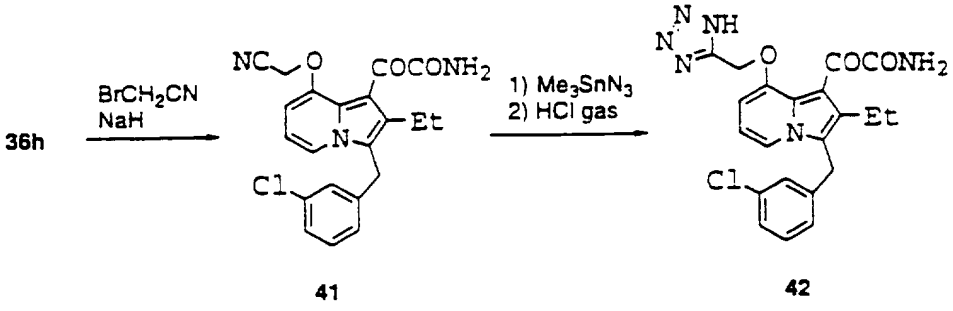
路线 4 - 第一部分



35-40	R_1	R_2	R_3	R_4
a:	H	H	Et	Ph
b:	H	Me	Et	Ph
c:	Me	Me	Et	Ph
d:	H	H	Et	o-Ph-Ph
e:	H	Me	Et	o-Ph-Ph
f:	Me	Me	Et	o-Ph-Ph
g:	H	H	Me	Ph
h:	H	H	Et	m-Cl-Ph
i:	H	H	Et	m-CF_3-Ph
j:	H	H	Et	1-Naphthyl
k:	H	H	cyclo-Pr	o-Ph-Ph
l:	H	H	Me	cyclo-Hex

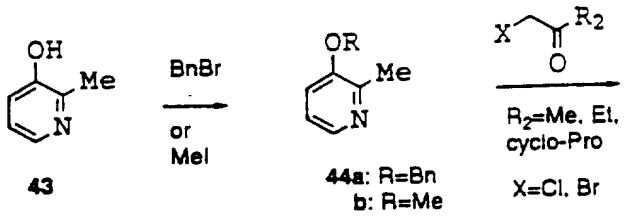
用草酰氯和氢氧化铵依次处理 28 或 33 生成 35，在 Pd/C 存在下使用氢气进行脱苄基化得到 36，使用氢化钠和溴乙酸酯使吲哚嗪 36 进行 O - 烷基化生成 37， 38 或 39，通过用碱水溶液水解接着进行酸化将它们转化为吲哚嗪 40。

路线 4 - 第二部分



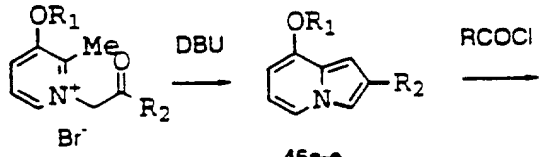
36h 的 O-烷基化制得腈 41，通过与三烷基叠氮化锡反应转化为 42。

路线 5



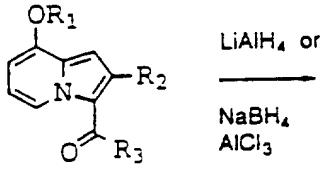
43

44a: R=Bn
b: R=Me



45a-e

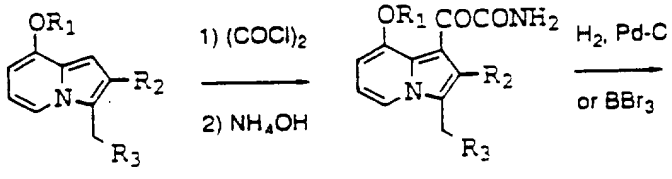
46a-e



47a-m, o-w

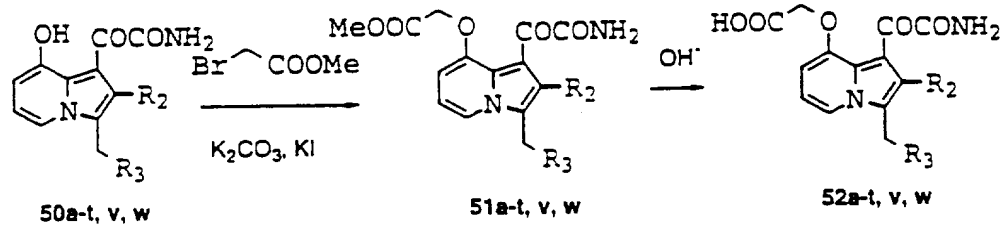
45, 46	R_1	R_2
a:	Bn	Et
b:	Me	Et
c:	Bn	Me
d:	Me	cyclo-Pro
e:	Bn	cyclo-Pro

47-52	R_1	R_2	R_3
a-o	Bn	Et	a-o (see below)
p	Bn	Me	1-adamantyl
q	Bn	Me	o-biphenyl
r	Bn	cycloPro	phenyl
s	Me	Et	p-n-C_4H_9-Ph
t	Bn	Me	cyclo-Hex
u	Me	cycloPro	cyclo-Hex
v	Bn	cycloPro	cyclopentyl
w	Bn	Me	cycloipentyl

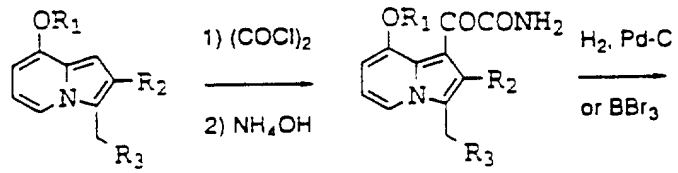


48a-t, v, w

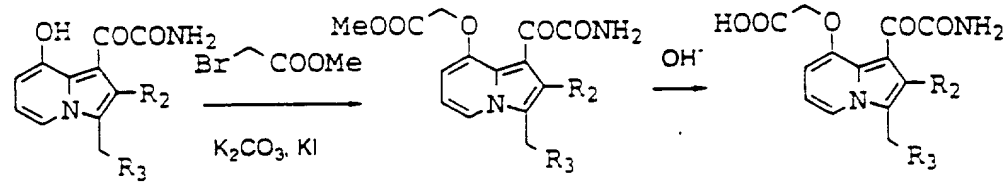
49a-t, v, w



50a-t, v, w 51a-t, v, w 52a-t, v, w

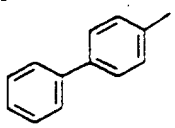


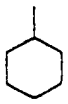
48a-t 49a-t



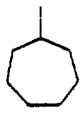
50a-t 51a-t 52a-t

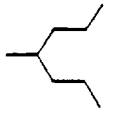
47 - 52 R_3=

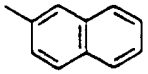
a: 

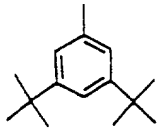
b: 

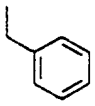
c: 

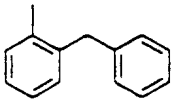
d: 

e: n-C_4H_9 f: 

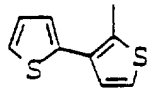
g: 

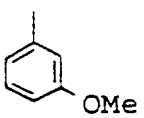
h: 

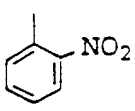
i: 

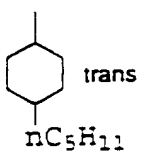
j: 

k: 

l: 

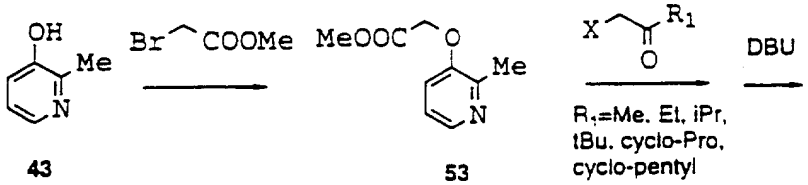
m: 

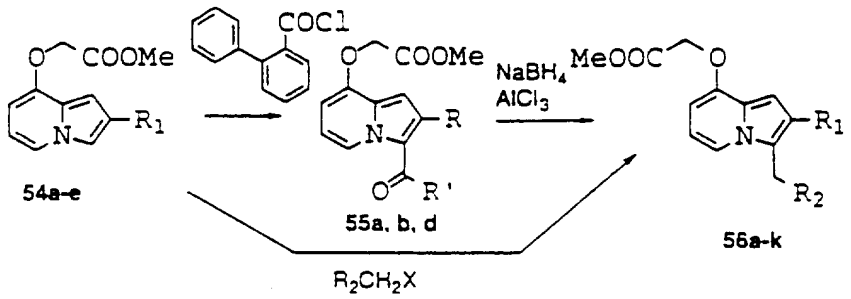
n: 

o: 

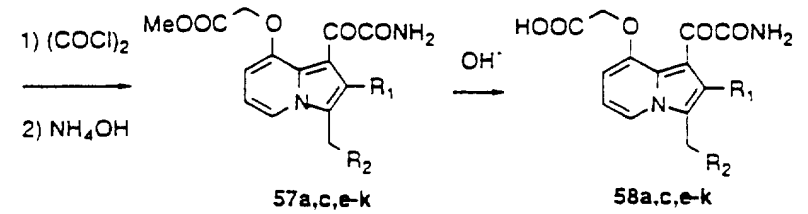
将羟基吡啶进行 O - 烷基化得到 44，与 2 - 卤代酮加热得到 45，用碱处理 45 进行环化得到 46，与酰氯加热得到酰基吲哚嗪 47，用氢化铝还原得到相应的烷基吲哚嗪 48，用草酰氯和氨依次处理得到 49，裂解 49 的醚官能团得到 50，通过 O - 烷基化 50 生成氧乙酸酯衍生物 51，然后水解得到氧乙酸 52。

路线 6 - 第一部分

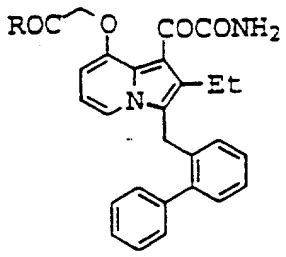




54,55	R_1	R_2
a:	Me	o-biphenyl
b:	Et	o-biphenyl
c:	iPro	o-biphenyl
d:	cyclo-Pro	cyclohexyl
e:	tBu	o-biphenyl
f:	cyclopenty	o-biphenyll



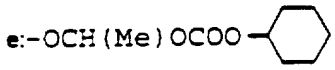
56-58	R_1	R_2		R_1	R_2
a	Me	o-biphenyl	f	cyclopentyl	o-biphenyl
b	Et	o-biphenyl	g	Et	m-biphenyl
c	iPr	o-biphenyl	h	Et	cinnamyl
d	cycloPro	o-biphenyl	i	Et	phenethyl
e	tBu	o-biphenyl	j	cyclopropyl	1-naphthyl
			k	cyclopropyl	cyclohexyl

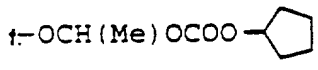


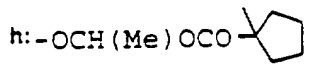
59a-k

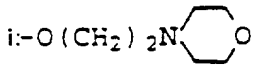
59a-k R=

a: -ONa b: -OCH(Me)OCOOMe c: -OCH(Me)OCOOiPr d: -$OCH_2OCOtBu$





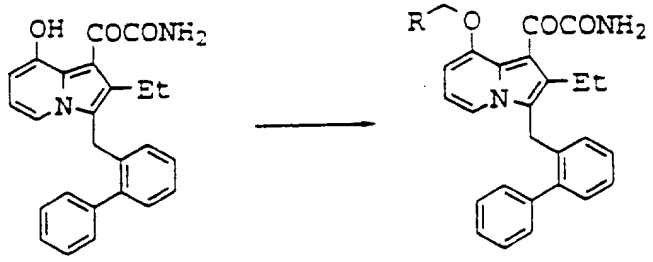




HCl

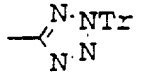
将吡啶 43 进行 O－烷基化制得 53，然后将 53 与 2－卤代酮一起加热得到中间体 N－烷基化吡啶鎓化合物，用碱处理环化得到 54，将 54 与酰氯一起加热得到酰基吲哚嗪 55，通过硼氢化钠－氯化铝还原得到烷基吲哚嗪 56。另一方法，使用烷基卤进行 54 的 C－烷基化制得 56，用草酰氯然后用氨依次处理得到 56 得到 57，然后水解得到氧乙酸 58。将化合物 58b 转化为其钠盐 59a，再通过与合适的烷基卤反应，从而得到 59b-k。

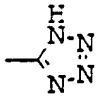
路线 6－第二部分



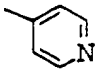
36d 59l-p

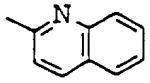
591-p R=

l: 

m: 

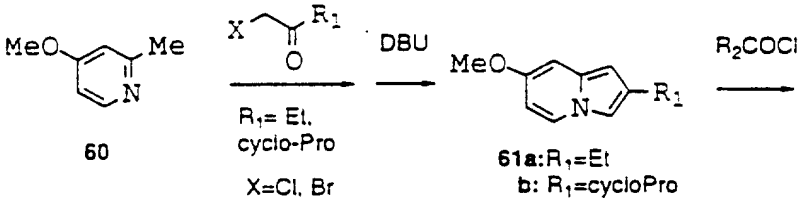
n: 

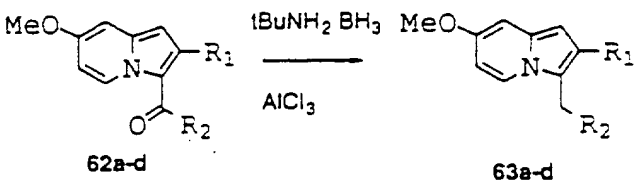
o: 

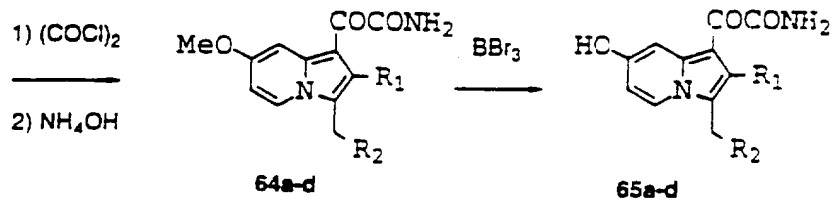
p: 

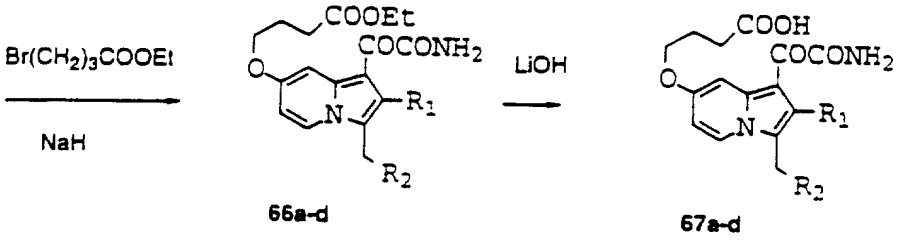
将化合物 36b 进行 O－烷基化得到 591－p。

路线 7





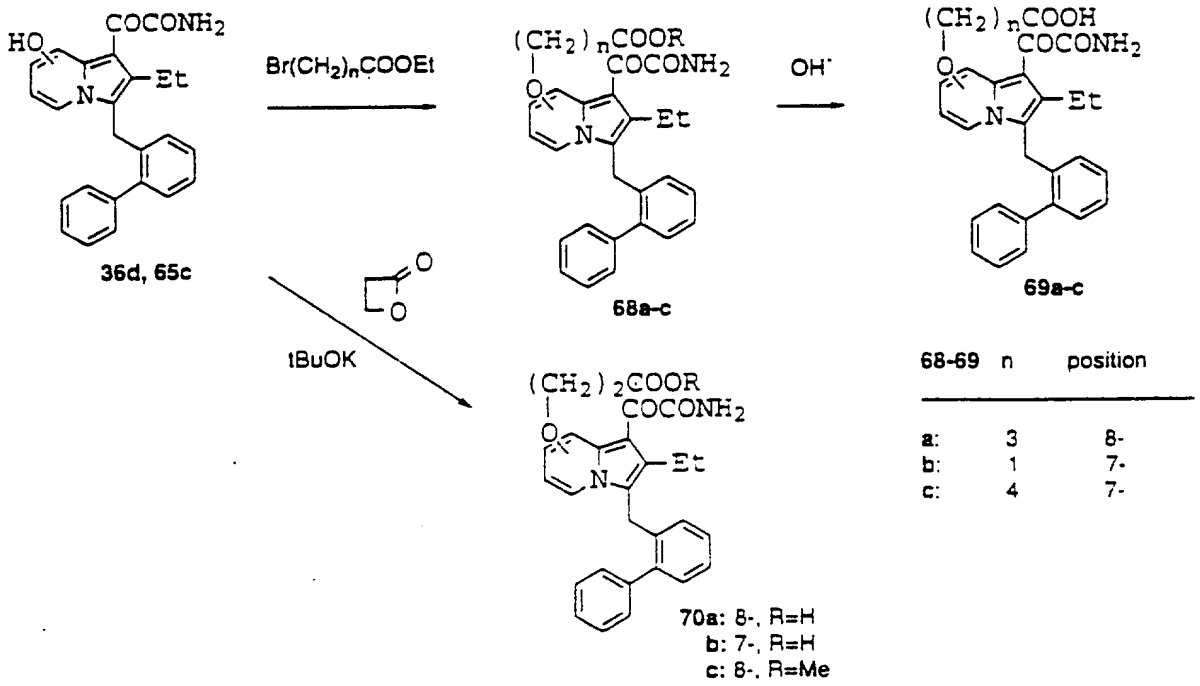




62-67	R1	R2
a:	Et	Ph
b:	cyclo Pro	o-Ph-Ph
c:	Et	o-Ph-Ph
d:	Et	cyclohexyl

用 2 - 卤酮将吡啶 60 进行 N - 烷基化制得中间体吡啶 化合物，用碱环化得到 61，将 61 与酰基氯反应制得 62，然后用叔丁基胺 - 甲硼烷和氯化铝还原得到 63，用草酰氯然后用氨依次处理得到 63 得到 64，然后用 BBr_3 进行 O - 脱甲基化得到 65，将 65 的钠盐与 4 - 溴丁酸酯反应得到 66，然后水解得到酸 67。

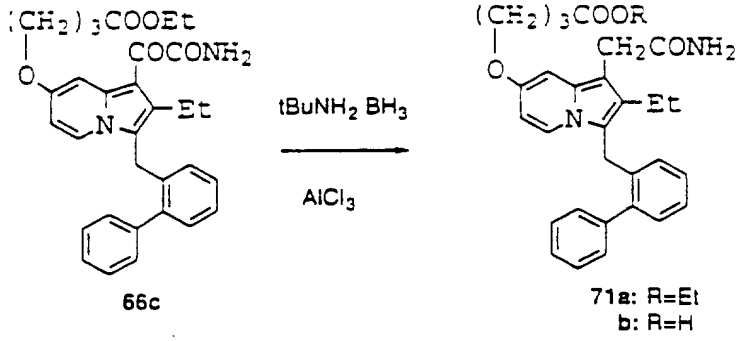
路线 8



68-69	n	position
a:	3	8-
b:	1	7-
c:	4	7-

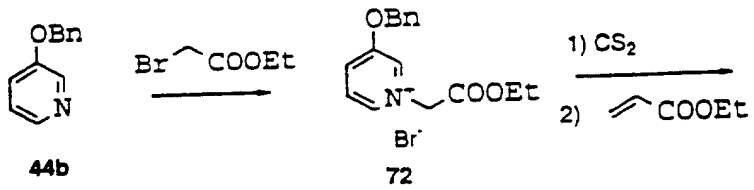
用 γ - 溴羧酸酯将化合物 36d 和 65c 进行 O - 烷基化得到 68，将其水解得到酸 69，化合物 36d 和 65c 用丙醇酸内酯和碱处理制得 70。

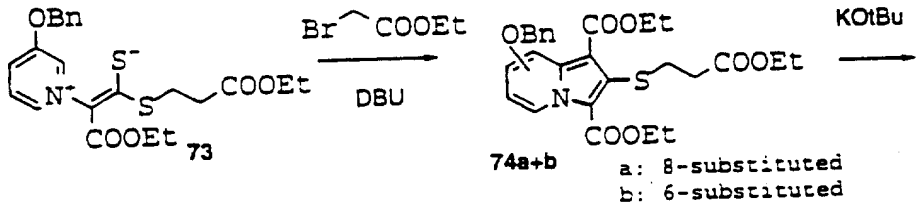
路线 9

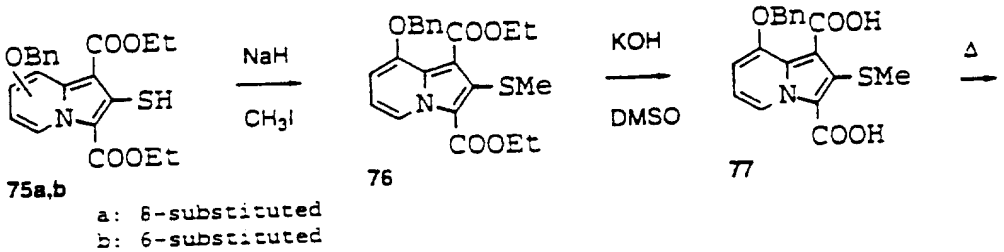


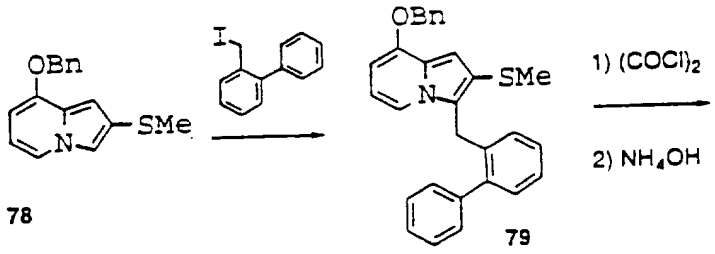
用叔丁基胺 - 甲硼烷和氯化铝还原化合物 66 得到 71。

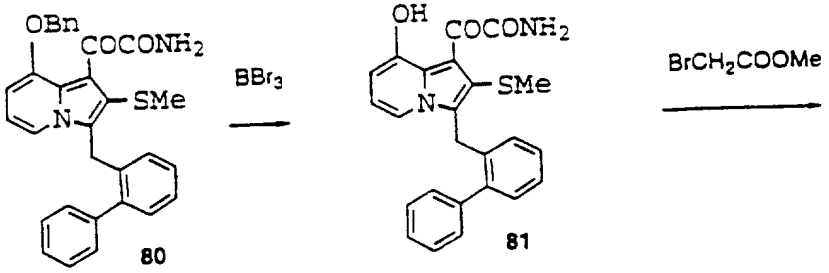
路线 10

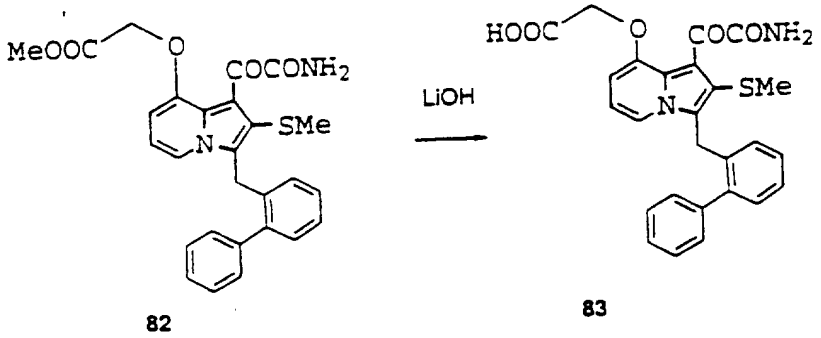

OBn
Br COOEt
N
44b
OBn
N COOEt
Br
72
1) CS2
2) COOEt


OBn
S
N
S
COOEt
COOEt
73
Br COOEt
DBU
OBn COOEt
S
COOEt
N
COOEt
74a+b
KOtBu
a: 8-substituted
b: 6-substituted


OBn COOEt
SH
N
COOEt
75a,b
a: 8-substituted
b: 6-substituted
NaH
CH3I
OBn COOEt
SMe
N
COOEt
76
KOH
DMSO
OBn COOH
SMe
N
COOH
77
Δ

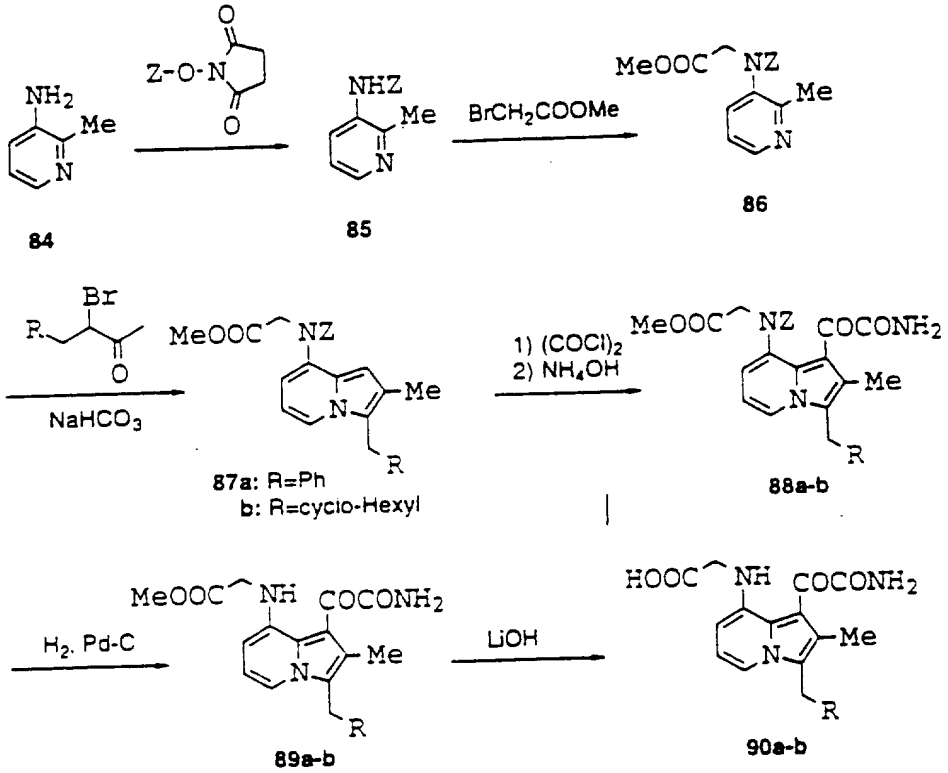

OBn
SMe
N
78
I
OBn
SMe
N
79
1) (COCl)2
2) NH4OH


OBn
COCONH2
SMe
N
80
BBr3
OH
COCONH2
SMe
N
81
BrCH2COOMe


MeOOC
O
COCONH2
SMe
N
82
LiOH
HOOC
O
COCONH2
SMe
N
83

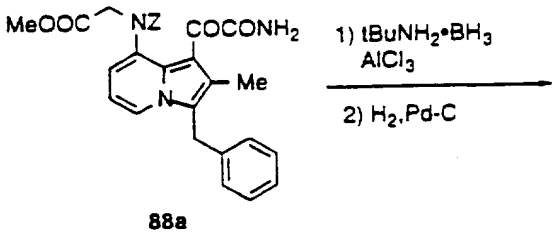
吡啶 44b 与溴乙酸乙酯反应得到 72，然后用 CS_2 和碱处理，然后用丙烯酸乙酯处理生成 73， 73 与碱和溴乙酸乙酯反应得到区域异构体 74a+b， 6 - 和 8 - 苄氧基的混合物。碱处理 74a+b 消除丙烯酸乙酯生成 75，将其从 6 - 苄氧基衍生物分离出来并且碱性 S - 烷基化得到 76，水解 76 生成 77，进行热脱羧基化得到 78，将化合物 78 进行 C - 烷基化生成 79，用草酰氯然后用氨依次处理生成 80，醚裂解 80 得到 81，用溴乙酸甲酯烷基化其钠盐生成 82，然后水解得到酸 83。

路线 11 - 第一部分

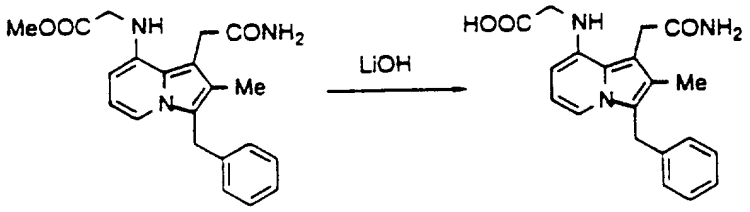


将氨基甲基吡啶 84 转化为其 N - CBZ 衍生物 85，用溴乙酸甲酯烷基化其阴离子制得 86，在碱存在下使 86 与甲基 α - 溴烷基酮反应得到 87，用草酰氯然后用氨依次处理生成 87 得到 88，通过氢解 N - CBZ 官能团将其转化为 89，水解 89 得到酸 90。

路线 11 - 第二部分



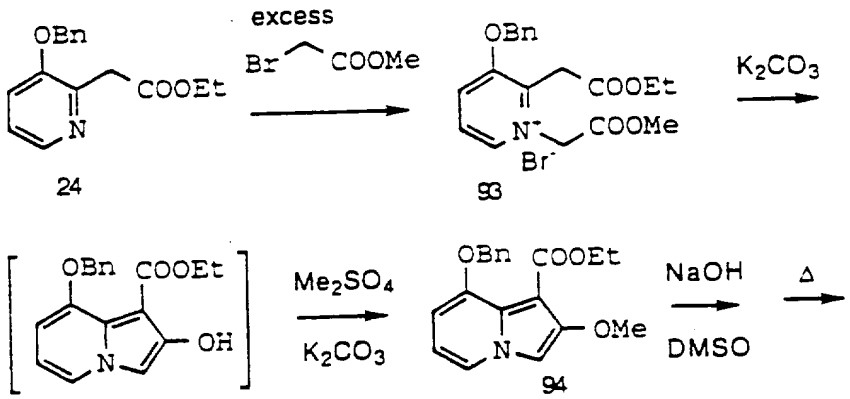
88a



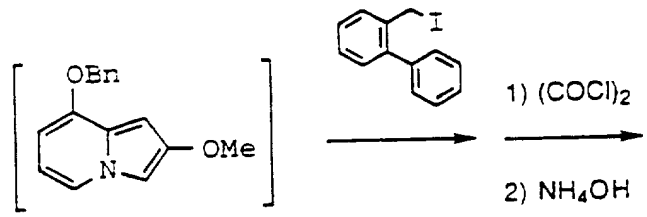
91 92

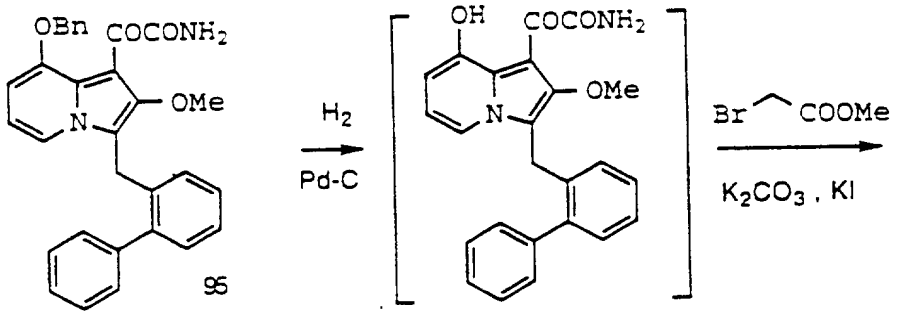
用叔丁基胺 - 甲硼烷和氯化铝还原化合物 88 得到 91，然后水解得到酸 92。

路线 12

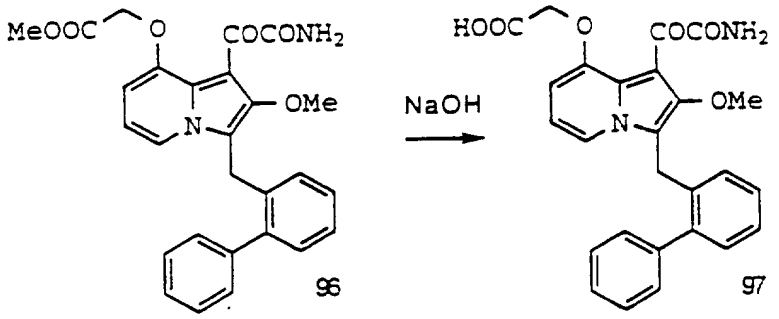


24 93 94





95



用溴乙酸甲酯将吡啶 24 进行 N－烷基化，用碱环化，用硫酸二甲酯进行 o－甲基化得到 94，水解 94 的酯官能团，接着进行热脱羧基化得到 2－甲氧基－8－苄氧基吲哚嗪，在 3 位上进行 C－烷基化，然后依次与草酰氯和氨反应制得 95，氢解 8－苄氧基接着 O－烷基化得到 96，然后水解得到 97。

实施例

在下列实施例中的有关数字是指在上面的路线中所示的化合物。

实施例 1

步骤 A：5－甲氧基－2－苯甲酰甲基吡啶 2 的制备

在－60－－70℃氮气氛下将正丁基锂的己烷溶液(1.6M，11.4ml，18.2mmol)滴加入二异丙胺(1.81g,17.9mmol)的四氢呋喃(50ml)溶液中，将混合物搅拌 10 分钟，滴加入 5－甲氧基－2－甲基吡啶(1，L.Marion 和 W.F.Cockburn, J.Am.Chem. Soc.,71,3402(1949))(2.20g,17.9mmol)的四氢呋喃(4ml)溶液。将混合物搅拌 10 分钟，在－70℃下滴加入苄腈(1.84g,17.9mmol)的四氢呋喃(8ml)溶液，混合物在－78℃下搅拌 1 小时，在室温下搅拌 2 小时，并且倒入冰冷却的氯化铵水溶液中，分离出有机相，用乙醚萃取水相，合并的有机相用稀盐酸萃取，萃取液用乙醚洗涤，用 10％氢氧化钠水溶液碱化，用乙醚萃取，萃取液用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂，残余物用硅胶色谱纯化，用己烷:AcOEt(3:2)洗脱，用苯:己烷结晶得到 2.32g(57.0%产率)标题化合物。

NMR 表明为酮和烯醇互变异构体的混合物。

IR ν_{max}(液体石蜡) 1685，1630cm^{-1}。^1H NMR($CDCl_3$) δ

3.84-3.88 (3H, m), 4.45 (2H, m), 7.0-7.3 (3H, m), 7.82 (1H, m), 8.07 (2H, m), 8.27 (1H, m).

分析 $C_{14}H_{13}NO_2$ 计算值: C, 73.99; H, 5.77; N, 6.16

实测值: C, 74.08; H, 5.85; N, 6.20 。

步骤 B: 1 - 苯甲酰基 - 2 - 乙基 - 6 - 甲氧基吲哚嗪 3 的制备

将吡啶衍生物(2 , 2.146g,9.44mmol)1 - 溴 - 2 - 丁酮(2.14g,14.2mmol)和碳酸氢钠(1.60g,19mmol)在丙酮(50ml)中的混合物加热回流 20 小时, 过滤除去不溶物质, 在减压下浓缩滤液, 残余物用苯:己烷重结晶得到 2.39g(90.7%产率)标题化合物, mp,138-139 ℃。

IR ν_{max}(液体石蜡) 1600, 1592, 1505cm^{-1}。 ^1H NMR($CDCl_3$) δ

1.19 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.72 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.80 (3H, s), 6.69 (1H, dd, J=2.0, 9.8 Hz), 7.10 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.35-7.55 (4H, m), 7.67 (2H, m).

分析 $C_{14}H_{14}NO_2$ 计算值: C, 77.40; H, 6.13; N, 5.01.

实测值: C, 77.53; H, 6.27; N, 5.06.

步骤 C: 1 - 苄基 - 2 - 乙基 - 6 - 甲氧基吲哚嗪 4 的制备

在冰冷却氮气氛下将苯甲酰基衍生物(3, 1.37g,4.90mmol)少批量地加入到氢化铝锂(1.03g,27.1mmol)在乙醚(100ml)中的浆状液中, 然后将混合物加热回流 4.5 小时, 冷却后, 将混合物倒入冰冷却的 5 % 氢氧化钠水溶液中, 用乙醚萃取, 萃取液用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。减压下除去溶剂得到 1.23g(94.5%产率)。由于不稳定, 油状残余物无需进一步纯化则可用于下一步制备。

IR ν_{max}(薄膜) 1642, 1550, 1218cm^{-1}。 ^1H NMR($CDCl_3$) δ

1.18 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.57 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.75 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.38 (1H, dd, J=9.6, 2.2 Hz), 7.0-7.3 (7H, m), 7.39 (1H, d, J=2.2 Hz).

步骤 D: (1 - 苄基 - 2 - 乙基 - 6 - 甲氧基吲哚嗪 - 3 - 基)乙醛酸乙酯 5 的制备

在冰冷却氮气氛下将乙基草酰基氯(0.67g,4.91mmol)的苯(10ml)溶液滴加入吲哚嗪化合物(4, 1.23g,4.64mmol)的苯(20ml)溶液, 将溶液在室温下搅拌 2 小时, 用碳酸氢钠水溶液洗涤, 然后用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂, 残余物用氧化铝(II 级)色谱纯化, 用己烷:AcOEt(10:1)洗脱, 得到 1.66g(98.5%产率)标题化合物。

IR ν_{max}(薄膜) 1732, 1582, 1530, 1224cm^{-1}。 ^1H NMR

($CDCl_3$) δ 1.12 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.42 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.71 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.87 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.42 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.00 (1H, dd, J=1.8, 9.4 Hz), 7.05-7.3 (6H, m), 9.77 (1H, d, J=1.8 Hz).

步骤E: (1－苄基－2－乙基－6－甲氧基吲哚嗪－3－基)乙醛酸锂6和羧酸7的制备

将LiOH $1H_2O$(1.0g)的水(10ml)溶液加入到酯(1.46g)的甲醇(10ml)溶液中，混合物在室温下搅拌4小时，过滤收集固体，用少量水和乙醚洗涤，干燥得到盐(670mg),mp>300 ℃。IR ν max(液体石蜡) 1608,1579,1530,1372cm^{-1}。用稀盐酸将滤液酸化至pH 4,用乙醚干燥，萃取液用水洗涤，用Na_2SO_4干燥，减压下除去溶剂，得到标题的羧酸，在室温下放置不稳定。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.16 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.89 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.86 (3H, s), 4.07 (2H, s), 7.0-7.3 (7H, m), 9.72 (1H, d, J=1.6 Hz).

步骤F: (1－苄基－2－乙基－6－甲氧基吲哚嗪－3－基)乙醛酰胺8的制备

1)在冰冷却下将氯碳酸乙酯(220mg,2.03mmol)的丙酮(3ml)溶液滴加到上述盐(7, 569mg,1.66mmol)水(2ml)和丙酮(5ml)的混合物中，混合物在0 ℃下搅拌30分钟，并且倒入28 %氢氧化铵中，混合物在室温下搅拌2小时，用二氯甲烷萃取，萃取液用水洗涤，用Na_2SO_4干燥。在减压下除去溶剂后，残余物用硅胶色谱纯化，用己烷: AcOEt(1:1)洗脱，得到标题化合物，mp159-160 ℃。

IR ν max(液体石蜡) 3342, 3166, 1664, 1571cm^{-1}。

2)在冰冷却下将吲哚嗪化合物(4, 1.288g,4.85mmol)的四氢呋喃(25ml)溶液滴加到草酰氯(3.18g,25mmol)的四氢呋喃(5ml)溶液中，混合物在0 ℃下搅拌1小时，在冰冷却下滴加到28 %氢氧化铵(50ml)中，混合物在室温下搅拌1小时，加入水，混合物用二氯甲烷萃取，萃取液用水洗涤，用Na_2SO_4干燥。在减压下除去溶剂后，残余物用乙酸乙酯:苯结晶得到1.27g(73.6%产率)标题化合物。

步骤G: (1－苄基－2－乙基－6－羟基吲哚嗪－3－基)乙醛酰胺9的制备

在－ 20 ℃下将三溴化硼(976mg,3.89mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液加入到甲氧基化合物(8, 437mg,1.30mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液中，混合物在室温下搅拌 24 小时，然后倒入冰水中，加入少量甲醇，分离有机相，并且用水洗涤，在减压下除去溶剂后，残余物用二氯甲烷结晶， mp, 219-220 ℃(分解)。

IR ν_{max}(液体石蜡) 3388, 3261, 3193, 1530cm^{-1}。

步骤 H: (1 －苄基－ 6 －(3 －乙酯基丙氧基)－ 3 －乙基吲哚嗪－ 3 －基)乙醛酰胺 10 的制备

在冰冷却氮气氛下将 60 % 氢化钠(52mg,1.32mmol)加入到醇(9, 213mg,0.661mmol)和 4 －溴－ 2 －丁酸乙酯(283mg, 1.45mmol)的二甲基甲酰胺(5ml)溶液中，混合物在室温下搅拌 8.5 小时，然后倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取，萃取液用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂后，残余物用硅胶色谱纯化，用己烷: 乙酸乙酯(1:2)洗脱，用苯重结晶得到 162mg(56.2%产率)的标题化合物， mp: 143-144 ℃。

步骤 I: (1 －苄基－ 6 －(3 －羧基丙氧基)－ 2 －乙基吲哚嗪－ 3 －基)乙醛酰胺 11 的制备

将上述酯(10, 125mg,0.286mmol)的甲醇(1.2ml)和 10 % 氢氧化锂(1.2ml)的混合物在室温下搅拌 3 小时，用稀盐酸酸化，用二氯甲烷萃取，萃取液用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂后，残余物用硅胶色谱纯化，用氯仿: 甲醇(10:1)洗脱，用乙酸乙酯重结晶得到 58.4mg(49.9%产率)的标题化合物， mp176-178 ℃。

实施例 2

步骤 A: 3 －(3 －苄氧基－ 2 －吡啶基)丙酸乙酯 13 的制备

将(E)－ 3 －(3 －苄氧基－ 2 －吡啶基)丙酸乙酯(12, N.Desideri, A.Galli,I.Sestili, 和 M.L.Stein,Arch.Pharm.(Weinheim)325,29(1992)) (12.2g,43.0mmol)和 10 % 钯－炭(0.5g)的乙酸乙酯(250ml)混合物在氢气氛下搅拌直至没有剩下多余的起始原料，过滤催化剂，在减压下浓缩滤液，残余物用硅胶色谱纯化，用己烷:AcOEt(2:1)和(1:2)洗脱，较大的 R_f 值的组分(6.0g(48.8%产率))为标题化合物。

步骤 B: 3 －(3 －羟基－ 2 －吡啶基)丙酰胺 15 的制备

将上述酯(14, 7.47g)的 28 % 氢氧化铵(50ml)溶液在室温下放置过夜，在减压下蒸馏除去挥发物，残余物用乙酸乙酯结晶得到 6.49g(94.7%

产率)的标题化合物， mp130-134 ℃。

步骤 C： 3 －(3 －苄氧基－ 2 －吡啶基)丙酰胺 16 的制备

将羟基化合物(15, 4.85g,29.2mmol),苄基氯(4.06g,32.1mmol)和碳酸钾(8.07g,58.4mmol)在甲基乙基酮(100ml)中的混合物加热回流 9 小时，过滤除去不溶物，在减压下浓缩滤液，将残余物溶于二氯甲烷，溶液用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂后，残余物用苯结晶得到 5.10g(68.2%产率)的标题化合物， mp126-127 ℃。

步骤 D － 1： 2 －(8 －苄氧基－ 2 －乙基吲哚嗪－ 1 －基)乙酸乙酯 17a 的制备

将上述酯(13, 1.0g,3.51mmol)、 1-溴－ 2 －丁酮(0.79g,5.23mmol)和碳酸氢钠(0.70g,8.23mmol)在甲基乙基酮(10ml)中的混合物加热回流 20 小时，滤出固体，在减压下除去滤液的溶剂后，残余物用硅胶色谱纯化，用己烷:AcOEt(5:1)洗脱，得到 283mg(23.9%产率)油状标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.15(3H, t, J=7.2Hz), 1.25(3H, t, J=7.5Hz), 2.61 (2H, q, J=7.6Hz), 3.97 (2H, s), 4.04 (2H, q, J=7.2Hz), 5.11 (2H, s), 5.93 (1H, d, J=7.4Hz), 6.23 (1h, t, J=7.0 Hz), 7.08 (1H, s), 7.3 - 7.5 (6H, m)。

步骤 D － 2： 2 －(8 －苄氧基－ 2 －乙基吲哚嗪－ 1 －基)乙酰胺 17b 和 2 －(2 －乙基－ 8 －(2-氧代丁氧基)吲哚嗪－ 1 －基)乙酰胺 17c 的制备

将吡啶衍生物(16, 4.00g,15.6mmol)、 1-溴－ 2 －丁酮(3.53g,23.4mmol)和碳酸氢钠(6.55g,78mmol)在甲基乙基酮(30ml)中的混合物加热回流 60 小时，滤出固体，在减压下蒸馏除去挥发物，残余物用硅胶色谱纯化，用己烷: 乙酸乙酯(1:2)洗脱，然后用乙酸乙酯洗脱，得到 2.32g(48.2%产率)标题化合物 17b， mp117-119 ℃。

用 AcOEt:己烷结晶第二组份得到 0.208g(4.6%产率)标题化合物 17c， mp156-157 ℃。

步骤 D － 3： 2 －(8 －苄氧基－ 2 －环丙基吲哚嗪－ 1 －基)乙酰胺 17d 的制备

按上述方法处理氯乙酰基环丙烷并且用苯: 己烷结晶(30.8%产率), mp， 128-131 ℃。

步骤 E： 制备 3 －(取代的苯甲酰基)吲哚嗪 18 的一般方法

将吲哚嗪衍生物(17,1eq)和取代的苯甲酰氯(1.5eq)的苯溶液加热回流 4 小时，用碳酸氢钠水溶液洗涤，并且用 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去

溶剂后，残余物通过重结晶或柱色谱纯化。

其他制备:

2－(8－苄氧基－2－乙基－3－(邻苯基苯甲酰基)吲哚嗪－1－基)乙酸乙酯 18a

通过硅胶柱色谱纯化，用己烷：AcOEt(5：1)洗脱，得到上述化合物 73.2%产率，非晶状固体。

2－(8－苄氧基－2－乙基－3－(邻苯基苯甲酰基)吲哚嗪－1－基)乙酰胺 18b

通过硅胶柱色谱纯化，用己烷：AcOEt(1：2)洗脱，得到上述化合物 71.3%产率，非晶状固体。

2－(8－苄氧基－3－(间氯苯甲酰基)－2－乙基－吲哚嗪－1－基)乙酰胺 18c　　Mp,239-240 ℃(分解)(苯)，96.2% 产率。

2－(3－(间氯苯甲酰基)－2－乙基－8－(2－氧代丁氧基)－吲哚嗪－1－基)乙酰胺 18d　　Mp,191-192 ℃（乙酸乙酯－苯），68.4% 产率。

2－（8－苄氧基－2－环丙基－3－（邻苯基苯甲酰基）－吲哚嗪－1－基）乙酰胺 18e

通过硅胶柱色谱纯化，用己烷：AcOEt（1:2）洗脱，得到上述化合物 56.6 % 产率，非晶状固体。

步骤 F：制备 3－（取代的苄基）吲哚嗪 19 的一般方法:

在冰冷却下，将叔丁基胺－氢硼化物 (6eq)分少批量加入到粉末状三氯化铝(3eq)与二氯甲烷的化合物中，搅拌 10 分钟，混合物变为澄清，酮（18, 1eq）的二氯甲烷溶液逐滴加入该溶液。这种红橙色溶液搅拌 5 小时，逐滴加入稀盐酸。分离有机相，依次用碳酸氢钠水溶液和水洗涤，以 Na_2SO_4 干燥，在减压下蒸馏除去溶剂，残余物用色谱或重结晶纯化。

其他制备:

2－（8－苄氧基－2－乙基－3－(邻苯基苯甲酰基)吲哚嗪－3－基）乙醇 19a

通过硅胶柱色谱纯化，用己烷：AcOEt(1：1) 洗脱，得到上述化合物，粘性油，产率 45.1 %

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.09 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.61 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.16 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.73 (2H, q, J=6.3 Hz), 4.10 (2H, s), 5.11 (2H, s), 5.94 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.16 (1H,

t, J=7.2 Hz), 6.66 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.91 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.1-7.6 (13H, m).

2 - (8 - 苄氧基 - 2 - 乙基 - 3 - (邻苯基苄基) - 吲哚嗪 - 1 - 基) 乙酰胺 19b

Mp, 134 - 136 ℃ (苯 - 己烷), 产率 59.7 %。

2 - (3 - (间氯苄基) - 2 - 乙基 - 8 - (2 - 羟基丁氧基) - 吲哚嗪 - 1 - 基) 乙酰胺 19c

Mp, 131 ℃ (苯 - 己烷), 73.0 % 产率。

2 - (8 - 苄氧基 - 3 - (间氯苄基) - 2 - 乙基 - 吲哚嗪 - 1 - 基) 乙酰胺 19d

Mp, 167 - 168 ℃ (苯 - 己烷), 69.7 % 产率。

2 - (8 - 苄氧基 - 2 - 环丙基 - 3 - (邻苯基苄基) 吲哚嗪 - 1 - 基) 乙酰胺 19e

Mp, 208 - 210 ℃ (苯), 37.9 % 产率。

2 - (3 - 苄基 - 8 - 苄氧基 - 2 - 乙基吲哚 嗪-1-基) 乙酰胺 19f

Mp, 174 - 176 ℃ (醚 - 己烷), 77.3 % 产率。

2 - (3 - 萘基 - 8 - 苄氧基 - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基) 乙酰胺 19g

Mp, 166 - 169 ℃ (分解) (醚 - 己烷), 43.5 % 产率。

步骤 G: 制备 8 - 羟基吲哚嗪化合物 20 的一般方法

在氢气气氛中将 8 - 苄氧基吲哚嗪的衍生物 (19) 和 10 % 钯 - 炭在乙酸乙酯中的混和物搅拌 9 小时至 3 天。

其他制备:

2 - (3 - 苄基 - 8 - 羟基 - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基) 乙酰胺 20v

Mp, 138 - 141 ℃ (醚 - 己烷), 45 % 产率。

2 - (3 - 萘基 - 8 - 羟基 - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基) 乙酰胺 20w

Mp, 138 - 142 ℃ (醚 - 己烷 - 乙酸乙酯), 32 % 产率。

2 - (2 - 乙基 - 8 - 羟基 - 3 - (邻苯基苄基) 吲哚嗪 - 1 - 基) 乙酰胺 20 x

59.6 % 产率。

2 - (3 - (间氯苄基) - 2 - 乙基 - 8 - 羟基吲哚嗪 - 1 - 基) 乙酰胺 20 y

58.3 % 产率。

2 - (2 - 环丙基 - 8 - 羟基 - 3 - (邻苯基苄基) 吲哚嗪 - 1 - 基) 乙酰胺 20 z

55.8 % 产率。

步骤 H: 制备吲哚嗪 - 8 - 氧基乙酸酯化合物 21 的一般方法

将 60 % 氢化钠(1.5eq)分少批量加入到 8 - 羟基吲哚嗪化合物(20, 1.0eq)和溴乙酸苄基、乙基或甲基酯(3.0eq)在二甲基甲酰胺中的混合物, 混合物在室温下搅拌 4 - 10 小时, 加入稀盐酸, 混合物用乙酸乙酯萃取, 萃取液用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂后, 残余物通过色谱法纯化。

其他制备:

(3 - 苄基 - 1 - 氨基甲酰基甲基 - 2 - 乙基吲哚嗪 - 8 - 基氧基)乙酸甲酯 21v

Mp,159-163 ℃(乙醚 - 己烷), 42.2% 产率。 IR ν_{max} (液体石蜡)

3402, 3166, 1731, 1678, 1649 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.17 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.83 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.72 (2H, s), 5.35 (1H, br.s), 5.82 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.20 (1H, t, J=7.0 Hz), 6.44 (1H, br.s), 7.00-7.29 (6H, m).

分析 $C_{22}H_{24}N_2O_4$ $0.2H_2O$: 计算值: C, 68.80; H, 6.40; N, 7.29.

实测值: C, 68.67; H, 6.40; N, 7.18.

(3 - 萘基 - 1 - 氨基甲酰基甲基 - 2 - 乙基吲哚嗪 - 8 - 基氧基)乙酸甲酯 21w

泡沫状物 38% 产率。 IR ν_{max}($CHCl_3$)3498, 3384, 1754, 1671, 1596 cm^{-1}。

2 - (8 - (苄氧羰基甲氧基) - 2 - 乙基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙酰胺 21x, 45.4% 产率。

2 - (8 - (苄氧羰基甲氧基) - 3 - (间氯苄基) - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基) 乙酰胺 21y, Mp,157-158 ℃(苯), 38.8% 产率。

2 - (8 - (甲酯基甲氧基) - 2 - 环丙基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙酰胺 21z, 43.8% 产率。

步骤 I: 吲哚嗪 - 8 - 氧基乙酸化合物 22 的制备

将苄基酯(21)和 10 % 钯 - 炭在乙酸乙酯中的混合物在氢气氛下搅拌

3 小时，过滤出催化剂，用乙酸乙酯充分洗涤，在减压下除去滤液的溶剂，残余物用乙酸乙酯结晶。

其他制备:

2 - (3 - 苄基 - 8 - (羧基甲氧基) - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙酰胺 22v

Mp,213 - 218 ℃(分解)(乙醚 - 己烷), 79% 产率。

IR ν_{max}(液体石蜡) 3418, 1735, 1718, 1638, 1618cm^{-1}。 ^1H

NMR ($CDCl_3$+CD_3OD=7:1) δ 1.16 (3H, t, J=7.7 Hz), 2.77 (2H, q, J=7.7 Hz), 3.99 (2H, s), 4.24 (2H, s), 4.69 (2H, s), 5.89 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.23 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.01-7.25 (6H, m).

分析 $C_{21}H_{22}N_2O_4 0.2H_2O$ 计算值: C, 68.17; H, 6.10; N, 7.57.

实测值: C, 67.99; H, 6.07; N, 7.65.

2 - (8 - (羧基甲氧基) - 2 - 乙基 - 3 - (1 - 萘基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙酰胺 22w

Mp,129 - 133 ℃(己烷 - AcOEt), 65% 产率。

制备 2 - (8 - (羧基甲氧基) - 2 - 乙基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙酰胺 22x Mp,164 - 165 ℃(AcOEt), 61.1% 产率。

2 - (8 - (羧基甲氧基) - (间氯苄基) - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙酰胺 22y Mp,216 - 219 ℃(分解)(AcOEt), 57.5% 产率。

2 - (8 - (羧基甲氧基) - 2 - 环丙基 - 3 - (间苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙酰胺 22z 65.5% 产率。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ

0.51 (2H, m), 0.89 (2H, m), 1.76 (1H, m), 4.06 (2H, s), 4.22 (2H, s), 4.63 (2H, s), 5.82 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.16 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.56 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.88 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.11 (1H, dt, J=7.5, 1.5 Hz), 7.26 (2H, m), 7.3-7.5 (5H, m).

实施例 3

步骤 A: 3 - 羟基 - 2 - 吡啶乙酸乙酯 24 的制备

在 0 ℃下将 60 % 氢化钠(2.69g,66.2mmol)分少批量加入到 3 - 羟基 - 2 - 吡啶乙酸乙酯(23, 12.0g,66.2mmol)(N.Desideri, F.Manna, M.L. Stein, G.Bile,W.Filippeelli, 和 E.Marmo.Eur.J.Med.Chem.Chim.Ther.,18,295 (1983))的二甲基甲酰胺(220ml)溶液中。混合物在 0 ℃下搅拌 50 分钟，向混合物中滴加入苄基氯(8.4ml,72.8mmol),然后搅拌过夜，加入乙酸乙酯，混合物用 5 % 碳酸氢钠水溶液和水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，在减压下除去

溶剂后，残余物用硅胶色谱纯化，用 AcOEt:甲苯(1:19 至 1:1)洗脱，得到 16.17g(90.0%产率)油状标题化合物。

IR ν_{max}(薄膜) 1736, 1446, 1728cm^{-1}。 ^1H NMR($CDCl_3$) δ

1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.93 (2H, s), 4.14 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.10 (2H, s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.32-7.43 (5H, m), 8.16 (1H, dd, J=4.0, 3.0 Hz).

分析 $C_{16}H_{17}NO_3$ 计算值: C, 70.83; H, 6.32; N, 5.16.

实测值: C, 70.65; H, 6.37; N, 5.20.

步骤 B: (8 - 苄氧基 - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸乙酯 25a 的制备

将吡啶衍生物(24， 15.15g,55.8mmol)、碳酸氢钠(23.45g,279mmol)和 1 - 溴 - 2 - 丁酮(11.4ml,113mmol)在甲基乙基酮(250ml)中的混合物加热回流 24 小时，用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂后，残余物用硅胶色谱纯化，用 AcOEt:己烷(1:19 至 1:9)洗脱，得到 16.66g(92.0%产率)油状标题化合物。

IR ν_{max}(薄膜) 1690, 1227, 1092cm^{-1}。 ^1H NMR($CDCl_3$) δ

1.15 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.82 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.11 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.16 (2H, s), 6.22 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.44 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.07 (1H, s), 7.27-7.57 (6H, m).

分析 $C_{20}H_{21}NO_3$ $0.1H_2O$ 计算值: C, 73.87; H, 6.57; N, 4.31.

实测值: C, 73.75; H, 6.66; N, 4.30.

制备(8 - 苄氧基 - 2 - 环丙基吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸乙酯 25b， 78 % 产率。

步骤 C: 制备(8 - 苄氧基 - 2 - 乙基 - 3 - (取代的苯甲酰基)吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸乙酯 26 的一般方法

将吲哚嗪(25， 1eq)、取代的苯甲酰氯(2.0eq)和三乙胺(5.0eq)的混合物在 90 ℃(浴温)下加热 2 - 8 小时，加入乙酸乙酯，混合物用稀盐酸和水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂后，残余物用硅胶色谱纯化，用 AcOEt:己烷(1:2)洗脱并且重结晶。

其他制备:

(3 - 苯甲酰基 - 8 - 苄氧基 - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸乙酯 26a

Mp,124 - 125 ℃(AcOEt-己烷)， 79% 产率。

(8 - 苄氧基 - 2 - 乙基 - 3 -(邻苯基苯甲酰基)吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸乙酯 26b

Mp,110 - 112 ℃(乙醚 - 己烷), 46.0% 产率。

(8 - 苄氧基 - 3 -(间氯苯甲酰基) - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸乙酯 26c

Mp,115.0 - 116.5 ℃(乙醚 - 己烷), 92% 产率。

(8 - 苄氧基 - 2 - 乙基 - 3 -(间三氟甲基苯甲酰基)吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸乙酯 26d

Mp,129.0 - 129.5 ℃(乙醚 - 己烷), 82% 产率。

(8 - 苄氧基 - 2 - 乙基 - 3 -(1-萘甲酰基)吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸乙酯 26e

Mp,169 - 170 ℃(苯 - 己烷), 59.3% 产率。

(8 - 苄氧基 - 2 - 环丙基 - 3 -(邻苯基苯甲酰基)吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸乙酯 26f

Mp,143 - 145 ℃(AcOEt-己烷), 52% 产率。

步骤 D: 制备(8 - 苄氧基 - 2 - 乙基 - 3 -(取代的苯甲酰基)吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸和 8 - 苄氧基 - 2 - 乙基 - 3 -(取代的苯甲酰基)吲哚嗪 27 的一般方法

向上述酯(26, 1.0mmol)的二甲亚砜(10ml)溶液中加入 50 % 氢氧化钾水溶液(3ml), 混合物在 140 ℃下加热 2 - 24 小时, 冷却后, 混合物用稀盐酸酸化, 并且用乙酸乙酯萃取, 萃取液用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂后, 残余物通过重结晶纯化, 得到羧酸, 将该酸的甲苯溶液加热回流 1 小时, 在减压下蒸馏除去溶剂, 残余物通过重结晶纯化得到 27。

其他制备:

3 - 苯甲酰基 - 8 - 苄氧基 - 2 - 乙基吲哚嗪 27a

Mp, 92 - 93 ℃ (乙酸乙酯 - 己烷) 。 IR ν_{max} (Kbr) 2965, 1593, 1571, 1552, 1326, 1275, 1045 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.05 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.42 (2H, q, J=7.4 Hz), 5.21 (2H, s), 6.47 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.62-6.71 (2H, m), 7.25-7.52 (8H, m), 7.61-7.65 (2H, m), 9.23 (1H, d, J=7.2 Hz). [EIMS] m/z 355 [M+].

分析 $C_{24}H_{21}NO_2$ $0.1H_2O$ 计算值: C, 80.69; H, 5.98; N, 3.92.

实测值: C, 80.67; H, 5.98; N, 3.92.

8-苄氧基－2－乙基－3－(邻苯基苯甲酰基)吲哚嗪 27b

定量产率。IR ν_{max}(液体石蜡)1735，1597，742cm^{-1}。

8-苄氧基－3－(间氯苯甲酰基)－2－乙基吲哚嗪 27c

Mp,95.5－96.5℃(乙醚－己烷)，87% 产率。

8-苄氧基－2-乙基－3－(间三氟甲基苯甲酰基)吲哚嗪 27d

Mp,97－98℃(乙醚－己烷)，84% 产率。

8-苄氧基－2-乙基－3－(1－萘甲酰基)吲哚嗪 27e

66.1% 产率。

8-苄氧基－2-环丙基－3－(邻苯基苯甲酰基)吲哚嗪 27f

82% 产率。

步骤E：制备8－苄氧基－2－乙基－3－(取代的苄基)吲哚嗪 28 的一般方法

按制备4所述方法处理化合物 27。

其他制备：

3－苄基－8－苄氧基－2－乙基吲哚嗪 28a。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.71 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.22 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.99 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.24 (1H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 6.61 (1H, s), 7.02-7.51 (11H, m).

8-苄氧基－2－乙基－3－(邻苯基苄基)吲哚嗪 28b

定量产率。IR ν_{max}($CHCl_3$)1525，1259cm^{-1}。

8-苄氧基－3－(间氯苄基)－2－乙基吲哚嗪 28c

定量产率。IR ν_{max}($CHCl_3$)1551，1258cm^{-1}。

8-苄氧基－2-乙基－3－(间三氟甲基苄基)吲哚嗪 28d

Mp,73－75℃(己烷)，定量产率，IR ν_{max}(液体石蜡)1332，1163，1114cm^{-1}。

(8-苄氧基－2-乙基－3－(1－萘甲基)吲哚嗪－1－基)羧酸酯 28e

Mp,119－120℃(己烷)，89.0% 产率。

8-苄氧基－2-环丙基－3－(邻苯基苄基)吲哚嗪 28f

91% 产率，IR ν_{max}($CHCl_3$)1527，1448，1259cm^{-1}。

步骤F：制备(3－苄基－2－甲基吲哚嗪－1－基)羧酸乙酯 31a、(3－苄基－8－苄氧基－2－甲基吲哚嗪－1－基)羧酸乙酯 31b 和(3－苄基－8－甲氧基－2－甲基吲哚嗪－1－基)羧酸乙酯 31c 的一般方法

将 3 - 溴 - 4 - 苯基丁 - 2 - 酮(29， F.Bellesia,F.Ghelfi,K.Grandi 和 M.Ugo,J.Chem.Res.(S),S 428(1986))(1.3eq)和吡啶 - 2 - 乙酸乙酯或其 3 - 取代的化合物(1.0eq)以及碳酸氢钠(10eq)的混合物在 165 ℃下加热 1 - 4 小时，用硅胶色谱纯化，用己烷: AcOEt(5-2:1)洗脱。

其他制备:

(3 - 苄基 - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸乙酯 31a

Mp,75 ℃(己烷)， 37.1% 产率。

(3 - 苄基 - 8 - 苄氧基 - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸乙酯 31b

Mp,117-118 ℃(己烷)， 47.4% 产率。

(3 - 苄基 - 8 - 甲氧基 - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸乙酯 31c

Mp,105 ℃(己烷)， 23.4% 产率。

步骤 G: 制备(3 - 苄基 - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸 32a 和(3 - 苄基 - 8 - 苄氧基 - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸 32b 的一般方法

将上述酯 31(2mmol)溶于 KOH(0.5g)的水(5ml)和二甲亚砜(5ml)溶液中，溶液在 140 ℃(浴温)下加热 5 小时，加入冰水，混合物用乙醚洗涤，用稀盐酸酸化，并且用乙酸乙酯萃取，萃取液用水洗再用 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂后，残余物用 AcOEt 结晶。

其他制备:

(3 - 苄基 - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸 32a

Mp,182-183 ℃(分解)， 60.3% 产率。

(3 - 苄基 - 8 - 苄氧基 - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)羧酸 32b

Mp,132 ℃(分解)， 68.4% 产率。

步骤 H: 制备 3 - 苄基 - 2 - 甲基吲哚嗪 33a 和 3 - 苄基 - 8 - 苄氧基 - 2 - 甲基吲哚嗪羧酸 33b 的一般方法

将羧酸在二甲苯中的混合物加热回流 2 小时，在减压下除去溶剂后，将残余物结晶，或用于下一步制备。

3 - 苄基 - 2 - 甲基吲哚嗪 33a 的制备

Mp,96 - 97 ℃，定量产率。

3 - 苄基 - 8 - 苄氧基 - 2 - 甲基吲哚嗪 33b 的制备

定量产率。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.34 (3H, s), 4.22 (2H, s), 5.17 (2H, s) 6.00 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.25 (1H, t, J=7.1 Hz), 6.56 (1H, s), 7.0-7.5 (11H, m).

步骤 J：制备(吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 34 和 35a-k 的一般方法

按照从化合物 4 合成化合物 8 所述的方法，制备这些化合物。

(3－苄基－2－甲基吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 34 的制备

Mp,198-199 ℃(苯)，49.3% 产率。

(3－苄基－8－苄氧基－2－乙基吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 35a

Mp,188－189 ℃，63% 产率。

其他制备:

(3－苄基－8－苄氧基－2－乙基吲哚嗪－1－基)乙醛基－N－甲基酰胺 35b,

Mp,190－191 ℃，80% 产率。

(3-苄基－8-苄氧基－2－乙基吲哚嗪－1－基)乙醛基－N，N－二甲基酰胺 35c

Mp,199－200 ℃(AcOEt)，43% 产率。

(8-苄氧基－2－乙基－3－(邻苯基苄基)吲哚嗪－1－基)乙醛基酰胺 35d

Mp,183－185 ℃(乙醚－己烷)，79.0% 产率。

(8-苄氧基－2-乙基－3－(邻苯基苄基)吲哚嗪－1－基)乙醛基－N－甲基酰胺 35e

Mp,200－201 ℃(乙醚－己烷)，71 % 产率。

(8-苄氧基－2-乙基－3－(邻苯基苄基)吲哚嗪－1－基)乙醛基－N,N-二甲基酰胺 35f

Mp,201－202 ℃(乙醚－己烷)，88% 产率。

(3－苄基－8-苄氧基－2-甲基吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 35g

Mp,212－214 ℃，96.2% 产率，IR ν_{max}(液体石蜡)3472，3197，1678，1627 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.44 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.75 (1H, br.s), 5.13 (2H, s), 6.14 (1H, br.s) 6.39 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.51 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.20-7.5 (9H, m).

分析 $C_{25}H_{22}N_2O_3$ 计算值：C，75.36；H，5.57；N，7.03.

实测值：C，75.12；H，5.66；N，7.06.

(8-苄氧基－3－(间氯苄基)－2－乙基吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 35h

Mp,145－148 ℃(乙醚－己烷)，80% 产率。

(8－苄氧基－2－乙基－3－(间三氟甲基苄基)吲哚嗪－1－基)

乙醛酰胺 35i

Mp， 182 - 185 ℃（二氯甲烷-己烷）， 76 % 产率。

(8-苄氧基-2-乙基-3-(间三氟甲基苄基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 35j

Mp,189 - 190 ℃(苯)， 76.0% 产率。

(8-苄氧基-2-环丙基-3-(邻苯基苄基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 35k

Mp,185 - 186 ℃(CH_2Cl_2-己烷)，定量产率。

步骤 K：制备(8-羟基吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 36a， d-k 的一般方法

按照从化合物 19 合成化合物 20 所述的方法，制备这些化合物。

其他制备:

(3-苄基-2-乙基-8-羟基吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 36a

Mp,194-195 ℃(AcOEt)。

其他制备:

(2-乙基-8-羟基-3-(邻苯基苄基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 36d

Mp,195 - 196 ℃(分解)(乙醚-己烷)， 95.0% 产率。

(2-乙基-8-羟基-3-(邻苯基苄基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 36e

Mp,186 - 189 ℃(乙醚-己烷)， 89% 产率。

(2-乙基-8-羟基-3-(邻苯基苄基)吲哚嗪-1-基)乙醛基-N，N-二甲基酰胺 36f

Mp,177 - 180 ℃(乙醚-己烷)， 95% 产率。

(3-苄基-8-羟基-2-甲基吲哚嗪-1-基)乙醛基酰胺 36g

Mp,189 - 192 ℃， 94.9% 产率。

(3-(间氯苄基)-2-乙基-8-羟基吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 36h

Mp,144 - 146 ℃(AcOEt-己烷)， 88 % 产率。

(2-乙基-8-羟基-3-(间三氟甲基苄基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 36i

Mp,142 - 146 ℃(AcOEt-己烷)， 96% 产率。

(2-乙基-8-羟基-3-(1-萘基甲基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 36j

Mp,176 - 178 ℃(苯)， 84.5% 产率。

(2-环丙基-8-羟基-3-(邻苯基苄基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 36k

Mp,189 - 191 ℃(AcOEt-己烷)， 95% 产率。

步骤 L：制备(8-(烷氧羰基甲氧基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 37a - d，f,g-j,38a 和 39d、i、k 的一般方法

按照从化合物 20 合成化合物 21 所述的方法，制备这些化合物。

其他制备:

(3－苄基－8－(乙酯基甲氧基)－2－乙基吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 37a

Mp,191-192 ℃(AcOEt－己烷)，23 %产率。

(3－苄基－8－(乙酯基甲氧基)－2－乙基吲哚嗪－1－基)乙醛基－N－甲基酰胺 37b

Mp,197-198 ℃(AcOEt－己烷)，72 %产率。

(3－苄基－8－(乙酯基甲氧基)－2－乙基吲哚嗪－1－基)乙醛基－N,N－二甲基酰胺 37c

Mp,140-141 ℃(AcOEt－己烷)，39 %产率。

(8－(乙酯基甲氧基)－2－乙基-3-(邻苯基苄基)吲哚嗪－1－基)乙醛基酰胺 37d

Mp,127-129 ℃(乙醚－己烷)，86.0 %产率。

(8－(乙酯基甲氧基)－2－乙基-3-(邻苯基苄基)吲哚嗪－1－基)乙醛基－N,N－二甲基酰胺 37f

Mp,109.5-110.0 ℃(乙醚－己烷)，79 %产率。

(3－苄基－8－(乙酯基甲氧基)－2－甲基吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 37g

Mp,193-195 ℃，41.4 %产率。

(8－(乙酯基甲氧基)－3－(间氯苄基)－2－乙基吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 37h

Mp,172-175 ℃(AcOEt－己烷)，73 %产率。

(8－(乙酯基甲氧基)－2－乙基-3-(1-萘基甲基)吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 37j

37.8 %产率，IR $\nu_{max}(CHCl_3)$3513,3400,1761,1698,1638,1497cm^{-1}。

(3－苄基－8－(叔丁氧羰基甲氧基)－2－乙基吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 38a

Mp,161-162 ℃。

(8－(甲酯基甲氧基)－2－乙基-3-(邻苯基苄基)吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 39d

Mp,73-75 ℃(分解)(乙醚－己烷)，84 %产率。

(8－(甲酯基甲氧基)－2－乙基－3－(间三氟甲基苄基)吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 39i

Mp,136-137 ℃(AcOEt－己烷)，59 %产率。

(8－(甲酯基甲氧基)－2－环丙基－3－(邻苯基苄基)吲哚嗪－1－基)

乙醛酰胺 39k

Mp,178-139 ℃(AcOEt - 己烷), 69 % 产率。

步骤M: 制备(8 - (羧基甲氧基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 40a - d, f,g-k 的一般方法

将 1N 氢氧化钾水溶液(4ml)加入到上述酯(37 - 39, 2mmol)的甲醇(21ml)溶液中, 溶液在室温下搅拌 40 分钟, 用乙醚洗涤, 用 2N - HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取, 萃取液用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 在减压下除去溶剂后, 将残余物结晶。

其他制备:

(3 - 苄基 - 8 - (羧基甲氧基) - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 40a

Mp,244-245 ℃(AcOEt - 乙醚), 42 % 产率。 IR ν_{max}(KBr) 3855, 2974, 2931, 1703, 1660, 1625, 1312, 1092 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ 1.22 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.90 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.27 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.37 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.73 (1H, dd, J=6.6, 7.8 Hz), 7.06-7.43 (6H, m). [EIMS] m/z 380 [M+].

分析 $C_{21}H_{20}N_2O_5$ $0.7H_2O$ 计算值: C, 64.18; H, 5.49; N, 7.13.

实测值: C, 64.26; H, 5.27; N, 7.05.

(3 - 苄基 - 8 - (羧基甲氧基) - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰基 - N - 甲基酰胺 40b

Mp,212-213 ℃(AcOEt), 47 % 产率。

(3 - 苄基 - 8 - (羧基甲氧基) - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰基 - N,N - 二甲基酰胺 40c

Mp,166-167 ℃(AcOEt), 49 % 产率。

(8 - (羧基甲氧基) - 2 - 乙基-3-(邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 40d

Mp,209-212 ℃(分解)(乙醚 - 己烷), 93 % 产率。

IR ν_{max}(液体石蜡)3316, 1704, 1601, 1493cm^{-1}, ^1H NMR (d_6-DMSO) δ 1.01 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.67 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.18 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.57-6.59 (2H, m), 7.14-7.57 (10H, m), 7.34 (1H, s), 13.09 (1H, br.s).

分析 $C_{27}H_{24}N_2O_5$ $0.3H_2O$: 计算值: C, 70.21; H, 5.37; N, 6.06.

实测值 C, 70.17; H, 5.35; N, 5.98.

(8 - (羧基甲氧基) - 2 - 乙基-3-(邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰基 - N,N-二甲基酰胺 40f

Mp,208-209 ℃(乙醚 - 己烷), 93 % 产率

(3 - 苄基 - 8 - (羧基甲氧基) - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 40g

Mp,245-246 ℃(分解), 86.7 % 产率。

IR ν max(液体石蜡)3417, 1736,1650,1629, 1495cm^{-1}, ^1H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ 2.47 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.38 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.59 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.10 (2H, m), 7.2-7.3 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=6.9 Hz).

分析 $C_{20}H_{18}N_2O_5$ $0.2H_2O$ 计算值: C, 64.93; H, 5.01; N, 7.57.

实测值 C, 64.87; H, 5.02; N, 7.56.

(8 - (羧基甲氧基) - 3 - (间氯苄基) - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 40h

Mp,230-233 ℃(分解)(乙醚 - 己烷), 79 % 产率。

(8 - (羧基甲氧基) - 2 - 乙基 - 3 - (间三氟甲基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 40i

Mp,235-237 ℃(分解)(CH_2Cl_2 - 己烷), 97 % 产率。

(8 - (羧基甲氧基) - 2 - 乙基 - 3 - (1-萘基甲基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 40j

68.4 % 产率, IR ν max(液体石蜡)3429, 3338, 1730,1649,1612, 1588, 1493cm^{-1}。

(8 - (羧基甲氧基) - 2 - 环丙基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 40k

Mp,205-207 ℃(分解)(AcOEt - 己烷), 93 % 产率。

实施例 4

步骤 A: (8 - (氰基甲氧基) - 2 - 乙基 - 3 - (1-萘基甲基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 41

用上述从化合物 36 合成 37 的方法, 用溴乙腈处理羟基化合物(36h), Mp, 212-215 ℃(乙醚), 45 % 产率, IR ν max (液体石蜡) 3484, 3226, 1659, 1629, 1497, 1305, 755cm^{-1}。^1H NMR

(d_6-DMSO) δ 1.08 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.36 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.74 -6.85 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.21 (1H, s), 7.23-7.39 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.83 (1H, d, J=6.3 Hz).

分析 $C_{21}H_{18}N_3O_3Cl$ 计算值: C, 63.72; H, 4.58; N, 10.62; Cl, 8.96.

实测值 C, 63.54; H, 4.69; N, 10.79; Cl, 8.69.

步骤 B: (8 -(1H-四唑- 5 -基甲氧基)- 2 - 乙基- 3 -(1-萘基甲基)吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 42 的制备

将腈衍生物(41 , 100mg , 0.253mmol)和三甲基叠氮化锡(68mg,0.329mmol)在甲苯(2.5ml)中的混合物加热回流 23 小时, 过滤收集沉淀, 并且悬浮于甲苯(2ml)中, 通入氯化氢气体, 混合物在室温下搅拌 20 分钟, 然后在减压下浓缩, 加入乙酸乙酯, 混合物用 1N 氢氧化钾萃取, 水相用二氯甲烷洗涤, 用稀盐酸酸化, 用乙酸乙酯萃取, 萃取液用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 在减压下除去溶剂后, 将残余物溶于乙醚中, 过滤除去不溶物, 将己烷加入到滤液中, 得到 25mg(23 % 产率)标题化合物, mp,140 - 143 ℃(分解)(乙醚 - 己烷)。

IR ν_{max} (液体石蜡) 3468, 3222, 3153, 1718, 1651, 1612, 1594, 1489 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.23 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.88 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.22 (2H, s), 5.65 (2H, s), 6.04 (1H, s), 6.29 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.50 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.92 (1H, br.s), 7.06-7.37 (5H, m).

实施例 5

步骤 A: 3 - 苄氧基- 2 - 甲基吡啶 44a 的制备

将 2 - 甲基- 3 - 吡啶醇(43 , 16.4g , 0.15mol), 粉状氢氧化钾(12.72g, 0.195mol), 四丁基溴化铵(2.42g, 7.5mmol)和苄基溴(18.7ml, 0.158mol)在四氢呋喃(380ml)中的混合物在室温下搅拌 1.5 小时, 加入水(38ml), 混合物在减压下浓缩, 然后用乙酸乙酯萃取, 萃取液用水洗涤并且干燥(Na_2SO_4), 在减压下除去溶剂后, 得到 28.3g(90 % 产率)标题化合物。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.56 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.04-7.16 (2H, m), 7.35-7.45 (5H, m), 8.08 (1H, dd, J=4.5, 1.5 Hz).

步骤B: 3－甲氧基－2－甲基－1－(2－氧代丁基)溴化吡啶 45b的制备

将3－甲氧基甲基吡啶(J.Yorgensen, H.C.Nielsen,N.Malhotra 和 J.Becher, J.Heterocyclic Chem.,29,1841(1992)(343mg,2.78mmol)和1－溴－2－丁酮(504mg, 3.34mmol)的混合物在70℃下加热10分钟，用乙酸乙酯洗涤固体，得到收湿的固体711mg(93.8%), Mp,157-158℃。

步骤C－1: 8－苄氧基－2－乙基吲哚嗪46a的制备

3－苄氧基－2－甲基吡啶（ 44a, 29.7g, 0.149mol ）乙酸乙酯（ 17ml ）溶液与1－溴－2－丁酮（ 22.5g, 0.149mol ）的混合物在70℃下搅拌半小时，将乙酸乙酯（ 23ml ）加入反应混合物，该固体从乙酸乙酯中重结晶，得到47.04g （ 90.1 % ）的45a 。季盐45a （ 47.04g, 0.134mol ）的苯（ 150ml ）溶液和DBU （ 44.2ml, 0.295mol ）回流0.75小时，倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗，再干燥（ Na_2SO_4）。在减压下蒸馏除去溶剂，得到标题化合物46a， 26.62g （ 79 % 产率）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.70 (2H, q, J=7.6 Hz), 5.16 (2H, s), 5.99 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.29 (1H, t, J=7.1 Hz), 6.48 (1H, s), 7.10-7.52 (7H, m).

化合物46b－e用上述步骤制备。

步骤C－2: 2-乙基-8- 甲氧基吲哚嗪46b的制备

将1，8－二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)(341mg,2.24mmol)的苯(1ml)溶液加入到上述盐(45b， 277mg,1.02mmol)在苯(4ml)中的混合物中，将混合物在氮气氛下加热回流3小时，冷却后，过滤混合物，用苯洗涤，在减压下浓缩滤液，得到178mg(定量产率)油状物。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) d 1.28 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.70 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.91 (3H, s), 5.93 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.32 (1H, t, J=7.0 Hz), 6.40 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=6.8 Hz).

其他制备:

8－苄氧基－2－甲基吲哚嗪46c

92 % 产率Oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.31 (3H, s), 5.16 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.28 (1H, t, J=7.0 Hz), 6.44 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.34-7.55 (6H, m).

2-环丙基－ 8 －甲氧基吲哚嗪 46d

72 % 产率。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.60-0.68 (2H, m), 0.86-0.96 (2H, m), 1.83-1.97 (1H, m), 3.89 (3H, s), 5.92 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.25-6.34 (1H+1H, m), 7.11 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.47 (1H, d, J=7.0 Hz).

8-苄氧基－ 2 －环丙基吲哚嗪 46e

69 % 产率。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.61-0.69 (2H, m), 0.86-0.96 (2H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 5.15 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.25-6.32 (1H+1H, m), 7.12 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.35-7.49 (6H, m).

步骤 D：制备 8 －苄氧基－ 2 －乙基－ 3 －(取代的羰基)吲哚嗪 47 的一般方法

按照从化合物 17 制备 18 所述的方法，由 46 制备这些化合物。

其他制备:

8 －苄氧基－ 2 －乙基－ 3 －(对苯基苯甲酰基)吲哚嗪 47a

Mp,114-115 ℃， 80 % 产率。

8 －苄氧基－ 3 －环己基羰基－ 2 －乙基吲哚嗪 47b

Mp,88 － 89 ℃，(己烷－ EtOAc),77 % 产率。

8 －苄氧基－ 3 －环戊基羰基－ 2 －乙基吲哚嗪 47c

Mp,63 － 64 ℃，(己烷),68 % 产率。

8 －苄氧基－ 3 －环庚基羰基－ 2 －乙基吲哚嗪 47d

Mp,85 － 86 ℃，(己烷),74 % 产率。

8 －苄氧基－ 2-乙基－ 3 －(2 －氧代戊基)吲哚嗪 47e

Mp,84 ℃，(己烷-EtOAc)， 89 % 产率。

8 －苄氧基－ 2-乙基－ 3 －(1 －氧代－ 2 －丙基戊基)吲哚嗪 47f

Mp,137-138 ℃，(己烷-EtOAc)， 25 % 产率。

8 －苄氧基－ 2-乙基－ 3 －(萘－ 2 －基羰基)吲哚嗪 47g

70 % 产率。

8 －苄氧基－ 3-(3,5-二叔丁基)苯甲酰基－ 2 －乙基吲哚嗪 47h

Mp,131 ℃，(己烷:EtOAc)， 82 % 产率。

8 －苄氧基－ 2-乙基－ 3 －(1 －氧代－ 2 －苯基乙基)吲哚嗪 47i

Mp,139-140 ℃，(己烷:EtOAc)， 58 % 产率。

3-(邻苄基苯甲酰基)－ 8 －苄氧基－ 2-乙基吲哚嗪 47j

黄色油状物， 58 % 产率。 IR ν_{max}(纯样)2964， 1590， 1548， 1438， 1302cm^{-1}。

8 －苄氧基－ 2-乙基－ 3 －(噻吩基－ 2 －基)吲哚嗪 47k

Mp,141-142 ℃，(己烷/EtOAc)， 82 % 产率。

其他制备:

8 －苄氧基－ 2 －乙基－ 3 －(3 －(噻吩－ 2 －基)噻吩－ 2 －基)吲哚嗪 47l

通过水解甲基酯(Y.Hamanaka,S,Fukushima 和 T.Hiyama, Heterocycles, 30,303(1990))制备 3 －(噻吩－ 2 －基)噻吩－ 2 －羧酸， Mp, 137-138 ℃ (己烷: EtOAc)。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.10 (1H, dd, J=3.6, 5.0 Hz), 7.26 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J=1.0, 5.0 Hz), 7.55-7.60 (2H, m). IR ν_{max} (KBr) 2845, 2606, 1671, 1273, 1245 cm^{-1}

分析 $C_9H_6O_2S$ 的计算值: C, 51.41; H, 2.88; N, 30.50 。

实测值: C, 51.39; H, 3.06; N, 30.24 。

按上述方法处理酰氯，但产物不必纯化，并且不必进一步纯化则可用于下一步制备。

8 －苄氧基－ 2-乙基－ 3 －(间甲氧基苯甲酰基)吲哚嗪 47m

Mp,64-67 ℃， 77 % 产率。

8 －苄氧基－ 2-乙基－ 3 －(1-氧代－ 2 －(4 －正戊基环己基)乙基)吲哚嗪 47o

Mp,64-65 ℃(己烷)， 41 % 产率。

8 －苄氧基－ 2-甲基－ 3 －(邻苯基苯甲酰基)吲哚嗪 47q

Mp,114-116 ℃， 66.9 % 产率。

8 －苄氧基－ 3-苯甲酰基-2-环丙基吲哚嗪 47r

Mp,144-146 ℃， 81.4 % 产率。

3-(对正丁基苯甲酰基)－ 2-乙基－ 8 －甲氧基吲哚嗪 47s

Mp,90-91 ℃，(己烷)， 72.8 % 产率。

8 －苄氧基－ 2 －甲基－ 3 －(1 －氧代－ 2 －环己基乙基)吲哚嗪 47t

Mp,105-106 ℃，(己烷: EtOAc)， 61 % 产率。

3-环己基羰基－ 2 －环丙基－ 8 －甲氧基吲哚嗪 47u

Mp,122-123 ℃， 38.9 % 产率。

8-苄氧基－ 3 －环戊基羰基－ 2 －甲基吲哚嗪 47w

Mp,93.5-94.5 ℃， 24 % 产率。

步骤 E:8 －苄氧基－ 3 －(取代的甲基)－ 2 －乙基吲哚嗪 48 的制备

一般方法 1)

按照从化合物 27 制备 28 所述的方法，由 47 制备这些化合物。

一般方法 2)

将 47 、硼氢化钠(5eq.mol)、粉状三氯化铝(3eq.mol)在四氢呋喃中的混合物加热回流 45 分钟，加入冰水，混合物用乙酸乙酯萃取，萃取液用水洗涤并且干燥(Na_2SO_4)，在减压下除去溶剂后，残余物通过重结晶或柱色谱纯化。

其他制备:

8 －苄氧基－ 2 －乙基－ 3 －(对苯基苄基)吲哚嗪 48a

定量产率。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.74 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.28 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.28 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.23-7.71 (14H, m).

8 －苄氧基－ 3 －环戊基甲基－ 2 －乙基吲哚嗪 48c

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.15-1.34 (5H, m), 1.41-1.74 (6H, m), 2.18 (1H, quint, J=7.8 Hz), 2.65 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.82 (2H, d, J=7.2 Hz), 5.17 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.34 (1H, dd, J=7.0, 7.4 Hz), 6.53 (1H, s), 7.3-7.5 (6H, m).

8-苄氧基－ 2 －乙基－ 3 －戊基吲哚嗪 48e

IR ν_{max} (KBr) 2950, 2920, 1550, 1520, 1365, 1250cm^{-1}。

8-苄氧基－ 2 －乙基－ 3 －(2-丙基戊基)吲哚嗪 48f

25% 产率。

8-苄氧基－ 2 －乙基－ 3 －(萘基－ 2-甲基)吲哚嗪 48g

8-苄氧基－ 3 －(邻苄基苄基)－ 2 －乙基吲哚嗪 48j

91 % 产率， IR ν_{max} (纯样) 2922， 1523， 1371， 1312cm^{-1}。

8 －苄氧基－ 2 －乙基－ 3 －((3 －噻吩－ 2 －基)噻吩－ 2 －基甲基)吲哚嗪 48l ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 1.22 (3H, t, J=7.4

Hz), 2.63 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.41 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.92 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.17 (1H, dd, J=7.0, 7.2 Hz), 6.51 (1H, s), 6.91-7.42 (11H, m).

8 - 苄氧基 - 2 - 乙基 - 3 - (间甲氧基苄基)吲哚嗪 48m

定量产率。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.29 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.72 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.72 (3H, s), 4.21 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.26 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.58-6.75 (4H, m), 7.11-7.44 (5H, m), 7.46-7.63 (2H, m).

8 - 苄氧基 - 2 - 乙基 - 3 - (4 - 正戊基环己基)甲基吲哚嗪 48o

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.70-1.80 (24H, m), 2.57-2.71 (4H, m), 5.17 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.34 (1H, dd, J=7.0, 7.4 Hz), 6.53 (1H, s), 7.26-7.51 (6H, m).

8 - 苄氧基 - 3-(联苯基 - 2 - 基甲基) - 2 - 甲基吲哚嗪 48q

Mp,98-99 ℃, 定量产率。

3 - 苄基 - 8 - 苄氧基 - 2 - 环丙基吲哚嗪 48r

94% 产率。

3 - (对正丁基苄基) - 2 - 乙基 - 8 - 甲氧基吲哚嗪 48s

方法 2), 油状物, 67.9% 产率。

8-苄氧基 - 2 - 乙基 - 3 - 环己基甲基吲哚嗪 48t

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.26 (5H, m), 1.55-2.25 (6H, m), 2.25 (3H, s), 2.68 (2H, d, J=6.9 Hz), 5.16 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.34 (1H, dd, J=6.9, 7.2 Hz), 6.47 (1H, s), 7.30-7.49 (6H, m).

步骤 F: 2 - (8 - 苄氧基 - 2 - 乙基 - 3 - (取代的甲基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 49 的制备

按照从 34 合成 35 所述的方法, 由 48 制备这些化合物。

其他制备:

2 - (8 - 苄氧基 - 2 - 乙基 - 3 - (对苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 49a

Mp,196-199 ℃, 61% 产率。

2 - (8 - 苄氧基 - 3 - 环己基甲基 - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 49b

Mp,176，(己烷－ EtOAc)， 85% 产率。

2－(8－苄氧基－ 3－环戊基甲基－ 2－乙基吲哚嗪－ 1－基)乙醛酰胺 49c

Mp,161-162 ℃，(己烷－ AcOEt)， 77% 产率。

2－(8－苄氧基－ 3－环庚基甲基－ 2－乙基吲哚嗪－ 1－基)乙醛酰胺 49d

Mp,144-145 ℃，(己烷)， 76% 产率。

2－(8－苄氧基－ 2-乙基－ 3－氧代戊基吲哚嗪－ 1－基)乙醛酰胺 49e

Mp,141 － 142 ℃，(己烷－ EtOAc)， 77% 产率。

2－(8－苄氧基－ 2-乙基－ 3－(2－丙基戊基)吲哚嗪－ 1－基)乙醛酰胺 49f

Mp,159 － 160 ℃，(己烷－ EtOAc)， 82% 产率。

2－(8－苄氧基－ 2-乙基－ 3－(萘基－ 2－基甲基)吲哚嗪－ 1－基)乙醛酰胺 49g

Mp,209 － 210 ℃，(EtOAc)， 77% 产率。

2－(8－苄氧基－ 3-(3,5-二叔丁基苄基－ 2－乙基吲哚嗪－ 1－基)乙醛酰胺 49h

Mp,230 － 231 ℃，(EtOAc)， 59% 产率。

2－(8－苄氧基－ 2-乙基－ 3－(2-苯基乙基)吲哚嗪－ 1－基)乙醛酰胺 49i

Mp,188 － 189 ℃，(EtOAc)， 79% 产率。

2－(8－苄氧基－ 3－(邻苄基苄基)－ 2－乙基吲哚嗪－ 1－基)乙醛酰胺 49j

Mp,178 － 179 ℃，(己烷－ EtOAc)， 93% 产率。

2－(8－苄氧基－ 2-乙基－ 3－(噻吩－ 2－基甲基)吲哚嗪－ 1－基)乙醛酰胺 49k

Mp,191 － 192 ℃，(EtOAc)， 73% 产率。

2－(8－苄氧基－ 2-乙基－ 3－((3－噻吩－ 2－基)噻吩－ 2－基甲基)吲哚嗪－ 1－基)乙醛酰胺 49l

Mp,208 － 209 ℃，(EtOAc)， 10% 产率(两步)。

2－(8－苄氧基－ 2-乙基－ 3－(间甲氧基苄基)吲哚嗪－ 1－基)乙醛酰胺 49m

Mp,180 - 182 ℃， 61% 产率。

2 -(8 - 苄氧基 - 2-乙基 - 3 -(邻硝基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 49n

Mp,205 - 208 ℃， 8% 产率。

2 -(8 - 苄氧基 - 2-乙基 - 3 -((4-正戊基环己基)甲基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 49o

Mp,169 - 170 ℃(EtOAc)， 80% 产率。

2 -(3 -(金刚烷 - 1 - 基甲基) - 8 - 苄氧基 - 2-乙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 49p

Mp,225 - 226 ℃(EtOAc)， 21% 产率(3 步)。

2 -(8 - 苄氧基 - 3 -(联苯基 - 2 - 基甲基) - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 49q

Mp,198 - 200 ℃， 82.7% 产率。

2-(3-苄基 - 8 - 苄氧基 - 2 - 环丙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 49r

Mp,206-207 ℃， 30% 产率。

2-(3-(对正丁基苄基) - 2 - 乙基 - 8 - 甲氧基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 49s

Mp,195-196 ℃，(苯)， 96.8% 产率。

2 -(8 - 苄氧基 - 3 - 环己基甲基 - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 49t

Mp,222 - 223 ℃，(EtOAc)， 88% 产率。

2 -(8 - 苄氧基 - 3 - 环戊基甲基 - 2 - 环丙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 49v

8 - 苄氧基 - 3 - 环戊基羰基 - 2 - 环丙基吲哚嗪 47v

8 - 苄氧基 - 3 - 环戊基甲基 - 2 - 环丙基吲哚嗪 48v

这些化合物可按上述方法制备，无需进一步纯化则可用于下一步制备，Mp,186-187 ℃， 28 % 产率。

2 -(8 - 苄氧基 - 3 - 环戊基甲基 - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 49w

化合物 48w 可按上述一般方法 2)制备，无需进一步纯化则可用于下一步制备， Mp,174-175 ℃， 66 % 产率。

步骤 G：制备 2 -(3 -(取代的甲基) - 8 - 羟基 - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1

-基)乙醛酰胺 50 的一般方法

一般方法 1)

按照从 35 合成 36 所述的方法，由 49 制备这些化合物。

一般方法 2)

将 1M 三溴化硼的二氯甲烷(3.3eq,mol)溶液加入到 49 的二氯甲烷溶液，混合物搅拌 3 小时- 1 天，加入冰水，用水洗涤有机相并且干燥(Na_2SO_4)，在减压下除去溶剂后，残余物通过重结晶或柱色谱纯化。

2 -(2 - 乙基- 8 - 羟基- 3 -(邻苯基苄基)吲哚嗪- 1 - 基)乙醛酰胺 50a 的制备

定量产率。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.25 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.93 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.25 (2H, s), 5.76 (1H, br.s), 6.39 (1H, br.s), 6.70 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.79 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.08-7.78 (10H, m), 12.90 (1H, s).

其他制备:

2 -(3 - 环戊基甲基- 2 - 乙基- 8 - 羟基吲哚嗪- 1 - 基)乙醛酰胺 50c。

2 -(3 - 环庚基甲基- 2 - 乙基- 8 - 羟基吲哚嗪- 1 - 基)乙醛酰胺 50d。

2 -(2-乙基- 8 - 羟基- 3 - 氧代戊基吲哚嗪- 1 - 基)乙醛酰胺 50e。

2 -(2,5 - 二叔丁基苄基)- 8 - 羟基- 2 - 乙基吲哚嗪- 1 - 基)乙醛酰胺 50h。

2 -(2-乙基- 8 - 羟基- 3 -(噻吩- 2 - 基甲基)吲哚嗪- 1 - 基)乙醛酰胺 50k， Mp， 163-164 ℃(己烷: EtOAc)， 40 % 产率。

2 -(2-乙基- 8 - 羟基- 3 -((3 - 噻吩- 2 - 基)噻吩- 2 - 基甲基)吲哚嗪- 1 - 基)乙醛酰胺 50l。

2 -(2-乙基- 8 - 羟基- 3 -(间甲氧基苄基)吲哚嗪- 1 - 基)乙醛酰胺 50m，

Mp,140-143 ℃， 86 % 产率。

2 -(2-乙基- 8 - 羟基- 3 -(邻硝基苄基)吲哚嗪- 1 - 基)乙醛酰胺 50n，

Mp,174-178 ℃(分解)， 85 % 产率。

8 - 羟基- 2 - 乙基- 3 -(4 - 正戊基环己基甲基)吲哚嗪- 1 - 基)乙醛

酰胺 50o， Mp,99 - 100 ℃(己烷: EtOAc)。

2 -(3 -(联苯基- 2 -基甲基)- 8 -羟基- 2 -甲基吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 50q， Mp,129 - 130 ℃,77.6% 产率。

2 -(3 -苄基- 2 -环丙基- 8 -羟基吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 50r，Mp,188 - 190 ℃,96.7% 产率。

2 -(3 -(对正丁基苄基)- 2 -乙基- 8 -羟基吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 50s， Mp,145 - 148 ℃,(苯)59.3% 产率。

2 -(3 -环己基甲基- 8 -羟基- 2 -甲基吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 50t。

步骤 H: 制备 2 -(8 -甲酯基甲氧基- 2 -乙基- 3 -(取代的甲基)吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 51 的一般方法

将化合物 50(1mmol)、溴乙酸甲酯(1.1mmol)、K_2CO_3(3mmol)、KI(0.2mmol)、DMF(3ml)搅拌 5 小时，混合物用乙酸乙酯萃取，萃取液用水洗涤并且干燥(Na_2SO_4)，在减压下除去溶剂后，残余物通过重结晶或柱色谱纯化。

其他制备:

2 -(2 -乙基- 8 -(甲酯基甲氧基)- 3 -(邻苯基苄基)吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 51a

Mp， 221 - 222 ℃， 54 % 产率。

2 -(8 -(甲酯基甲氧基)- 3 -环己基甲基- 2 -乙基吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 51b

Mp， 149 - 150 ℃，(己烷- EtOAc)， 19 % 产率(从 49b 计算)。

2 -(8 -(甲酯基甲氧基)- 3 -环戊基甲基- 2 -乙基吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 51c

Mp， 158 - 159 ℃，(AcOEt)，定量产率。

2 -(8 -(甲酯基甲氧基)- 3 -环庚基甲基- 2 -乙基吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 51d

Mp， 147 - 148 ℃，(AcOEt)， 79%产率。

2 -(8 -(甲酯基甲氧基)- 2-乙基- 3 -氧代戊基吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 51e

Mp， 140 - 141 ℃，(己烷- EtOAc)， 36 % 产率。

2 -(8 -(甲酯基甲氧基)- 2-乙基- 3 -(2-丙基戊基)吲哚嗪- 1 -基)乙

醛酰胺 51f

Mp， 114 - 115 ℃，(己烷- EtOAc)， 84 % 产率。

2 -(8 -(甲酯基甲氧基)- 2-乙基- 3 -(萘- 2 -基甲基)吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 51g

Mp， 195 - 196 ℃，(EtOAc)，定量产率。

2 -(8 -(甲酯基甲氧基)- 3-(3， 5 -二叔丁基)苄基)- 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 -基)乙醛酰胺 51h

Mp， 186 - 187 ℃，(EtOAc)， 83 % 产率(2 步)。

2 -(8 -(甲酯基甲氧基- 2 - 乙基- 3 -(2 - 苯基乙基)吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 51i

Mp， 175 - 176 ℃，(EtOAc)， 47 % 产率(2 步)。

2 -(3 -邻苄基苄基)- 8 -(甲酯基甲氧基)- 2 - 乙基吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 51j

Mp， 190 - 191 ℃，(EtOAc)， 65 % 产率(2 步)。

2 -(8 -(甲酯基甲氧基)- 2 - 乙基- 3 -(噻吩- 2 -基)吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 51k

Mp， 182 ℃，(己烷: EtOAc)， 75 % 产率。

2 -(8 -(甲酯基甲氧基)- 2 - 乙基- 3 -((3 -噻吩- 2 -基)噻吩- 2 -基甲基)吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 51 l

Mp， 176 - 177 ℃。

2 -(2-乙基- 8 -(甲酯基甲氧基)- 3 -(间甲氧基苄基)吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 51m

Mp， 155 - 157 ℃， 85 % 产率。

2 -(2-乙基- 8 -(甲酯基甲氧基)- 3 -(间硝基苄基)吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 51n

Mp， 156 - 157 ℃， 96 % 产率。

2 -(8 -(甲酯基甲氧基)- 2 - 乙基- 3 -((4-正戊基环己基)甲基吲哚嗪 - 1 -基)乙醛酰胺 51o

Mp， 175-176 ℃，(己烷: EtOAc)， 92 % 产率(2 步)。

2 -(3 -(金刚烷- 1 -基甲基)- 8 -(甲酯基甲氧基)- 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 -基)乙醛酰胺 51p

Mp， 191-192 ℃，(EtOAc)， 38 % 产率(2 步)。

2 - (3-苄基 - 8 - 甲酯基甲氧基 - 2 - 环丙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 51r

Mp， 186-188 ℃， 74.5 % 产率。

2 - (3 - (对正丁基) - 8 - (甲酯基甲氧基) - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 51s

Mp， 174-176 ℃，(EtOAc： 苯)， 70.9 % 产率。

2 - (8 - (甲酯基甲氧基 - 3 - 环己基甲基 - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 51t

Mp， 177-178 ℃，(己烷： EtOAc)， 68 % 产率(2 步)。

2 - (8 - (甲酯基甲氧基) - 3 - 环戊基甲基 - 2 - 环丙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 51v

2 - (3-环戊基甲基 - 2 - 环丙基 - 8 - 羟基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 50v (它是用上述一般方法 2)制备的，并且无需进一步纯化则可用于下一步制备)Mp， 175 - 176 ℃， 70.4% 产率。

2 - (8 - (甲酯基甲氧基) - 3 - 环己基甲基 - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 51w

其他制备:

化合物 50w 是用上述一般方法 2)制备的，并且无需进一步纯化则可用于下一步制备。 Mp， 149 - 150 ℃， 63% 产率。

步骤 I: 制备 2 - (8 - 羧基甲氧基 - 2 - 乙基 - 3 - (取代的甲基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 52 的一般方法

用制备 22 所述的方法，用氢氧化锂水解 51 。

其他制备:

2 - (2 - 乙基 - 8 - (羧基甲氧基) - 3 - (对苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 52a

Mp. 229-234 ℃（分解）。 84 % 产率。 IR ν_{max} (液体石蜡) 3417，1734，1653，1629，1496，1237 cm^{-1}. ^1H NMR (d_6-DMSO) δ 1.14 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.83 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.36 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.44 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.70 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.30-7.36 (2H, m), 7.43 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.55-7.64 (4H, m), 7.67 (1H, br.s), 7.73 (1H, d, J=6.6 Hz), 12.80-13.60 (1H, br.).

分析 $C_{27}H_{24}N_2O_5 \cdot 0.1H_2O$ 的计算值: C, 70.76; H, 5.32; N, 6.11 。

实测值: C, 70.53; H, 5.40, N, 6.19 。

2 - (8 - 羧基甲氧基 - 3 - 环己基甲基 - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 52b

Mp, 224-225 °C (AcOEt).

Na 盐 : ^{1}H NMR (d_6-DMSO) 1.0-1.15 (8H, m), 1.5-1.66 (6H, m), 2.6-2.7 (4H, m), 4.1 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.76 (1H, dd, J=6.6, 7.5 Hz), 7.8 (1H, d, J=6.6 Hz).

2 - (8 - 羧基甲氧基 - 3 - 环戊基甲基 - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 52c

43 % 产率 IR ν_{max} (KBr) 3461, 2952, 1703, 1636, 1583, 1536, 1306 1262 cm^{-1}.

分析 $C_{20}H_{24}N_2O_5 \cdot 0.4H_2O$ 的计算值: C, 63.28; H, 6.58; N, 7.38 。

实测值: C, 63.25; H, 6.40, N, 7.28 。

Na 盐: IR ν_{max} (KBr) 3450, 1664, 1618, 1489cm^{-1} 。

2 - (8 - 羧基甲氧基 - 3 - 环庚基甲基 - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 52d

76 % 产率 IR ν_{max} (KBr) 3474, 2924, 1724, 1623cm^{-1} 。

Na 盐: IR ν_{max} (KBr) 3474, 2924, 1675, 1618, 1493cm^{-1} 。

分析 $C_{22}H_{27}N_2NaO_5 \cdot 1.5H_2O$ 的计算值: C, 58.79; H, 6.73; N, 6.23, Na, 5.11 。 实测值: C, 58.86; H, 6.70, N, 6.34, Na, 5.13 。

2 - (8 - 羧基甲氧基 - 2-乙基 - 3 - 戊基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 52e

Mp, 232-233 °C (acetone:AcOEt). 37% 产率 IR ν_{max} (KBr) 3476, 2931, 1709, 1638, 1613 cm^{-1}. ^{1}H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ 0.87-0.95 (3H, m), 1.19 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.32-1.62 (6H, m), 2.73-2.86 (4H, m), 4.74 (2H, s), 6.36 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.70 (1H, dd, J=6.6, 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J=6.6 Hz). [MS] m/z 360 $[M]^+$.

2 - (8 - 羧基甲氧基 - 2-乙基 - 3 - (2 - 丙基戊基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 52f

Mp: 176 - 177 ℃(己烷 : 乙酸乙酯)。 81% 产率。 IR ν_{max} (KBr) 3388, 2931, 2871, 1736, 1644, 1619, 1237 cm^{-1}. ^{1}H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ 0.85-0.90 (6H, m), 1.15-1.5 (11H, m), 1.70

(1H, m), 2.72-2.83 (4H, m), 4.72 (2H, s), 6.36 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.68 (1H, dd, J=6.9. 7.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=6.9 Hz). [MS] m/z 402 $[M]^+$.

$C_{22}H_{30}N_2O_5 \cdot 1.1H_2O$ 的计算值: C, 62.57; H, 7.69; N, 6.63 。

实测值: C, 62.57; H, 7.28, N, 6.59 。

2 -(8 -羧基甲氧基- 2-乙基- 3 -(萘- 2 -基)吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 52g

Mp: 236 - 237 ℃(乙酸乙酯)。 33% 产率。 IR ν_{max}(KBr) 3441, 1730, 1643, 1619, 1500, 1243 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ 1.25 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.94 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.80 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.52 (1H, dd, J=7.0, 7.4 Hz), 7.25-7.82 (13H, m). [MS] m/z 430 $[M]^+$.

$C_{25}H_{22}N_2O_5 \cdot 0.6H_2O$ 的计算值: C, 68.05; H, 5.30; N, 6.35 。

实测值: C, 67.94; H, 5.18, N, 6.33 。

2 -(8 -(羧基甲氧基)- 3-(3,5-二叔丁基苄基)- 2 - 乙基吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 52h

Mp, 144 - 145 ℃, (己烷: EtOAc), 43 % 产率。

2 -(8 -(羧基甲氧基)- 2-乙基- 3 -(2 -苯基乙基)吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 52i

Mp: 233 - 234 ℃(乙酸乙酯)。 48% 产率。 IR ν_{max}(KBr) 3477, 1707, 1637, 1491 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ 1.13 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.71 (2H, q, J=7.4 Hz), 2.84-2.92 (2H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 4.73 (2H, s), 6.38 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.69 (1H, dd, J=6.8, 7.4 Hz), 7.15-7.33 (5H, m), 7.60 (1H, d, J=6.8 Hz). [MS] m/z 394 $[M]^+$.

分析 $C_{22}H_{22}N_2O_5$ 的计算值: C, 66.99; H, 5.62; N, 7.1 。

实测值: C, 66.85; H, 5.73, N, 7.01 。

2 -(8 -(羧基甲氧基)- 3-邻苄基苄基- 2 - 乙基吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 52j

Mp: 220 - 221 ℃(乙酸乙酯)。 42% 产率。 IR ν_{max}(KBr) 3438, 1731, 1620, 1494, 1217 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ 1.11 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.72 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.07 (2H, s), 4.19 (2H,

s), 4.69 (2H, s), 6.30 (1H, d, J=6.8 Hz), 6.38 (1H, dd, J=6.8, 7.8 Hz), 6.54 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.71 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.00-7.36 (8H, m). [MS] m/z 470 $[M]^+$.

分析 $C_{28}H_{26}N_2O_5$ 的计算值: C, 71.48; H, 5.57; N, 5.95 。

实测值: C, 71.27; H, 5.64, N, 5.92 。

2 - (8 - (羧基甲氧基) - 2-乙基 - 3 - (噻吩 - 2 - 基甲基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 52k

Mp: 251 - 252 ℃ (EtOAc)。 32% 产率。 IR ν_{max} (KBr) 3422, 1702, 1659, 1625, 1535, 1494 cm^{-1}. ^1H NMR (d_6-DMSO) δ 1.14 (3H, t, J=6.8 Hz), 2.80 (2H, q, J=6.8 Hz), 4.50 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.45 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.72 (1H, dd, J=6.8, 8.0 Hz), 6.90-6.94 (2H, m), 7.29-7.32 (2H, m), 7.67 (1H, br.s), 7.82 (1H, d, J=6.8 Hz). [MS] m/z 386 $[M]^-$.

分析 $C_{19}H_{18}N_2O_5S \cdot 0.6H_2O$ 的计算值: C, 57.45; H, 4.87; N, 7.05, S, 8.07.

实测值: C, 57.50; H, 4.71; N, 6.89; S, 8.11.

2 - (8 - (羧基甲氧基) - 2-乙基 - 3 - ((3 - 噻吩 - 2 - 基)噻吩 - 2 - 基甲基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 52l

Mp: 209 - 210 ℃。 54.5% 产率。 ^1H NMR (d_6-DMSO) δ 1.11 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.75 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.60 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.45 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.69 (1H, dd, J=7.0, 7.4 Hz), 7.20-7.34 (4H, m), 7.46-7.65 (4H, m). IR ν_{max} (KBr) 3400, 1645, 1591 cm^{-1}.

分析 $C_{23}H_{20}N_2O_5S_2$ 的计算值: C, 58.96; H, 4.30; N, 5.98; S, 13.69 。

实测值: C, 58.59; H, 4.31, N, 5.92; S, 13.45 。

2 - (2-乙基 - 8 - (羧基甲氧基) - 3 - (间甲氧基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 52m

Mp: 219-221 ℃ (分解)。 80% 产率。 IR ν_{max} (液体石蜡) 3310, 3173, 1703, 1596, 1492 cm^{-1}. ^1H NMR (d_6-DMSO) δ 1.11 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.70 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.43 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.60-6.81 (4H, m), 7.18 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.32 (1H, br.s), 7.63-7.72 (2H, m), 12.70-13.30 (1H, br.).

分析 $C_{22}H_{22}N_2O_6 \cdot 0.8H_2O$ 的计算值: C, 62.20; H, 5.60; N, 6.59 。

实测值: C, 62.00; H, 5.37, N, 6.54 。

2 - (2-乙基 - 8 - (羧基甲氧基) - 3 - (邻硝基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 52n

Mp: 208-210 ℃(分解)。 69% 产率。 IR ν_{max}(液体石蜡) 3350 , 1750, 1600, 1493, 1344, 1308, 1235 cm^{-1}. ^1H NMR (d_6-DMSO) δ 1.04 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.72 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.64 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.56-6.61 (1H, m), 6.68 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.36 (1H, br.s), 7.45-7.59 (2H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 8.10-8.16 (1H, m), 12.80-13.40 (1H, br.).

分析 $C_{21}H_{19}N_3O_7 \cdot 0.3H_2O$ 的计算值: C, 58.55; H, 4.59; N, 9.75 。

实测值: C, 58.57; H, 4.77, N, 9.47 。

2 - (8 - (羧基甲氧基) - 2-乙基 - 3 - (4-正戊基环己基甲基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 52o

Mp: 224-225 ℃ (EtOAc)。 59% 产率。(from Na 盐)。 IR ν_{max} (KBr) 3472, 2922, 1706, 1636, 1489 cm^{-1}. ^1H NMR (d_6-DMSO) δ 0.70-1.80 (24H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 4.70 (2H, s), 6.41 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.74 (1H, dd, J=6.6, 7.8 Hz), 7.29 (1H, br.s), 7.62 (1H, br.s), 7.89 (1H, d, J=6.6 Hz). [MS] m/z 479 $[M+H]^+$, 501 $[M+Na]^+$.

分析 $C_{26}H_{36}N_2O_5 \cdot 0.7H_2O$ 的计算值: C, 66.56; H, 8.03; N, 5.97 。

实测值: C, 66.42; H, 7.65, N, 5.93 。

Na 盐: 89% 产率。 IR ν_{max}(KBr) 3469 , 2921, 1619, 1490, cm^{-1}. ^1H NMR (d_6-DMSO) δ 0.80-1.80 (24H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 4.14 (2H, s), 6.21 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.67 (1H, dd, J=6.6, 7.8 Hz), 7.16 (1H, br.s), 7.75 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.90 (1H, br.s).

2 - (3 - (金刚烷 - 1 - 基甲基) - 8 - (羧基甲氧基) - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 52p

Mp , 237-238 ℃, (EtOAc), 60 % 产率。

2 - (3-苄基 - 8 - 羧基甲氧基 - 2 - 环丙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 52r

Mp , 235-237 ℃, 74.6 % 产率。

IR ν_{max}(液体石蜡) 3414, 3304, 2722, 2600, 2530, 1727, 1647(sh), 1623, 1605(sh) cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.47-0.55 (2H, m), 0.90-1.00 (2H, m), 2.05-2.18 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.27 (1H, br.s), 6.41 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.59 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.02-7.06 (2H+1H, m+br.s), 7.25-7.36 (4H, m).

分析 $C_{22}H_{20}N_2O_5 \cdot 0.2H_2O$ 的计算值: C, 66.73; H, 5.19; N, 7.07 。

实测值: C, 66.77; H, 5.20, N, 7.13 。

2 - (3 - (对正丁基苄基) - 8 - (羧基甲氧基) - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基) 乙醛酰胺 52s

Mp, 217-220 ℃, (EtOAc), 92.4 % 产率。 IR ν_{max}(液体石蜡) 3422, 1735, 1653, 1630, 1497 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ 0.91 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.22 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.44 (2H, m), 1.56 (2H, m), 2.56 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.88 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.21 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.56 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.99 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.40 (1H, d, J=6.9 Hz).

分析 $C_{23}H_{26}N_2O_3 \cdot 0.1H_2O$ 的计算值: C, 72.65; H, 6.94; N, 7.37 。

实测值: C, 72.57; H, 6.93, N, 7.39 。

2 - (8 - (羧基甲氧基) - 3 - 环己基甲基 - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 52t

Mp: 235-236 ℃ (己烷 : 乙酸乙酯)。 IR ν_{max}(KBr) 3475, 2924, 1703, 1637, 1602, 1488, 1301 cm^{-1}. ^1H NMR (d_6-DMSO) δ 1.00-1.80 (11H, m). 2.25 (3H, s), 2.75 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.7 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.75 (1H, dd, J=7.0, 7.4 Hz), 7.29 (1H, br.s), 7.60 (1H, br.s), 7.90 (1H, d, J=7.0 Hz). [MS] m/z 372 $[M]^+$.

分析 $C_{20}H_{24}N_2O_5 \cdot 0.8H_2O$ 的计算值: C, 62.10; H, 6.67; N, 7.24 。

实测值: C, 62.02; H, 6.40, N, 6.98 。

Na 盐: 76% 产率。 IR ν_{max}(KBr) 3447, 2923, 1665, 1619, 1489, 1409 cm^{-1}. ^1H NMR (d_6-DMSO) δ 0.95-1.75 (11H, m), 2.22 (3H, s), 2.72 (2H, d, J=6.3 Hz), 4.15 (2H, s), 6.22 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.68 (1H, dd, J=6.9, 7.5 Hz), 7.77 (1H, d, J=6.9 Hz). [MS] m/z 395 $[M+H]^+$, 417 $[M+Na]^+$.

2 -(8 -(羧基甲氧基)- 3 -环戊基甲基- 2 -环丙基吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 52v Mp: 237 - 238 ℃。

20 % 产率。 IR ν_{max} max (KBr) 3430, 2951, 1730, 1647, 1623, 1499, 1240 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) d 0.38-0.44 (2H, m), 0.78-0.90 (2H, m), 1.16-1.90 (9H, m), 2.16 (1H, m), 2.96 (2H, d, J=7.4 Hz), 4.69 (2H, s), 6.33 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.69 (1H, dd, J=6.6, 7.8 Hz), 7.33 (1H, br.s), 7.67 (1H, br.s), 7.88 (1H, d, J=6.6 Hz).

分析 $C_{21}H_{24}N_2O_5$ 的计算值: C, 65.61; H, 6.29; N, 7.29 。

实测值: C, 65.33; H, 6.20, N, 7.28 。

2 -(8 -(羧基甲氧基)- 3 -环戊基甲基- 2 -甲基吲哚嗪- 1 -基)乙醛酰胺 52w Mp: 249 - 251 ℃。

(分解)。 85 % 产率。 IR ν_{max} (液体石蜡) 3470, 3254, 1704, 1636, 1598, 1537, 1488, 1302 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) d 1.16-1.31 (2H, m), 1.42-1.73 (6H, m), 2.03-2.20 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.71 (2H, s), 6.43 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.75 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.29 (1H, br.s), 7.61 (1H, br.s), 7.95 (1H, d, J=6.9 Hz,), 12.70-13.38 (1H, br.s).

分析 $C_{19}H_{22}N_2O_5$ 的计算值: C, 63.68; H, 6.19; N, 7.82 。

实测值: C, 63.42; H, 6.18, N, 7.69 。

Na 盐: Mp. > 250 ℃。 IR ν_{max} (液体石蜡) 3221, 1677, 1653, 1499, 1415cm^{-1}。

分析 $C_{19}H_{21}N_2O_5Na$ 的计算值: C, 60.00; H, 5.57; N, 7.36; Na, 6.04 。

实测值: C, 60.28; H, 5.70, N, 7.30; Na, 6.06 。

实施例 6

步骤 A: 3 -(甲酯基甲氧基)- 2 -甲基吡啶 53 的制备

在冰冷却下将溴乙酸甲酯(1.31g , 8.56mmol)的四氢呋喃(5ml)溶液滴加到 3 -羟基- 2 -甲基吡啶(0.793g , 7.27mol), 粉状氢氧化钾(0.768g , 11.8mol), 四丁基溴化铵(30mg , 0.09mmol)在四氢呋喃(10ml)中的混合物中, 混合物在室温下搅拌 1 小时, 加入冰水, 混合物用二氯甲烷萃取, 萃取液用水洗涤并且干燥(Na_2SO_4), 在减压下浓缩, 残余物通过硅胶(25g)色谱纯化, 用乙酸乙酯: 己烷(2:1)洗脱得到油状物,

791mg(60.1%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.55 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.97 (1H, dd, J=8.2 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.2, 4.8 Hz), 8.14 (1H, dd, J=1.4, 4.6 Hz).

(8-甲酯基甲氧基)－2－吲哚嗪 54a 的制备

将(2－甲基吡啶－3－基氧基)乙酸甲酯(53,1.75g,9.66mmol)和氯丙酮(0.77ml,9.66mmol)在氮气氛 95 ℃下加热 2 小时，然后将 DBU(3.2ml,21.3mmol)的苯(11ml)溶液加入到盐中，接着将混合物在氮气氛下回流 1 小时，倒入冰水中，然后用乙酸乙酯萃取，萃取液用水洗涤并且干燥(Na_2SO_4)，在减压下除去溶剂后，残余物用乙醚－己烷重结晶得到 804mg(40 % 产率)标题化合物。

Mp, 59-62 ℃. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.30 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.82 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.26 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.46 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=6.6 Hz).

步骤 B: 8－(甲酯基甲氧基)－2－乙基吲哚嗪 54b 的制备

将 1－溴－2－丁酮(470mg,3.12mmol)的乙酸乙酯(3ml)溶液加入到 53)565mg,3.12mmol)的乙酸乙酯(5ml)溶液中，溶液加热回流 1 小时，在减压下蒸馏除去挥发性物质得到油状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ 1.17 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.63 (3H, s), 2.87 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.84 (3H, s), 5.01 (2H, s), 6.16 (2H, s), 7.84 (1H, dd, J=8.6, 6.0 Hz), 8.02 (1H, dd, J=8.8, 1.0 Hz), 8.78 (1H, dd, J=6.4, 1.0 Hz).

将盐和 DBU(1.20g)在苯(5ml)中的混合物加热回流 1 小时，用水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，在减压下浓缩，残余物通过硅胶(40g)色谱纯化，用己烷: 乙酸乙酯(3:2)洗脱得到油状物, 601mg(82.6%由 53 计算)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.29 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.70 (2H, q, J=7.8 Hz), 3.81 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.86 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.30 (1H, t, J=7.1 Hz), 6.51 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=4.2 Hz).

其他制备:

(2－异丙基吲哚嗪－8－基氧基)乙酸甲酯 54c

用上述方法制备该化合物， 59 % 产率，油状物。

^{1}H NMR （ $CDCl_3$ ） δ 1.30 (6H, d, J = 6.6 Hz),

3.02 (1H, sept, J=6.6 Hz), 3.81 (3H, s), 4.73 (2H, s), 5.82 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.27 (1H, t, J=7.0 Hz), 6.53 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.53 (1H, d, J=7.0 Hz).

8 -(甲酯基甲氧基)- 2 - 环丙基吲哚嗪 54d

用上述方法制备该化合物，油状物， 76 % 产率。

^{1}H NMR （ $CDCl_3$ ） δ 0.65 (2H, m), 0.92 (2H, m),

1.90 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.71 (2H, s), 5.82 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.28 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.28 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.34 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.50 (1H, d, J=6.8 Hz).

2-叔丁基- 8 -(甲酯基甲氧基)吲哚嗪 54e

用上述方法制备该化合物，油状物， 48.0 % 产率。

8 -(甲酯基甲氧基)-2-环戊基吲哚嗪 54f

用上述方法制备该化合物，油状物， 14.3 % 产率。

^{1}H NMR （ $CDCl_3$ ） δ 1.6 - 2.2 (8H, m), 3.11

(1H, m), 3.83 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.84 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.29 (1H, t, J=7.0 Hz), 6.53 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=7.2 Hz).

步骤 C:8-(甲酯基甲氧基)- 2 - 乙基- 3 -(邻苯基苯甲酰基)吲哚嗪 55b 的制备

按照由 46 制备 47 所述的方法，由 54b 制备该化合物， 83 % 产率。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.05 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.07 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.82 (3H, s), 4.74 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.49 (1H, d, J=0.6 Hz), 6.65 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.42-7.58 (5H, m), 9.40 (1H, d, J=7.4 Hz).

8-(甲酯基甲氧基)- 3 - 环己基羰基- 2 - 环丙基吲哚嗪 55d 的制备

按照从 46 制备 47 所述的方法，由 54d 制备该化合物， Mp,110 - 111.5 ℃， 74 % 产率。

步骤 D: 制备 2 - 烷基- 8 -(甲酯基甲氧基)- 3 -(取代的甲基)吲哚嗪 56 的一般方法

将 54(1.30mmol)和烷基碘(1.56mmol)的苯(5ml)溶液在室温下放置 2 天，加入乙酸乙酯，混合物用碳酸氢钠洗涤，然后用水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，在减压下浓缩，残余物通过硅胶色谱纯化，用己烷:苯(1:2)洗脱。

其他制备:

8 -(甲酯基甲氧基)- 2 - 乙基 - 3 -(邻苯基苄基)吲哚嗪 56b

56 % 产率，油状物。^1H NMR （ $CDCl_3$ ）

δ 1.25 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.64 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.81 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.72 (2H, s), 5.80 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.17 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.59 (1H, s), 6.68 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.95 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.1-7.55 (7H, m).

(3 -(联苯 - 2 - 基甲基)- 8 -(甲酯基甲氧基)- 2 - 异丙基吲哚嗪 56c

Mp， 115 - 117 ℃， 37 % 产率。

8 -(甲酯基甲氧基)- 2 - 环丙基 - 3 -(邻苯基苄基)吲哚嗪 56d

Mp， 130 - 131 ℃(己烷)， 33 % 产率。

2 - 叔丁基 - 8 -(甲酯基甲氧基)- 3 -(邻苯基苄基)吲哚嗪 56e

Mp， 155 - 157 ℃(己烷)， 22.5 % 产率。

8 -(甲酯基甲氧基)- 2 - 环戊基 - 3 -(邻苯基苄基)吲哚嗪 56f

Mp， 145 - 148 ℃(己烷)， 26.2 % 产率。

8 -(甲酯基甲氧基)- 2 - 乙基 - 3 -(间苯基苄基)吲哚嗪 56g

产物不能与 1， 3 - 二取代的吲哚嗪分离，无需进一步纯化则可用于下一步制备。

8 -(甲酯基甲氧基)- 2 - 乙基 - 3 -(3 - 苯基 - 2 - 丙烯基)吲哚嗪 56h

产物不能与 1， 3 - 二取代的吲哚嗪分离，无需进一步纯化则可用于下一步制备。

8 -(甲酯基甲氧基)- 2 - 环丙基 - 3 -(1 - 萘基甲基)吲哚嗪 56j

产物不能与 1， 3 - 二取代的吲哚嗪分离，无需进一步纯化则可用于下一步制备。

8 -(甲酯基甲氧基)- 2 - 环己基甲基 - 2 - 环丙基吲哚嗪 56k

42.8 % 产率。^1H NMR （ $CDCl_3$ ） δ

0.64-0.69 (2H, m), 0.88-0.94 (2H, m), 1.04-1.17 (5H, m), 1.62-1.74 (6H, m), 1.80-1.89 (1H, m), 2.80 (2H, d, J=6.6 Hz),

3.81 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.81 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.22 (1H, s). 6.33 (1H, t, J=7.1 Hz). 7.40 (1H, d, J=7.2 Hz).

步骤 E：制备 2 - (2 - 烷基 - 8 - (甲酯基甲氧基) - 3 - (取代的甲基) 吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 57 的一般方法

按照合成 34 所述的方法，由 56 制备这些化合物。

2 - (3 - (联苯 - 2 - 基甲基) - 8 - (甲酯基甲氧基) - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 57a

Mp, 150-152 ℃。 91 % 产率。 IR ν_{max} ($CHCl_3$) 3502, 3390, 1759, 1695, 1630 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.40 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.71 (2H, s), 5.65 (1H, br.s), 6.23 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.44 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.64 (1H, br.s), 6.81 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.05 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.14-7.25 (1H, m), 7.26-7.50 (7H, m).

分析 $C_{27}H_{24}N_2O_5 \cdot 0.2H_2O$ 的计算值： C, 70.48; H, 5.35; N, 6.09 。

实测值： C, 70.55; H, 5.37, N, 6.10 。

其他制备：

2 - (3 - (联苯 - 2 - 基甲基) - 8 - (甲酯基甲氧基) - 2 - 异丙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 57c

Mp， 124 - 130 ℃， 48.6 % 产率。

2 - (2 - 叔丁基 - 8 - 甲酯基甲氧基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 56e

Mp， 206 - 207 ℃ (EtOAc)， 77.6 % 产率。

2-(8-甲酯基甲氧基 - 2 - 环戊基 - 3 - （间苯基苄基）吲哚嗪 - 1 - 基（乙醛酰胺 57f。

Mp， 119 - 121 ℃（苯）， 77.6 % 产率。

8 - (甲酯基甲氧基 - 2 - 乙基 - 3 - (间苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 57g

Mp， 204 - 205 ℃ (EtOAc)， 11.5 % 产率。

2-(8 - 甲酯基甲氧基 - 2 - 乙基 - 3 - (3 - 苯基 - 2 - 丙烯基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 57h

Mp， 260 - 262 ℃ (EtOAc)， 73.7 % 产率。

2-(8 - 甲酯基甲氧基 - 2 - 乙基 - 3 - (3 - 苯基 - 2 - 丙基)吲哚嗪 - 1

－基)乙醛酰胺 57i

将烯烃(180mg， 0.428mmol)和 10 % 钯－炭(13mg)在乙酸乙酯(15ml)中的混合物在氢气氛下搅拌 4 小时，过滤除去催化剂，用乙酸乙酯洗涤，在减压下浓缩滤液，残余物用乙酸乙酯重结晶。 Mp, 167 ℃, 103mg (56.9%)。

2－(8－甲酯基甲氧基－ 2－环丙基－ 3－(1－萘基甲基)吲哚嗪－ 1－基)乙醛酰胺 57j

非晶体， 44.3 % 产率。

2－(8－甲酯基甲氧基－ 3－环己基甲基－ 2－环丙基吲哚嗪－ 1－基)乙醛酰胺 57k

Mp， 153 － 157 ℃， 53.7 % 产率。

步骤 F: 制备 2－(2－烷基－ 8－(甲酯基甲氧基)－ 3－(取代的甲基)吲哚嗪－ 1－基)乙醛酰胺 58 的一般方法

按上述用氢氧化锂水解 57 制备这些化合物。

其他制备:

2－(3－(联苯－ 2－基甲基)－ 8－甲酯基甲氧基－ 2－甲基吲哚嗪－ 1－基)乙醛酰胺 58a

Mp， 221 - 224 ℃。 62.1 % 产率。 IR ν_{max}(液体石蜡) 3448, 3344, 1735, 1635(sh), 1615 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.40 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.38 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.54 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.81 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.05 - 7.53 (8H, m)。

分析 $C_{26}H_{22}N_2O_5 \cdot 0.5H_2O$ 的计算值: C, 69.17; H, 5.13; N, 6.20 。

实测值: C, 69.07; H, 5.06, N, 6.17 。

2－(3－(联苯－ 2－基甲基)－ 8－甲酯基甲氧基－ 2－异丙基吲哚嗪－ 1－基)乙醛酰胺 58c 。

Mp， 139-141 ℃， 59 % 产率，

IR ν_{max} ($CHCl_3$) 3462, 3382, 3292, 1737, 1686, 1639 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.32 (6H, d, J=7.0 Hz), 3.42 (1H, sept, J=7.0 Hz), 4.19 (2H, s), 4.59 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.45 (1H, t, J=7.0 Hz), 6.69 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.91 (1H, br.s), 7.03-7.58 (11H, m).

分析 $C_{28}H_{26}N_2O_5 \cdot 1.3H_2O$ 的计算值: C, 68.09; H, 5.84; N, 5.67 。

实测值: C, 68.02; H, 5.74, N, 5.65 。

2 - (2 - 叔丁基 - 8 - 羧基甲氧基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 58e

Mp, 221 - 222 ℃(EtOAc), 定量产率, IR ν_{max}(液体石蜡)

3417, 3378, 1732, 1679, 1650, 1542, 1305, 1238 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.39 (9H, s), 4.30 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.09 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.38 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.67 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.08 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.17 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 7.35-7.5 (4H, m).

分析 $C_{29}H_{28}N_2O_5 \cdot 0.6C_6H_6$ 的计算值: C, 73.68; H, 5.99; N, 5.27 。

实测值: C, 73.53; H, 6.28, N, 5.04 。

2 - (8 - 羧基甲氧基 - 2 - 环戊基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 58f

Mp, 147 - 148 ℃(EtOAc), 73.4 % 产率, IR ν_{max}(液体石蜡)

3428, 1739, 1655 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.65 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.97 (2H, m), 3.42 (1H, m), 4.16 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.29 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.48 (1H, t, J=6.6 Hz), 6.74 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.05 (1H, br.s), 7.07 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.11 (1H, dt, J=7.5, 1.8 Hz), 7.18 (1H, br.s), 7.29 (2H, m), 7.4-7.55 (5H, m).

2 - (8 - 羧基甲氧基 - 2 - 乙基 - 3 - (间苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 58g

Mp, 241 - 244 ℃(EtOAc), 73.5 % 产率, IR ν_{max}(液体石蜡)

3314, 3180, 1702, 1600, 1492 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ 1.26 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.93 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.33 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.37 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.59 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.3-7.6 (9H, m).

2-(8 - 羧基甲氧基 - 2 - 乙基 - 3 - (3 - 苯基 - 2 - 丙烯基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 58h

Mp, 222 - 224 ℃(EtOAc), 71.3 % 产率, IR ν_{max}(液体石蜡)

3429, 3334, 1728, 1644, 1619, 1501 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ 1.23 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.85 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.79 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.74 (2H, s), 6.23 (1H, dt, J=15.9, 5.4 Hz), 6.30-6.42 (2H, m), 6.67 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.2-7.35 (5H, m), 7.65 (1H, d, J=7.2 Hz).

分析 $C_{23}H_{22}N_2O_5$ 的计算值: C, 67.97; H, 5.46; N, 6.89 。

实测值: C, 67.84; H, 5.50, N, 6.82 。

2-(8 - 羧基甲氧基 - 2 - 乙基 - 3 - (3 - 苯基 - 2 - 丙基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 58i

Mp, 215 - 217 ℃, 93.1 % 产率, IR ν_{max}(液体石蜡)3469 3252, 1703, 1637, 1596, 1535, 1487 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.17 (3H, t, J=7.8 Hz), 1.91 (2H, m), 2.7-2.9 (6H, m), 4.71 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.64 (1H, t, J=6.6 Hz), 7.2-7.45 (6H, m).

分析 $C_{23}H_{24}N_2O_5 \cdot 0.4H_2O$ 的计算值: C, 66.46; H, 6.01; N, 6.74 。

实测值: C, 66.32; H, 5.88, N, 6.72 。

2 - (8 - 羧基甲氧基 - 2 - 环丙基 - 3 - (1 - 萘基甲基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 58j

Mp, 205 - 207 ℃(EtOAc), 70.7 % 产率, IR ν_{max}(液体石蜡) 3439, 3341, 1737, 1648, 1621, 1597, 1495 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.48 (2H, m), 0.88 (2H, m), 2.13 (1H, m), 4.76 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.55 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.30 (1H, br.s), 7.07 (1H, br.s), 7.2-7.3 (2H, m), 7.55-7.7 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.94 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.4 Hz).

分析 $C_{26}H_{22}N_2O_5 \cdot 0.4H_2O$ 的计算值: C, 69.45; H, 5.11; N, 6.23 。

实测值: C, 69.33; H, 5.14, N, 6.21 。

2 - (8 - 羧基甲氧基 - 3 - 环己基甲基 - 2 - 环丙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 58k

Mp, 229 - 234 ℃, 79 % 产率, IR ν_{max}(液体石蜡)3434, 3334, 1731, 1650(sh), 1620, 1593 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.41-0.46 (2H, m), 0.91-1.01 (2H, m), 1.08-1.79 (11H, m), 1.89-2.05

(1H, m), 2.85 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.73 (2H, s), 6.38 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.59 (1H, br.s), 6.71 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.00 (1H, br.s), 7.59 (1H, d, J=7.0 Hz).

步骤G－1：2－(3－(联苯－2－基－甲基－8－(羧基甲氧基)－2－乙基吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺钠盐 59a

Mp>250℃，86％产率，IR ν max(液体石蜡)3240，1644，1496，1409，1277cm^{-1}。

其他制备:

2－(3－(联苯－2－基甲基－8－(1－甲氧羰氧基乙酯基甲氧基)－2－乙基吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 59b

20％产率，IR ν_{max} ($CHCl_3$) 3500, 3390, 1764, 1731, 1697, 1630 cm^{-1}.

2－(3－联苯－2－基甲基－2-乙基－8－(1－异丙氧羰氧基乙酯基甲氧基)吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 59c

44％产率，IR ν_{max} ($CHCl_3$) 3674, 3500, 3390, 1755, 1693, 1631 cm^{-1}.

2－(3－(联苯－2－基甲基－(叔丁氧羰基甲酯基甲氧基)－2－乙基吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 59d

Mp, 102－104℃。36％产率，IR ν_{max} (液体石蜡) 3408, 3306, 3169, 1771, 1692, 1672, 1630, 1603cm^{-1}。

2－(3－联苯－2－基甲基－8－(1－环己基氧羰基乙酯基甲氧基)－2－乙基吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 59e

Mp, 80－82℃(分解)。57％产率，IR ν_{max} (液体石蜡) 3471, 3356, 1753, 1693, 1630, 1496, 1261, 1077cm^{-1}。

2－(3－联苯－2－基甲基－8－(1－环戊基氧羰氧基甲氧基－carbamoane 羰基－2－乙基吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 59f

Mp, 80－85℃。35％产率，IR ν_{max} ($CHCl_3$) 3666, 3498, 3390, 1754, 1694, 1629cm^{-1}。

2－(3－联苯－2－基甲基－8－(1－环戊基氧羰氧基乙酯基甲氧基)－2－乙基吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 59g

Mp, 74－80℃。25％产率，IR ν_{max} ($CHCl_3$) 3674, 3500, 3390, 1760(sh), 1745, 1695, 1628cm^{-1}。

2 - (3 - 联苯 - 2 - 基甲基 - 2-乙基 - 8 - (1 - 甲基环戊基氧羰基乙酯基甲氧基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 59h

15.7 % 产率， IR ν_{max} ($CHCl_3$) 3500, 3390, 1772, 1737, 1694, 1631cm^{-1}。

2 - (3 - 联苯 - 2 - 基甲基) - 2-乙基 - 8 - (2 - 吗啉代乙酯基甲氧基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 59i

Mp, 113 - 120 ℃（分解）。 75 % 产率， IR ν_{max} (液体石蜡), 3367, 1754, 1679, 1628, 1535, 1494, 1309, 1197cm^{-1}。

2 - (3 - (联苯 - 2 - 基甲基) - 8 - (羧基甲氧基) - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺二甘醇酸盐 59j

Mp, 185 - 188 ℃。 59 % 产率， IR ν_{max} (液体石蜡) 3441, 3228, 1762, 1724, 1685, 1643, 1501, 1200cm^{-1}。

2 - (3 - (联苯 - 2 - 基甲基) - 2-乙基 - 8 - (2 - 氧代丙氧羰基甲氧基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 59k

Mp, 159 - 162 ℃。 77 % 产率， IR ν_{max} (液体石蜡) 3417, 3302, 3169, 1727, 1691, 1672, 1630, 1601, 1306cm^{-1}。

步骤 G - 2: 制备 2 - (3 - (联苯 - 2 - 基甲基) - 2 - 乙基 - 8 - (取代的甲氧基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 59l-p 的一般方法

用从 50 制备 51 的同样方法处理 2 - (3 - (联苯 - 2 - 基甲基) - 2 - 乙基 - 8 - (羟基甲氧基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 36d。

其他制备:

2 - (3 - (联苯 - 2 - 基甲基) - 2 - 乙基 - 8 - (1 - 三苯甲基四唑(- 5 - 基)甲氧基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 59l

Mp， 119 - 121 ℃， 66 % 产率， IR ν_{max}(液体石蜡)3439， 3363， 3166， 1734， 1685， 1607， 1495， 1249cm^{-1}。

2 - (3 - (联苯 - 2 - 基甲基) - 2 - 乙基 - 8 - (1H - tetracol-5-基甲氧基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 59m

Mp， 206 - 209 ℃(分解)， 60 % 产率， IR ν_{max}(液体石蜡)3488， 3437， 3322， 1681， 1631， 1530， 1496， 1309cm^{-1}。

2 - (3 - 联苯 - 2 - 基甲基 - 2 - 甲基 - 8 - (吡啶 - 2 - 基甲氧基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 59n

Mp， 196 - 197 ℃，(己烷 - AcOEt)， 4.2 % 产率。

2 - (3 - 联苯 - 2 - 基甲基 - 2 - 甲基 - 8 - (吡啶 - 4 - 基甲氧基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 59o

Mp， 195 - 197 ℃，(己烷 - AcOEt)， 3.4 % 产率。

2 - (3 - 联苯 - 2 - 基甲基 - 2 - 甲基 - 8 - (喹啉 - 2 - 基甲氧基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 59p

Mp， 165 - 167 ℃，(己烷 - AcOEt)， 3.4 % 产率。

实施例 7

步骤 A： 2 - 乙基 - 7 - 甲氧基吲哚嗪 61a 和 2 - 环丙基 - 7 - 甲氧基吲哚嗪 61b 的制备

用从 44 制备 45 的同样方法处理 4 - 甲氧基甲基吡啶。

61a： 29.4 % 产率。 IR ν_{max} (KBr) 2962, 1648cm^{-1}。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.27 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.67 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.77 (3H, s), 6.06 (1H, s), 6.14 (1H, dd, J=7.6, 2.6 Hz), 6.52 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.94 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=7.6 Hz). m/z 175.0982 $[M]^+$.

61b： Mp, 101 - 102 ℃（己烷）。 27.3%产率。 IR ν_{max} (KBr) 3073, 3059, 2994, 2963, 2939, 2829, 1649 cm^{-1}. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.76 (3H, s), 5.12 (1H, s), 6.13 (1H, dd, J=2.7, 7.2 Hz), 6.49 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.95 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.2 Hz).

分析 $C_{12}H_{13}NO$ 的计算值： C, 76.98; H, 7.00; N, 7.48 。

实测值： C, 76.81; H, 7.09, N, 7.47 。

步骤 B： 2 - 烷基 - 7 - 甲氧基 - 3 - (取代的羰基)吲哚嗪 62 的制备

用从 17 制备 18 所述的同样方法，将吲哚嗪化合物 61 转化为 62 。

3 - 苯甲酰基 - 2 - 乙基 - 7 - 甲氧基吲哚嗪 62a， Mp,105-106 ℃（己烷）。 70.5 % 产率。 IR ν_{max} (KBr) 3057, 2966, 2926, 2868, 1645 cm^{-1}. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.02 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.17 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.88 (3H, s), 6.23 (1H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.7, 7.8 Hz), 6.72 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.40-7.49 (3H, m), 7.56-7.60 (2H, m), 9.67 (1H, d, J=7.5 Hz).

分析 $C_{18}H_{17}NO_2 \cdot 0.5H_2O$ 的计算值： C, 74.98; H, 6.29; N, 4.86 。

实测值： C, 74.77; H, 6.10, N, 5.02 。

其他制备:

2 - 环丙基 - 7 - 甲氧基 - 3 - (邻苯基苯甲酰基)吲哚嗪 62b

黄色油状物，定量产率。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.48 - 0.69 (2H, m), 1.11 (1H, m), 3.82 (3H, s), 5.71 (1H, s), 6.45 (1H, dd, J=2.8, 7.6 Hz), 6.57 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.15-7.54 (9H, m), 9.76 (1H, d, J=7.6 Hz).

2 - 乙基 - 7 - 甲氧基 - 3 - (邻苯基苯甲酰基)吲哚嗪 62c

Mp,140-141 ℃(乙醚)， 90.2%产率。

3 - 环己基羰基 - 2 - 乙基 - 7 - 甲氧基吲哚嗪 62d

Mp,112-113 ℃(己烷)， 41.1%产率。

步骤 C： 2 - 烷基 - 7 - 甲氧基 - 3 - (取代的甲基)吲哚嗪 63 的制备

用制备 47 - 48 所述的同样方法，将吲哚嗪化合物 62 转化为 63 。

其他制备:

3 - 苄基 - 2 - 乙基 - 7 - 甲氧基吲哚嗪 63a

非晶状的固体， 22.0% 产率， IR ν_{max} (KBr) 3002, 2956, 2926, 1646cm^{-1} 。

2 - 环丙基 - 7 - 甲氧基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 63b

Mp,109-110 ℃(己烷)， 44.3 % 产率。

2 - 乙基 - 7 - 甲氧基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 63c

Mp,100-101 ℃(己烷)， 39.2 % 产率, IR ν_{max} (KBr) 2964, 2927, 1645cm^{-1} 。

3 - 环己基甲基 - 2 - 乙基 - 7 - 甲氧基吲哚嗪 63d

非晶状的黄色固体, 48.2% 产率， IR ν_{max} ($CHCl_3$) 2988, 2956, 2920, 2846, 1645cm^{-1} 。

步骤 D: (2 - 烷基 - 7 - 甲氧基 - 3 - (取代的甲基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 64 的制备

用从 48 制备 49 所述的同样方法，将吲哚嗪化合物 63 转化为 64 。

其他制备:

2 - (3 - 苄基 - 2 - 乙基 - 7 - 甲氧基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 64a

非晶状的固体， 78.9% 产率， IR ν_{max}(KBr)3500,3386, 3004, 2962, 1689, 1644, 1601 cm^{-1}. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.23 (3H, dt, J=7.5, 1.2 Hz), 2.98 (2H, q, J=7.8 Hz), 3.87 (3H, s),

4.21 (2H, s), 5.57 (1H, br.s), 6.42 (1H, dd, J=2.7, 7.5 Hz), 6.79 (1H, br.s), 7.08 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.21 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.7 Hz).

2 - (2 - 环丙基 - 7 - 甲氧基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 64b

Mp,194-195 ℃(苯 - 己烷), 50.1 % 产率。

2 - (2 - 乙基 - 7 - 甲氧基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 64c

Mp,101-106 ℃(苯 - 己烷), 75.9 % 产率。

2 - (3 - 环己基甲基 - 2 - 乙基 - 7 - 甲氧基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 64d

Mp,178-180 ℃(THF - 己烷), 50.4 % 产率。

步骤 E: (2 - 烷基 - 7 - 羟基 - 3 - (取代的甲基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 65 的制备

用从 49 制备 50 所述的同样方法, 将吲哚嗪化合物 64 转化为 65 。

其他制备:

2 - (3 - 苄基 - 2 - 乙基 - 7 - 羟基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 65a

BBr_3 方法, 非晶状的固体, 49% 产率, ^{1}H NMR

($CDCl_3$) δ 1.11 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.24 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=2.1, 7.5 Hz), 7.08-7.30 (6H, m), 7.43 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.51 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.98 (1H, s).

2 - (2 - 环丙基 - 7 - 羟基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 65b

非晶状的固体, 12.6% 产率, ^{1}H NMR

($CDCl_3$) δ 0.50-0.54 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m), 2.26 (1H, m) 4.21 (2H, s), 6.40 (1H, dd, J=2.4, 7.2 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.08-7.51 (9H, m), 7.67 (1H, d, J=2.8 Hz).

2 - (2 - 乙基 - 7 - 羟基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 65c

Mp,125-129 ℃(苯 - 己烷), 36.9 % 产率。

2 - (3 - 环己基甲基 - 2 - 乙基 - 7 - 羟基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 65d

非晶状的固体，28.0% 产率。^{1}H NMR（$CDCl_3$+CD_3OD）δ

1.00-1.20 (5H, m), 1.17 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.44-1.76 (6H, m), 2.64 (2H, d, J=7.2 Hz), 2.83 (2H, m), 6.60 (1H, dd, J=2.1, 6.9 Hz), 7.49 (1H, br.s), 7.77 (1H, d, J=7.2 Hz).

步骤F：2－(2－烷基－7－(3－乙酯基丙氧基)－3－(取代的甲基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 66 的制备

用从 50 制备 51 所述的同样方法，将吲哚嗪化合物 65 转化为 66。

其他制备:

2－(3－苄基－7－(3－乙酯基丙氧基)－2－乙基吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 66a

Mp, 146 － 149 ℃。 54.%产率。 IR ν_{max} (KBr) 3430, 3170,

2958, 2928, 1731, 1674, 1645 cm^{-1}. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.22 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.13 (2H, m), 2.49 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.97 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.08 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.14 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.21 (2H, s), 5.56 (1H, br.s), 6.40 (1H, dd, J=2.7, 7.2 Hz), 6.78 (1H, br.s), 7.08 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.21-7.29 (3H, m), 7.50 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.78 (1H, d, J=2.7 Hz). 分析: $C_{25}H_{28}N_2O_3 \cdot 0.2H_2O$ 的计算值: C, 68.23; H, 6.50; N, 6.37. Found: C, 68.30; H, 6.52; N, 6.52.

分析 $C_{25}H_{28}N_2O_3 \cdot 0.2H_2O$ 的计算值: C, 68.23; H, 6.50; N, 6.37。

实测值: C, 68.30; H, 6.52, N, 5.52。

2－(7－(3－乙酯基丙氧基)－2－环丙基－3－(邻苯基苄基)吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 66b

非晶状的固体, 84.2%产率, ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 0.47-0.52(2H,m), 0.85-0.91 (2H, m), 1.25 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.08-2.17 (3H, m), 2.48 (2H, td, J=7.2 Hz), 4.06 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.14 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.23 (2H, s), 5.52 (1H, br.s), 6.35 (1H, dd, J=2.7, 7.5 Hz), 6.58 (1H, br.s), 6.67 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.11-7.54 (9H, m), 7.72 (1H, d, J=2.1 Hz).

2－(7－(3－乙酯基丙氧基)2－乙基－3－(邻苯基苄基)吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺 66c

Mp,131-133 ℃(苯－己烷), 70.9 % 产率。

2 - (7 - (3 - 乙酯基丙氧基) - 3 - 环己基甲基 - 2 - 乙基羟基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 66d

Mp,150-151 ℃(THF - 己烷), 87.0 % 产率。

步骤 G: 2 - (2 - 烷基 - 7 - (3 - 羧基丙氧基) - 3 - (取代的甲基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 67 的制备

用从 51 制备 52 所述的同样方法，将吲哚嗪化合物 66 转化为 67。

其他制备:

2 - (3 - 苄基 - 7 - (3 - 羧基丙氧基) - 2 - 乙基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 67a

Mp, 178 - 183 ℃ (分解)。 77.0 %产率。 IR ν_{max} (KBr) 3700 - 2400, 3085, 2925, 1710, 1644 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.22 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.14 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.97 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.11 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.20 (2H, s), 6.38 (1H, br.s), 6.41 (1H, dd, J=7.2, 2.4 Hz), 6.96 (2H, br.s), 7.08 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.23-7.26 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.75 (1H, d, J=2.7 Hz).

分析 $C_{23}H_{24}N_2O_3 \cdot 0.3H_2O$ 的计算值: C, 66.75; H, 5.99; N, 6.77。

实测值: C, 66.71; H, 5.91, N, 6.77。

2 - (7 - (3 - 羧基丙氧基) - 2 - 环丙基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 67b

Mp, 112-121 ℃(分解)。 69.6%产率。 IR ν_{max} (KBr) 3700-2400, 3081, 3019, 2927, 1710, 1644 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.50 (2H, m), 0.88 (2H, m), 2.49 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.10 (2H, m), 4.23 (2H, s), 6.37 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.67 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.11-7.54 (9H, m), 7.74 (1H, s).

分析 $C_{30}H_{28}N_2O_5 \cdot 1.2H_2O$ 的计算值: C, 69.54; H, 5.91; N, 5.41。

实测值: C, 69.43; H, 5.93, N, 5.35。

2 - (7 - (3 - 羧基丙氧基)2 - 乙基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 67c

Mp, 112 - 116 ℃ (分解)。 67.0%产率。 IR ν_{max} (KBr) 3700 - 2400, 2967, 2931, 1709, 1644 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.19 (3H,

t, J=7.5 Hz), 2.17 (2H, br.t), 2.53 (2H, br.t), 2.92 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.07 (2H, br.s), 6.35 (1H, dd, J=1.8, 7.5 Hz), 6.79 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.98 (1H, br.s), 7.12-7.31 (4H, m), 7.42-7.53 (5H, m), 7.70 (1H, br.s).

分析 $C_{29}H_{28}N_2O_5 \cdot 0.9H_2O$ 的计算值: C, 69.56; H, 6.00; N, 5.59 。

实测值: C, 69.57; H, 5.87, N; 5.44 。

2 - (7 - (3 - 羧基丙氧基) - 3 - 环己基甲基 - 2 - 乙基羟基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 67d

Mp, 201 - 202.5 ℃。 92.4%产率。 IR ν_{max} (KBr) 3700 - 2400, 2923, 2849, 1716, 1646 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.95-1.19 (5H, m), 1.17 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.43-1.75 (6H, m), 2.14 (2H, m), 2.53 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.65 (2H, d, J=6.9 Hz), 2.86 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.12 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.57 (2H, dd, J=2.4, 7.5 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.75 (1H, d, J=7.5 Hz).

分析 $C_{23}H_{30}N_2O_5 \cdot 0.3H_2O$ 的计算值: C, 65.79; H, 7.34; N, 6.67 。

实测值: C, 65.83; H, 7.36, N, 6.78 。

步骤 H - 1: 2 - (7 - (羧基亚甲氧基) - 2 - 乙基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 69， 70， 71 的制备

1)用从 50 制备 51 所述的同样方法，将吲哚嗪化合物 50a 或 65c 转化为 68 。

其他制备:

2 - (8 - (3-甲酯基丙氧基) - 2 - 乙基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 68a

Mp, 126 - 127 ℃。 42%产率。 IR ν_{max} (液体石蜡) 3396, 3221, 1737, 1725, 1698, 1639, 1310, 1188 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.13-1.34 (6H, m), 2.17 (2H, quint., J=6.9 Hz), 2.54 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.6 Hz), 4.03-4.20 (6H, m), 5.66 (1H, br.s), 6.31 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.46 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.70-6.84 (2H, m), 7.02 (1H, d, J=6.4 Hz), 7 08-7.20 (1H, m), 7.21-7.35 (2H, m), 7.37-7.58 (5H, m).

分析 $C_{31}H_{32}N_2O_5 \cdot 0.5H_2O$ 的计算值: C, 71.38; H, 6.38; N, 5.37 。

实测值: C, 71.12; H, 6.57, N, 5.00 。

2－(7－(乙酯基甲氧基)－2－乙基－3－(邻苯基苄基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 68b

Mp,119-121 ℃(THF-己烷)。 86.6%产率。 IR ν_{max}(KBr) 3434, 3356, 3180, 3060, 2969, 2929, 1765, 1682, 1643, 1627 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.32 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.94 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.09 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.66 (2H, s), 5.50 (1H, br.s), 6.48 (1H, dd, J=2.4, 7.5 Hz), 6.77 (1H, br.s) 6.79 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.75 (1H, d, J=7.8 Hz).

分析 $C_{29}H_{28}N_2O_5 \cdot 0.3H_2O$ 的计算值: C, 71.09; H, 5.88; N, 5.72 。

实测值: C, 71.11; H, 6.02, N, 5.86 。

2－(7－(5－乙酯基戊氧基)－2－乙基－3－(邻苯基苄基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 68c

Mp, 122 － 123 ℃ (MeOH-Et_2O-己烷)。 81.0%产率, IR ν_{max} (KBr) 3406, 3351, 3207, 2967, 2931, 2871, 1724, 1684, 1645 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.20 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.77-1.85 (4H, m), 2.37 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.93 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.03 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.08 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.5 Hz), 5.57 (1H, br.s), 6.35 (1H, dd, J=2.7, 7.5 Hz), 6.76 (1H, br.s), 6.80 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.12-7.32 (4H, m), 7.40-7.54 (5H, m).

分析 $C_{32}H_{34}N_2O_5 \cdot 0.3H_2O$ 的计算值: C, 72.24; H, 6.55; N, 5.27 。

实测值: C, 72.16; H, 6.55, N, 5.40 。

2－(3－(联苯－2－基－甲基)－8－(羧基丙氧基)－2－乙基吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 69a

Mp,185 － 187 ℃, 71%产率, IR ν_{max}(液体石蜡)3475, 1729 1666, 1628, 1497, 1308 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.19 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.19 (2H, quint., J=7.3 Hz), 2.51 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.80 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.04-4.16 (4H, m), 6.34 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.48 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.79 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.94-7.06 (2H, m), 7.10-7.19 (1H, m), 7.22-7.34 (2H, m), 7.38-7.55 (6H, m).

分析 $C_{29}H_{28}N_2O_5 \cdot 0.3H_2O$ 的计算值: C, 71.09; H, 5.88; N, 5.72 。

实测值: C, 70.87; H, 5.83, N, 5.75 。

2－(7－(羧基甲氧基)－2－乙基－3－(邻苯基苄基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 69b

Mp,226 ℃(分解),81.0%产率,

2－(7－(5－羧基戊氧基)－2－乙基－3－(邻苯基苄基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 69c

Mp,84-94 ℃(分解),72.0%产率。

2－(3－(联苯－2－基－甲基)－8－(羧基乙氧基)－2－乙基吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 70a Mp, 185 － 187 ℃, 11% 产率,

IR ν_{max}(液体石蜡) 3388, 3215, 1730, 1644, 1600, 1585, 1498 cm^{-1}. ^1H NMR (d_6-DMSO) δ 0.99 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.63 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.81 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.16 (2H, s), 4.23 (2H, t, J=6.9 Hz), 6.56-6.63 (2H, m), 6.67 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.13-7.22 (1H, m), 7.24-7.34 (3H, m), 7.35-7.49 (2H, m), 7.50-7.59 (4H, m), 7.63 (1H, br.s).

其他制备:

2－(7－(2－乙酯基乙氧基)－2－乙基－3－(邻苯基苄基)吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 70b

在氮气氛下将丙醇酸内酯(25mg, 0.336mmol)滴加到 65c (133.7mg, 0.336mmol) 和叔丁醇钾(37.6mg, 0.336mmol)的四氢呋喃(4ml)溶液中，将混合物搅拌 21 小时，加入水，混合物用乙酸乙酯洗涤，水相用盐酸酸化，过滤收集沉淀，得到 70b, 96.2mg (60.9%)。

Mp, 99 － 108 ℃ (分解)。 IR n_{max}(KBr) 3700 － 2400, 3182, 2968, 2931, 1719, 1677, 1644 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.19 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.80 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.92 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.08 (2H, s), 4.30 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.35 (1H, dd, J=2.7, 7.8 Hz), 6.84 (1H, d J=7.8 Hz), 7.12-7.53 (9H, m), 7.72 (1H, d, J=2.7 Hz).

分析 $C_{28}H_{26}N_2O_5 \cdot 1.2H_2O$ 的计算值: C, 68.34; H, 5.82; N, 5.69 。

实测值: C, 68.40; H, 5.76, N, 5.43 。

2－(3－(联苯－2－基－甲基)－8－(2－甲酯基乙氧基)－2－乙基吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 70c

Mp, 159 － 162 ℃。 6%产率, IR ν_{max}(液体石蜡) 3434, 3323

1739, 1709, 1621, 1497 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.18 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.79 (2H, q, J=7.5 Hz), 2.89 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.73 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.36 (2H, t, J=6.3 Hz), 5.45 (1H, br.s), 6.36 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.48 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.70 (1H, br.s), 6.78 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.03 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.11-7.19 (1H, m), 7.22-7.33 (2H, m), 7.39-7.55 (5H, m).

分析 $C_{29}H_{28}N_2O_5 \cdot 0.3H_2O$ 的计算值: C, 71.09; H, 5.88; N, 5.72 。

实测值: C, 70.93; H, 6.05, N, 5.50 。

步骤 H - 2: 2 - (7 - (3 - 乙酯基丙氧基) - 2 - 乙基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙酰胺 71a 的制备

在冰冷却下，将甲硼烷 - 叔丁基胺配合物(125mg,1.44mmol)加入到三氯化铝(13mg,0.097mmol)在甲苯(10ml)中的混合物中，混合物在 0 ℃下搅拌 10 分钟，向溶液中加入乙醛酰胺(66c,246mg,0.48mmol)的甲苯(5ml)溶液，溶液在 60 ℃下加热 2 小时，冷却后，将溶液倒入冰冷却的稀盐酸中，混合物用二氯甲烷萃取，萃取液用水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，在减压下浓缩，残余物通过硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯: 己烷(4 : 1)洗脱，用己烷重结晶，190mg(79.4%)，Mp，128-130 ℃。

IR ν_{max} (KBr) 3458, 3132, 2964, 2932, 1730, 1682, 1648 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.11 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.10 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.59 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.64 (2H, s), 3.94 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.10 (2H, s), 4.14 (1H, q, J=7.2 Hz), 5.42 (1H, br.s), 5.63 (1H, br.s), 6.06 (1H, dd, J=7.5, 2.4 Hz), 6.44 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.68 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.07~7.51 (9H, m).

分析 $C_{31}H_{34}N_2O_4 \cdot 0.6H_2O$ 的计算值: C, 73.09; H, 6.96; N, 5.50 。

实测值: C, 73.05; H, 7.00, N, 5.49 。

2 - (7 - (3 - 羧基丙氧基) - 2 - 乙基 - 3 - (邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙酰胺 71b 的制备

Mp，105-120 ℃(分解)，62.0 % 产率。

实施例 8

步骤 A: 2 - (3 - 苄氧基吡啶鎓) - 3 - 硫喻庚 - 4 - 硫杂 - 2 - 烯酸二乙酯 73 的制备

在 65 ℃下将苄氧基吡啶(21.73g,0.1117mol)和溴乙酸乙酯(19.6g,0.117mol)的苯(85ml)溶液搅拌 2 小时，并且在减压下浓缩，残余物用乙酸乙酯洗涤，向残余物、二硫化碳(10.8g,0.142mol)、水(24ml)和乙醇(120ml)的溶液中滴加入氢氧化钠水溶液(11.80g,0.295mol)，混合物搅拌 30 分钟后，滴加入丙烯酸乙酯(11.8g,0.118mol)，混合物搅拌 1 小时，加入冰水，过滤收集固体，用水洗涤，干燥(10.9g,20.8%)，用氯仿－乙醚重结晶，Mp，162-164 ℃。

IR ν_{max}(液体石蜡) 1719, 1644cm^{-1}。^{1}H NMR（$CDCl_3$）δ 1.16 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.80 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.58 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.13 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.15 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.21 (2H, s), 7.42 (5H, s), 7.73 (1H, dd, J=9.0, 6.0 Hz), 7.87 (1H, ddd, J=8.7, 2.4, 1.2 Hz), 8 12 (1H, dt, J=6.0, 1.2 Hz), 8.22 (1H, dd, J=2.1, 0.9 Hz).

分析 $C_{22}H_{25}NO_5S_2 \cdot 0.05CHCl_3 \cdot 0.3H_2O$ 的计算值:

C, 57.51; H, 5.63; N, 3.05; S, 13.97; Cl, 1.16。

实测值: C, 57.59; H, 5.52, N, 3.18,; S, 14.08; Cl, 1.14。

步骤 B: 8－和 6－苄氧基－1，3－二乙酯基－2－(2－乙酯基乙硫基)吲哚嗪 74a+74b 的制备

将溴乙酸乙酯(2.70g,16.2mmol)和上述盐(73，6.03g,13.5mmol)的氯仿(40ml)溶液放置 3 天，并且在冰中冷却，加入 DBU(2.47g,16.2mmol)和氯醌(3.32g,13.5mmol)，混合物在 0 ℃下搅拌 6 小时，用处于氯仿中的硅胶(120g)色谱纯化得到大约 62a 和 62b 的 10： 1 的混合物(6.0g,89.1%)，为油状物。

步骤 C: 8－和 6－苄氧基－1，3－二乙酯基－2－巯基吲哚嗪 75a+75b 的制备

在冰冷却下分少批量将叔丁醇钾(2.73g,24.3mmol)加入到上述酯(74a+b,9.88g,19.8mmol)的 DMF(25ml)溶液中，将混合物在 50 ℃下搅拌 5 小时，加入冰水，然后加入稀盐酸，混合物用乙酸乙酯萃取，萃取液用水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，在减压下浓缩，残余物通过硅胶(200g)色谱纯化，用己烷: 乙酸乙酯(2： 1)洗脱，将较高的和较低的 R_f 值的馏份用苯－己烷结晶。

75a 的制备: 较高的 R_f 值的馏份:

Mp, 125 - 127 ℃。 1.12g (16.7%)。 IR ν_{max}(液体石蜡) 1661, 1508cm^{-1}。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.46 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.48 (3H, t, J=7.5 Hz), 4.42 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.46 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.09 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=9.9, 2.4 Hz), 7.3-7.55 (5H, m), 8.09 (1H, dd, J=9.6, 0.6 Hz), 9.41 (1H, s).

分析 $C_{21}H_{21}NO_5S$ 的计算值: C, 63.14; H, 5.30; N, 3.51; S, 8.03 。

实测值: C, 62.98; H, 5.42, N, 3.50; S, 7.97 。

75b 的制备: 较高的 R_f 值的馏份:

Mp, 81 - 82 ℃。 4.59g (58.1%)。 IR ν_{max}(液体石蜡) 1686, 1655, 1543, 1493cm^{-1}。

步骤 D: 8 - 苄氧基 - 1, 3 - 二乙酯基 - 2 - 甲硫基吲哚嗪 76 的制备

76 : 在冰冷却氮气氛下将 60 % 氢化钠(76mg)加入到硫醇(75a , 690mg,1.73mmol) 的 DMF(4ml) 溶液中, 在冰冷却下滴加入碘甲烷 (295mg,2.08mmol)的 DMF(1ml)溶液, 混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后用稀盐酸酸化, 用乙酸乙酯萃取, 萃取液用水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 在减压下浓缩, 残余物通过硅胶色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯(5 : 1 至 3 : 2)洗脱, 得到油状物 732mg(定量产率)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.13 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.45 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.47 (3H, s), 4.00 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.45 (2H, q, J=7.5 Hz), 5.13 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.70 (1H, t J=7.2 Hz), 7.3-7.5 (5H, m), 9.06 (1H, dd, J=6.9, 0.6 Hz).

步骤 E: 8 - 和 6 - 苄氧基 - 2 - 甲硫基吲哚嗪 78 的制备

将 10 % 氢氧化钾水溶液(5ml)加入到二酯(76 , 337mg,0.815mmol) 的 DMSO(5ml)溶液中, 将混合物加热回流 8 小时, 冷却后, 在冰冷却下, 用稀盐酸酸化混合物, 用乙酸乙酯萃取, 萃取液用水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 在减压下浓缩, 得到 77 和 78 的混合物。

将处于甲苯(5ml)中的固体加热回流 1 小时, 并且在减压下浓缩, 残余物通过硅胶(25g)色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯(5 : 1)洗脱, 用己烷结晶, 得到 191mg (87.0%), Mp,94 ℃。

IR ν_{max}(液体石蜡) 1541, 750cm^{-1}。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.47 (3H, s), 5.17 (3H, s), 6.03 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.34 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.61 (1H, dd, J=1.8, 1.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=1.6

Hz), 7.3-7.5 (6H, m).

分析 $C_{16}H_{15}NOS \cdot 0.05C_6H_6$ 的计算值:

C, 71.80; H, 5.43; N, 5.14; S, 11.76 。

实测值: C, 71.83; H, 5.83, N, 5.08; S, 11.78 。

步骤 F: 2-(8 - 和 6 - 苄氧基 - 2 - 甲硫基-3-(邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 80 的制备

80: 将 2 - 碘甲基联苯(197mg, 0.676mmol)和吲哚嗪 (78, 191mg, 0.644mmol) 的苯(2ml)溶液在室温下放置 3 天, 加入碳酸氢钠水溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取, 萃取液用水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 在减压下浓缩, 残余物通过硅胶(25g)色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯洗脱, 得到 8 - 苄氧基 - 2 - 甲硫基 - 3 - (邻苯基苄氧基)吲哚嗪 79 和起始原料 265mg。在冰冷却下将残余物的四氢呋喃(3ml)溶液滴加入草酰氯(0.5ml)的四氢呋喃(1ml)溶液中, 将混合物搅拌 30 分钟, 滴加入浓氢氧化铵(10ml), 混合物在室温下搅拌 1 小时, 加入乙酸乙酯, 过滤除去不溶物, 过滤分离有机相, 用水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 并且在减压下浓缩, 残余物通过硅胶(25g)色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯(1 : 1)洗脱, 用苯: 己烷结晶, 得到 96mg(28.5%由 78 计算), Mp,199 - 201 ℃。

IR ν_{max}(液体石蜡) 3419, 3160, 1703, 1640, 1489cm^{-1}。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.42 (3H, s), 4.40 (2H, s), 4.77 (1H, br.s), 5.10 (2H, s), 6.28 (1H, br.s), 6.33 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.44 (1H, t, J=6.6 Hz), 6.79 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.96 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.15 (1H, dt, J=7.2, 1.8 Hz), 7.2-7.55 (12H, m).

分析 $C_{31}H_{26}N_2O_3S$ 的计算值: C, 73.50; H, 5.17; N, 5.53; S, 6.33 。

实测值: C, 73.65; H, 5.21; N, 5.45; S, 6.18 。

步骤 G: 2-(8 - (甲酯基甲氧基) - 2 - 甲硫基-3-(邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 82 的制备

81: 在冰冷却下将 1N 三溴化硼的二氯甲烷(0.7ml,0.7mmol)溶液加入到苄基酯(80,85mg,0.168mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中, 混合物在 0 ℃下搅拌 1 小时, 加入水, 混合物用二氯甲烷: 甲醇萃取, 萃取液用水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 在减压下浓缩, 残余物用乙酸乙酯重结晶, mp,138-142 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$+CD_3OD) δ 2.31 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.65-6.80 (3H, m), 7.01 (1H, dd, J=6.2, 1.2 Hz), 7.17 (1H, m), 7.3-7.6 (7H, m).

82：将晶体 81，溴乙酸甲酯(33mg, 0.216mmol),碳酸钾(90mg, 0.65mmol) 和少量碘化钾在 DMF(1.2ml)中的混合物在室温下搅拌 18 小时，加入水，混合物用乙酸乙酯萃取，萃取液用水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，并且在减压下浓缩，残余物通过硅胶(10g)色谱纯化，用乙酸乙酯洗脱，用苯：己烷结晶，得到 35mg(41.3%)， Mp,88 - 91 ℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.44 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.70 (2H, s), 5.69 (1H, br.s), 6.20 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.44 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.79 (1H, br.s), 6.79 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.99 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.16 (1H, dt, J=7.5, 1.8 Hz), 7.1-7.55 (7H, m).

81b 的制备:Mp,271 - 273 ℃(分解)， 86.5%产率。

2-(8 - (羧基甲氧基) - 2 - 甲硫基-3-(邻苯基苄基)吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 83 的制备

83： Mp, 200 - 205 ℃。 65.4%产率。 IR ν_{max} (液体石蜡) 3392, 3220, 1745, 1620, 1305cm^{-1}。

3 - (N - 苄氧基羰基) - 2 - 甲基吡啶 85 的制备

将 3 - 氨基甲基吡啶(84, 0.60g, 5.5mmol)， (N - 苄氧基羰基)琥珀酰亚胺(2.1g, 8.3mmol)和 DMF (2ml) 的混合物放置 2 天，将混合物倒入水中，用乙酸乙酯萃取，用水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，真空除去溶剂，残余物通过硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯 - 己烷洗脱，得到 85(0.92g, 68%)， Mp,76 - 78 ℃。

IR ν_{max} (液体石蜡) 1725, 1551, 1227, 1061cm^{-1}。 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.49 (3H, s), 5.22 (3H, s), 7.16 (1H, m), J=8.7 Hz), 7.36-7.45 (5H, m), 8.15-8.27 (2H, m).

分析 $C_{14}H_{14}N_2O_2$ 的计算值： C, 69.41; H, 5.82; N, 11.56 。

实测值： C, 69.62; H, 5.89, N, 11.31 。

实施例 9

步骤 A： 3 - (N - 苄氧基羰基 - N - 甲氧羰基甲基)氨基 - 2 - 甲基吡啶 86 的制备

在0℃氮气氛搅拌下向氢化钠(60％在油中的分散液, 0.17g, 4.2mmol)在DMF(3ml)中的悬浮液中加入85(0.92g, 3.8mmol)的DMF(5ml)溶液，继续搅拌1小时，同时加入溴乙酸甲酯(0.40ml, 4.2mmol)，混合物在室温下再搅拌2.5小时，将混合物倒入水中，用乙酸乙酯萃取，用水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，真空除去溶剂，产物通过硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯：己烷 (1：1) 洗脱，得到86(1.07g, 90%)，为黄色油状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.43 (3/4H, s), 2.51 (1/4H, m), 3.68 (1/4H, m), 3.76 (3/4H, s), 3.85 (1H, d, J=18 Hz), 4.69 (1H, d, J=18 Hz), 5.06-5.21 (3/2H, m), 5.22 (1/2H, s), 7.13-7.37 (6H, m), 7.73 (1H, m), 8.45 (1H, m).

步骤B：3－苄基－8－(N－苄氧基羰基－N－甲氧羰基甲基)氨基－2－甲基吲哚嗪87a的制备

用从24和29制备31所述的同样方法，将化合物86转化为87a。42%产率。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.34(3H, s), 3.67-3.77 (3H,m), 4.21-4.46 (4H, m), 5.15 (2/3H, s), 5.25 (1/3H, s), 6.28-6.37 (2H, m), 6.77 (1H, m), 7.04-7.50 (11H, m).

8－(N－苄氧基羰基－N－甲氧羰基甲基)氨基－2－环己基甲基－2－甲基吲哚嗪87b的制备

31％产率。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.82－1.80 (11H, m), 2.25 (3H, s), 2.70 (2H, d, J=7 Hz), 3.66 (3/4H, s), 3.74 (9/4H, s), 4.10-4.55 (2H, m), 5.15 (3/2H, s), 5.23 (1/2H, s), 6.19 (3/4H, s), 6.23 (1/4H, s), 6.43 (1H, m), 6.73 (3/4H, d, J=7 Hz), 6.79 (1/4H, d, J=7 Hz), 7.12-7.42 (5H, m), 7.64 (1H, d, J=7 Hz).

步骤C：2-(3－苄基－8－(N－苄氧羰基－N－甲氧羰基甲基)氨基－2－甲基吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺88a的制备

用制备28－34所述的同样方法，将化合物87a转化为88a，66%产率，^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.44(1H, s), 2.45 (2H,s), 3.67 (1H, s), 3.73 (2H, s), 3.80 (1H, d, J=18 Hz), 4.24 (2H, s), 4.71 (1H, d, J=18 Hz), 5.00-5.31 (2H, m), 6.64 (1H, m), 7.04-7.42 (11H, m), 7.62 (1H, m).

2 - (8 - (N - 苄氧羰基 - N - 甲氧羰基甲基)氨基 - 3 - 环己基甲基 - 2 - 甲基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 88b 的制备

72% 产率. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.00-1.26 (4H, m), 1.50-1.78 (7H, m), 2.32 (1H, s), 2.33 (2H, s), 2.70 (2H, d, J=7 Hz), 3.67 (1H, s), 3.73 (2H, s), 3.78 (2/3H, d, J=18 Hz), 3.79 (1/3H, d, J=18 Hz), 4.60 (1/3H, d, J=18 Hz), 4.69 (2/3H, d, J=18 Hz), 5.03 (2/3H, d, J=13 Hz), 5.19 (1/3H, d, J=13 Hz), 5.23 (2/3H, d, J=13 Hz), 5.25 (1/3H, d, J=13 Hz), 6.73 (2/3H, t, J=7 Hz), 6.79 (1/3H, t, J=7 Hz), 7.14-7.43 (6H, m), 7.79 (1H, m).

步骤 D: 2-(3 - 苄基 - 8 - 甲氧羰基甲基氨基 - 2 - 甲基吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 89a 的制备

将吲哚嗪(88a, 88mg, 0.17mmol)和 10 % 钯 - 炭(0.02g)在乙酸乙酯(5ml)中的混合物在氢气氛下搅拌 3 小时，过滤除去催化剂，在减压下浓缩滤液，残余物用四氢呋喃结晶得到 89a(51mg, 78%), Mp 186 - 188 ℃, IR ν_{max}(液体石蜡)3410, 3149, 1750, 1689, 1566, 1221cm^{-1}。

2-(8 - 甲氧羰基甲基氨基 - 2 - 环己基甲基 - 2 - 甲基吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 89b 的制备

Mp,173-177 ℃,(甲醇: 乙醚: 己烷), 90 % 产率。

步骤 E: 2-(3 - 苄基 - 8 - 羧基甲基氨基 - 2 - 甲基吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 90a 的制备

用从 51 制备 52 所述的同样方法，将化合物 89a 转化为 90a, Mp,293 ℃,(分解)(甲醇: 乙醚), 61 % 产率。

IR ν_{max}(液体石蜡) 1722, 1670, 1621, 1535, 1219cm^{-1}。 ^{1}H NMR (d^6-DMSO) δ 2.56 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.87 (2H, s), 7.10-7.36 (7H, m), 8.23 (1H, d, J=7 Hz).

2-(8 - 羧基甲基氨基 - 2 - 环己基甲基 - 2 - 甲基吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺 90b 的制备

Mp, >300 ℃,(甲醇: 乙醚), 47 % 产率, IR ν_{max}(液体石蜡) 3450, 1656, 1623, 1604, 1524 cm^{-1}. ^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 0.95-1.35 (5H, m), 1.51-1.80 (6H, m), 2.43 (3H, s), 2.85 (2H, d, J=7 Hz), 4.42 (2H, s), 7.00 (1H, d, J=7 Hz), 7.12 (1H, t,

J=7 Hz), 8.32 (1H, d, J=7 Hz). IR ν_{max} (KBr) 1722, 1670, 1621, 1535, 1219 cm^{-1}.

步骤F: 2-(3－苄基－8－甲氧基羰基甲基氨基－2－甲基吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺91的制备

用从66c制备71a所述的同样方法，将化合物88a转化为91，Mp,147-150℃(分解)(甲醇: 乙醚:己烷)，55%产率。IR ν_{max}(液体石蜡) 3450，3151，1747，1691，1221cm^{-1}。

步骤G: 2-(3－苄基－8－羧基甲基氨基－2－甲基吲哚嗪-1-基)乙醛酰胺92的制备

用从51制备52所述的同样方法，将化合物91转化为92，60%产率。IR ν_{max}(液体石蜡) 3431, 3303, 1714, 1670, 1545, 1141cm^{-1}。

^1H NMR (d_6-DMSO) δ 2.31 (3H, s), 3.79-3.90 (2H, m), 4.19 (2H, s), 5.36 (1H, s), 5.49 (1H, d, J=7 Hz), 6.29 (1H, t, J=7 Hz), 7.00-7.27 (7H, m):

步骤H: 8－苄氧基－1－乙酯基－2－甲氧基吲哚嗪94的制备

在氮气氛50℃下将(1)(1g, 3.69mmol)和溴乙酸甲酯(10ml)的混合物搅拌18小时，向反应混合物中加入乙醚，用乙醚洗涤不溶物，并且在减压下干燥，在室温下将吡啶 盐和碳酸钾(4.2g, 36.85mmol)在2－丁酮(17ml)中的混合物搅拌4小时，加入硫酸二甲酯(2.5ml, 26.38mmol)的2－丁酮(3ml)溶液，然后将混合物加热至60℃，加入水，混合物用乙酸乙酯萃取，将萃取液干燥(Na_2SO_4)，在减压下除去溶剂，残余物通过硅胶色谱纯化，用己烷/乙酸乙酯=5/1洗脱，得到382(32%产率)标题化合物。IR ν_{max}(纯试样) 2970，1693，1555 1527, 1452, 1370, 1304 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) d 1.11 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.86 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.15 (2H, s), 6.30 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.46 (1H, dd, J=6.6, J=7.8 Hz), 7.26-7.54 (5H, m).

步骤I: 2－(8－苄氧基－3－(联苯－2－基)－2－甲氧基吲哚嗪－1－基)乙醛酰胺95的制备

将94(915mg,2.81mmol)和50%氢氧化钠(5ml)在二甲亚砜(40ml)中的混合物在140℃下加热4小时，在0℃下冷却后，混合物小心用1N盐酸酸化，用乙酸乙酯萃取，将萃取液干燥(Na_2SO_4)，在减压下除去溶剂后，

得到羧酸，将羧酸在甲苯(3ml)中的混合物在 80 ℃下搅拌 2.5 小时，冷却后，在室温氮气氛下加入邻碘甲基联苯(909mg,3.09mmol)的甲苯(4ml)溶液，并且将混合物搅拌 4 天，加入水，混合物用乙酸乙酯萃取，将萃取液干燥(Na_2SO_4)，在减压下除去溶剂，残余物通过硅胶色谱纯化，用己烷/乙酸乙酯=20/1 洗脱。

在 0 ℃氮气氛下将纯化的油状物的四氢呋喃(4ml)溶液滴加入草酰氯(3ml)的四氢呋喃(6ml)溶液，然后加热至室温，并且搅拌 2 小时，在 0 ℃下将反应混合物加入到 28 % 氢氧化铵水溶液(40ml)中，用水稀释后，混合物用乙酸乙酯萃取，将萃取液干燥(Na_2SO_4)，在减压下除去溶剂，残余物通过硅胶色谱纯化，用甲苯/乙酸乙酯洗脱，得到 316mg(23%产率，5 步)标题化合物， Mp,183-184 ℃(己烷/乙酸乙酯)。

IR n max (KBr) 3395, 1692, 1605, 1535, 1494, 1304, 1017 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) d 3.89 (3H, s), 4.14 (2H, s), 5.10 (3H, m), 6.23 (1H, br s), 6.35-6.48 (2H, m), 6.91-6.98 (2H, m), 7.12-7.52 (13H, m).

分析 $C_{31}H_{26}N_2O_4 \cdot 0.2H_2O$ 的计算值： C, 75.35; H, 5.38; N, 5.67 。

实测值： C, 75.31; H, 5.48, N, 5.82 。

步骤 J： 2 - (3-(联苯 - 2 - 基) - 8 - (甲酯基甲氧基) - 2 - 甲氧基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 96 的制备

将 95(290mg,0.59mmol)和 10 % 钯 - 炭(210mg)在甲醇(10ml)和四氢呋喃(10ml)的混合物在氢气氛下搅拌 10 小时，过滤出催化剂，用甲醇洗涤，在减压下浓缩滤液，将化合物、溴乙酸甲酯(0.28ml,2.96mmol)、碳酸钾(247mg,1.77mmol)和碘化钾(110.8mg,0.66mmol)在 DMF(4ml)中的混合物在室温下搅拌 16 小时，在 0 ℃下用 1N 盐酸骤冷反应混合物，混合物用乙酸乙酯萃取，将萃取液干燥(Na_2SO_4)，在减压下除去溶剂后，残余物通过硅胶色谱纯化，用甲苯/乙酸乙酯 = 1： 1 洗脱，得到 156mg(56%产率， 2 步)标题化合物， Mp,188-189 ℃(己烷/乙酸乙酯)。

IR n max (KBr) 3395, 3175, 1761, 1685, 1589, 1490, 1310, 1208 cm^{-1}. ^1H NMR ($CDCl_3$) d 3.78 (3H, s), 3.93 3H, s), 4.15 (2H, s), 4.70 (2H, s), 5.56 (1H, br s), 6.27 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.47 (1H, dd, J=6.6Hz, 7.8Hz), 6 63 (1H, br s), 6.97 (2H, d, J=6.6Hz), 7.14-7.49 (8H, m).

分析 $C_{27}H_{24}N_2O_6 \cdot 0.2H_2O$ 的计算值: C, 68.12; H, 5.17; N, 5.88 。

实测值: C, 68.23; H, 5.26, N, 5.97 。

步骤K: 2 - (3-(联苯 - 2 - 基) - 8 - (羧基甲氧基) - 2 - 甲氧基吲哚嗪 - 1 - 基)乙醛酰胺 97 的制备

将96(86.6mg, 0.183mmol)和 30 % 氢氧化钠(2ml)的甲醇(40ml)和四氢呋喃(10ml)的混合物在室温下搅拌 17 小时，用 1N 盐酸骤冷反应混合物，混合物用乙酸乙酯萃取，将萃取液干燥(Na_2SO_4)，在减压下除去溶剂后，残余物用乙酸乙酯重结晶，得到 26.5mg (32%产率)标题化合物， Mp, 197 - 198 ℃ (乙酸乙酯)。

IR n_{max} (KBr) 3461, 3351, 1731, 1639, 1618, 1496, 1238cm^{-1} 。 ^1H NMR (DMSO) d 3.74 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.67-6.77 (2H, m), 7.23-7.72 (11H, m).

分析 $C_{26}H_{22}N_2O_6$ 的计算值: C, 68.12; H, 4.84; N, 6.11 。

实测值: C, 67.89; H, 4.96, N, 6.12 。

吲哚嗪化合物的治疗用途

本发明的吲哚嗪 - 1 - 官能团的和吲哚嗪 - 3 - 官能团的化合物据信能够达到有利的治疗作用，它是通过直接抑制人 $sPLA_2$，而不是通过作为花生四烯酸的拮抗剂，也不是作为降低花生四烯酸级联如 5 - 脂肪氧合酶、环氧合酶等的其他活性剂。

本发明的抑制 $sPLA_2$ 介导的脂肪酸释放的方法，包括使患有或对 $sPLA_2$ 介导的脂肪酸释放敏感的疾病的哺乳动物包括人施用治疗有效量的对应于式(IA)、(IIA)、(IIIA)、(IB)、(IIB)或(IIIB)的化合物或其盐或前药衍生物。

本发明的化合物用于治疗哺乳动物(例如人)减轻脓毒性休克、成人呼吸窘迫征、胰腺炎、创伤、支气管哮喘、变应性鼻炎、类风湿关节炎的病理作用的方法，其中该方法包括给哺乳动物施用治疗有效量的至少一种式(IA)、(IIA)、(IIIA)、(IB)、(IIB)或(IIIB)表示的化合物或其任意组合。治疗有效量是指能足够抑制 $sPLA_2$ 介导的脂肪酸释放并且能够抑制或防止花生四烯酸级联及其有害的产物的量，抑制 $sPLA_2$ 需要的本发明化合物的治疗量可容易通过采取体液试样并且用常规方法分析其 $sPLA_2$ 的含量来测定。

本发明的药物制剂

如上所述，本发明的化合物可用于 $sPLA_2$ 介导的脂肪酸如花生四烯酸的释放。术语"抑制"是指本发明的化合物预防或治疗地显著减少 $sPLA_2$ 介导的脂肪酸的释放。"可药用"是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分相容并且对受体无害。

当然为了得到治疗或预防效果而施用的化合物的具体剂量可根据所处的具体情况决定，包括所施用的化合物，给药途径和治疗的病况。典型的日剂量含有无毒的剂量为大约 0.01mg/kg-大约 50mg/kg(本发明的活性化合物/体重)。

药物制剂优选为单位剂型，单位制剂本身为胶囊或片剂或者合适数量的胶囊或片剂。在单位剂量的组合物中的活性成分的量根据具体治疗而变化或在大约 0.1 至大约 1000 毫克或更大量之间调节。当然根据患者的年龄和状况，必须对剂量做出常规变化。剂量还取决于给药途径。

本发明的化合物通过各种途径包括口服、气雾剂、直肠、经皮、皮下、静脉内、肌肉内和鼻内给药。

本发明的药物制剂可通过将治疗有效量的吲哚嗪－ 1 －官能团的和吲哚嗪－ 3 －官能团的本发明的化合物(用式(IA)、(IIA)、(IIIA)、(IB)、(IIB)或(IIIB)表示)与可药用载体或稀释剂结合(例如混合)，用公知的和容易得到的成分按公知的方法制备本发明的药物制剂。

在制备本发明的组合物中，通常将活性成分与载体混合或通过载体稀释或包裹在载体中，它们可采用胶囊、 sachet 、纸或其他容器。当载体作为稀释剂时，它可以是固体，半固体或液体，它作为载体或采用片剂、丸剂、粉剂、锭剂、酏剂、悬浮剂、乳剂、溶液、糖浆剂(作为固体或液体介质)或软膏，并且含有例如至多 10 % 重量的活性化合物。

本发明化合物优选地在给药之前配制。

对于药物制剂，可使用本领域公知的任何合适的载体，在这些制剂中，载体可以是固体、液体、或固体和液体的混合物。固体制剂包括粉剂、片剂和胶囊剂，固体载体可以是一种或多种物质，它们也可以作为调味剂、润滑剂、加溶剂、悬浮剂、粘合剂、片剂崩解剂和胶囊化物质。

口服给药的片剂可含有合适的赋形剂如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙，以及崩解剂如玉米、淀粉或藻酸和/或粘合剂如明胶或阿拉伯胶，和润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。

在粉剂中载体为细粉的固体，它可与细粉的活性成分混合。在片剂中，活性成分与具有必需的粘合性质的载体以合适的比例混合并且压制成所需的形状和大小。粉剂或片剂优选地含有大约 1 - 大约 99 % 重量的活性成分(本发明的新化合物)。合适的固体载体为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点的石蜡和可可脂。

无菌的液体制剂包括悬浮剂、乳剂、糖浆剂和酏剂。

可将活性成分溶于或悬浮于可药用载体如无菌水、无菌有机溶剂或两者的混合物中，活性成分也常常溶于合适的有机溶剂如丙二醇水溶液中，其他的组合物通过将细粉的活性成分分散在淀粉或羧甲基纤维素钠水溶液或在合适的油中来制备。

下列药物制剂 1 - 8 仅用于说明但不是对本发明范围的任何限制，“活性成分”是指式(IA)、(IIA)、(IIIA)、(IB)、(IIB)或(IIIB)化合物或可药用盐、溶剂化物或其前药。

制剂 1

用下列成分制备硬明胶胶囊剂:

	重量 (mg/胶囊剂)
活性成分	250
干燥的淀粉	200
硬脂酸镁	10
总计	460mg

制剂 2

用下列成分制备片剂:

	重量 (mg/片剂)
活性成分	250
微晶纤维素	200
烟熏的二氧化硅	10
硬脂酸	5
总计	665mg

将各成分混合并且压制形成片剂，各片重为665mg。

制剂3

用下列成分制备气雾剂溶液：

	重量
活性成分	0.25
乙醇	25.75
推进剂22(氯二氟甲烷)	74.00
总计	100.00

将活性化合物与乙醇混合，然后将混合物加入到一部分推进剂22中，冷却至－30℃，并且转移到装填装置中，然后将所需的量装入到不锈钢容器中，用剩余的推进剂稀释，然后将阀装置安装在容器上。

制剂4

用下列成分制备片剂，各片剂含有60mg活性成分：

活性成分	60mg
淀粉	45mg
微晶纤维素	35mg
聚乙烯吡咯烷酮(10％的水溶液)	4mg
羧甲基淀粉钠	4.5mg
硬脂酸镁	0.5mg
滑石	1mg
总计	150mg

将活性成分、淀粉和纤维素通过45目美国筛，并且充分混合。将含有聚乙烯吡咯烷酮的水溶液与所得到的粉状物混合，然后将混合物通过14目美国筛，将制得的颗粒状物在50℃下干燥，并且通过18目美国筛，将预先通过60目美国筛的羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石加入到颗粒状物中，混合后，在成片机上压制得到片剂，各片剂重为150mg。

制剂5

用下列成分制备胶囊剂，各胶囊剂含有80mg活性成分：

活性成分	80mg
淀粉	59mg
硬脂酸镁	2mg
总计	200mg

将活性成分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁混合，通过 45 目美国筛，然后装入硬明胶胶囊中，重量 200mg。

制剂 6

用下列成分制备栓剂，各栓剂含有 225mg 活性成分：

活性成分	225mg
饱和的脂肪酸甘油酯	2,000mg
总计	2,225mg

将活性成分通过 60 目美国筛，然后将其悬浮于预先用最低的必需的热量熔化的饱和脂肪酸甘油酯中，然后将混合物倒入标定为 2g 容积的栓剂模中，然后冷却。

制剂 7

用下列成分制备悬浮剂，每 5ml 剂量含有 50mg 活性成分：

活性成分	50mg
羧基甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1.25ml
苯甲酸溶液	0.10ml
调味剂	q.v.
着色剂	q.v.
纯水至总计	5ml

将活性成分通过 45 目美国筛，然后与羧基甲基纤维素钠和糖浆混合形成均匀的糊状物，在搅拌下用一部分水稀释苯甲酸溶液、调味剂和着色剂并且加入水，然后将足够的水加入到产品中至所需的体积。

制剂 8

用下列成分制备静脉内给药制剂：

活性成分	100mg
等渗的盐水	1,000ml

通常将上述成分的溶液以 1ml/分钟的速度静脉内给药于受体。

试验实验

试验 1

使用下列色原试验方法确定和评估重组的人分泌的磷酯酶 A_2 的抑制剂。本文所述的试验方法使用 96 井微型滴定板进行高量筛选，这种试验方法的一般描述参见于论文：“对短链磷脂酰胆碱－混合的胶粒的人滑

液磷酯酶 A_2 的分析：适合于微型滴定板读数器的分光光度试验法的进展”，Laure J.Reynolds,Lori L. Hughes,和 Edward A Dennis, Analytical Biochemistry,204,pp.190-197,1992(该论文的内容在此引入作为参考)：

试剂：

反应缓冲剂－

$CaCl_2 \cdot 2H_2O$ (1.47g/L)

KCl (7.455g/L)

牛血清白蛋白(无脂肪酸) (1g/L)

(Sigma A-7030,Sigma Chemical Co.的产品， St.Louis MO,USA)

TRIS Hcl (3.94g/L)

pH 7.5 (用 NaOH 调节)

酶缓冲剂－

0.05 NaOAc · $3H_2O$,pH 4.5

0.2 NaCl

用乙酸调节 pH 为 4.5

DTNB － 5,5-二硫基双－ 2 －硝基苯甲酸

外消旋的二庚酰基硫基－ PC

外消旋的 1， 2 －双(庚酰硫基)－ 1， 2 －二脱氧－ sn-甘油－ 3 －磷酰胆碱

TRITON X － 100™ 以 6.249mg/ml 在反应缓冲液中配制得到 10uM。

反应混合物－

将以浓度 100mg/ml 载于氯仿中的经计量的外消旋的二庚酰基硫基－ PC 进行干燥，并且再溶于 10 毫升 TRITON X － 100™ 非离子去污的水溶液中，向溶液中加入反应缓冲剂，然后加入 DTNB 得到反应混合物。

所得到反应混合物含有 1mM 二庚酰基硫基－ PC 底物， 0.29mm TRITON X － 100™ 去污剂，和 0.12mmDTMB 的缓冲水溶液， pH7.5。

试验方法：

1. 将 0.2ml 反应混合物加入到所有的井中；

2. 将 10 μ l 试验化合物(或空白溶剂)加入到合适的井中，混合 20 秒；

3. 将 50 毫微克 $sPLA_2$(10 微升)加入到合适的井;

4. 在 40 ℃下培养 30 分钟;

5. 用自动板读数器在 405 毫微米下对各井的吸收进行读数。

将所有的化合物以一式三份进行试验，一般地，化合物试验的最终浓度为 5ug/ml。当在 405 毫微米下测定时，如果与无抑制的对照的反应比较化合物表现出 40 %或更高的抑制率，那么该化合物被认为具有活性。在 405 毫微米下无颜色发展则证明具有抑制，将开始发现具有活性的化合物再试验证明其活性，如果具有足够的活性，则测定 IC_{50} 值，一般地，IC_{50} 值(参见下表 I)是通过无菌地将试验化合物稀释至两倍，在反应中的最终浓度范围为 45ug/mL 至 0.35ug/ml，更有效的抑制剂需要更大的稀释。在所有的情况下，测定在 405 毫微米下相对于无抑制对照反应的含抑制剂的酶反应产生的%抑制。各试样以一式三份进行滴定，为了做曲线和计算 IC_{50} 值将所得的值进行平均，通过将对数浓度对抑制值(范围为 10 - 90 %抑制)做曲线，确定 IC_{50} 值。

人分泌的磷酯酶 A_2 抑制试验的结果列于下表中:

表

$sPLA_2$ 显色试验数据

化合物	$IC_{50}(\mu M)$	化合物	$IC_{50}(\mu M)$	化合物	$IC_{50}(\mu M)$
11	1.1	**51t**	0.13	**58k**	0.043
20x	0.84	**52a**	0.018	**59a**	0.007
21x	0.14	**52b**	0.021	**59b**	0.011
21y	0.35	**52c**	0.019	**59c**	0.046
22x	0.014	**52d**	0.023	**59d**	0.083
22y	0.015	**52e**	0.062	**59e**	0.055
34	0.89	**52f**	0.017	**59f**	0.07
35a	0.4	**52g**	0.017	**59g**	0.039
35g	0.047	**52i**	0.051	**59h**	0.061
37a	0.044	**52j**	0.006	**59i**	0.022
37d	0.013	**52k**	0.011	**59j**	0.053
37g	0.023	**52l**	0.010	**59k**	0.113
38a	0.052	**52m**	0.021	**59l**	0.11
39d	0.017	**52n**	0.036	**59m**	0.007
40a	0.008	**52o**	0.025	**59n**	0.6
40b	>50*	**52r**	0.046	**59o**	0.49
40c	>50*	**52s**	0.011	**59p**	0.2
40d	0.006	**52t**	0.01	**67a**	0.2
40f	>50*	**52v**	0.029	**67c**	0.14
40g	0.008	**52w**	0.014	**69a**	0.08
49k	0.79	**57a**	0.033	**70a**	0.044
49s	0.36	**57g**	0.08	**70b**	0.24
51a	0.81	**57j**	0.79	**70c**	0.13
51b	0.31	**58a**	0.008	**71a**	0.6
51c	0.43	**58c**	0.035	**82**	0.12
51d	0.55	**58e**	0.1	**83**	0.016
51f	0.59	**58f**	0.28	**97**	0.015
51g	0.17	**58g**	0.009		
51j	0.02	**58h**	0.038		
51k	0.22	**58i**	0.051		
51l	0.096	**58j**	0.023		
51m	0.31				
51s	0.15				

* = 比较样品

试验 2

吲哚嗪类化合物对 PLA2 诱导的鼠的胰腺炎的作用

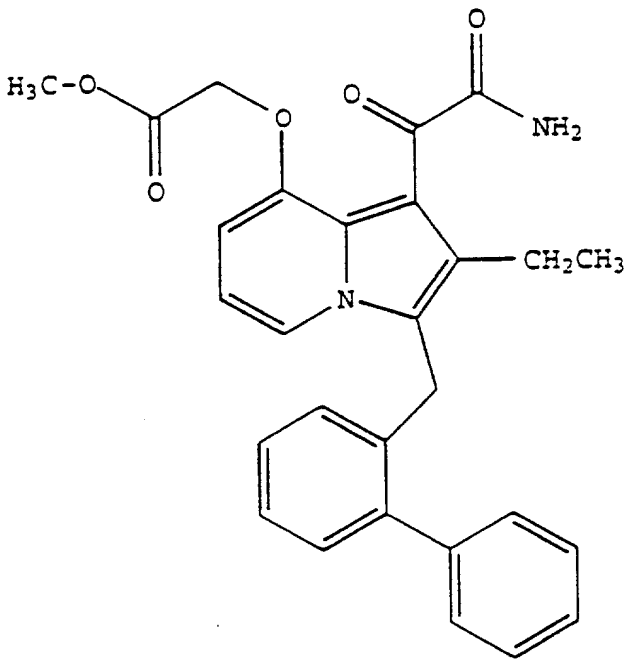
试验原始记录:

将重 220 - 270g 的雄性 Wistar 鼠禁食过夜，在戊巴比妥麻醉(40mg/kg 腹膜内给药)下，行施剖腹术，通过将猪胰腺 PLA2(300U/鼠)和牛磺胆酸钠(10mg/鼠)逆行灌注到胆总管中，体积为 0.2ml，在诱导胰腺炎后 12 小时，检查存活率。

将化合物 39d 悬浮于 0.6%作为载体的阿拉伯胶溶液中，在各试验组中使用 11 至 12 只动物。

结果:

化合物 39d(1,3,10mg/kg)明显改善了动物 12 小时的存活率，对于(载体)、(1)、(3)和(10)mg/kg 的化合物 39d 来说，鼠存活率分别为 33.3,81.8*,91.7**和 91.7**(*P<0.05,**P<0.01,Chi-square 试验)。



(39d)

尽管用一些具体的实施方案说明了本发明，但这些具体实施例并不对在所附的权利要求中描述的本发明的范围产生限制。