

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D209/38



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99809857.4

A61K 31/40 C07D403/06

C07D413/06 C07D401/04

C07D409/04 C07D405/04

C07D417/04 C07D209/40

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1161333C

[22] 申请日 1999.8.18 [21] 申请号 99809857.4

[30] 优先权

[32] 1998.8.20 [33] JP [31] 234643/1998

[86] 国际申请 PCT/JP1999/004443 1999.8.18

[87] 国际公布 WO2000/010975 英 2000.3.2

[85] 进入国家阶段日期 2001.2.19

[71] 专利权人 住友制药株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 德永辉久 梅染卓志 W·E·胡梅

永田龙 冈崎一彦 植木靖之

熊谷和夫

审查员 姚 云

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

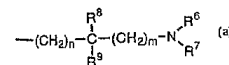
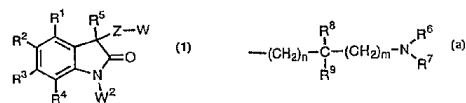
代理人 谭明胜

权利要求书 5 页 说明书 109 页

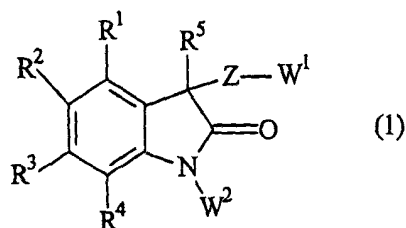
[54] 发明名称 作为生长激素释放剂的 2-羟基吲哚衍生物

[57] 摘要

式(1)的 2-羟基吲哚或其前药或其药学上可接受的盐可用作生长激素释放剂,其中 R¹、R²、R³和 R⁴独立是氢、任选取代的烷基等;R⁵是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;Z 是 -O- 或 -NH-;W¹和 W²其中之一是氢、烷基或 -Y-CON(R¹⁰)R¹¹;W¹和 W²的另一个是(a);n 是 1、2 或 3;m 是 0、1、2 或 3;Y 是单键或 C₁-C₃亚烷基;R⁶和 R⁷独立是氢、任选取代的烷基等;R⁸和 R⁹独立是氢、任选取代的烷基等;R¹⁰和 R¹¹独立是氢、烷基等。



1. 式 1 的 2-羟基吲哚衍生物或其药学上可接受的盐:



其中

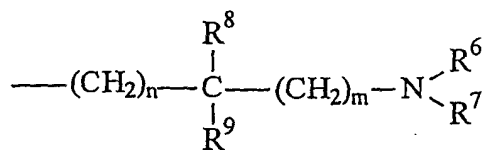
- 5 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不同, 各自独立是氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 链烯基、任选取代的 C_2 - C_6 链炔基、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、氨基甲酰基、被 C_1 - C_6 烷基或羟基 C_1 - C_6 烷基取代的氨基甲酰基, 其中两个 C_1 - C_6 烷基取代基可以与相邻的氮原子一起形成含有 1-3 个氮、硫和/或氧原子的 5-7 元单环饱和杂环,
- 10 条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 不同时为氢, 其中“任选取代的 C_1 - C_6 烷基”、“任选取代的 C_2 - C_6 链烯基”和“任选取代的 C_2 - C_6 链炔基”的取代基选自卤素、氨基、 C_1 - C_6 烷基氨基、二(C_1 - C_6 烷基)氨基、羟基、羧基、氨基甲酰基、被 C_1 - C_6 烷基或羟基 C_1 - C_6 烷基取代的氨基甲酰基, 其中两个 C_1 - C_6 烷基取代基可以与相邻的氮原子一起形成含有 1-3 个
- 15 氮、硫和/或氧原子的 5-7 元单环饱和杂环、 C_1 - C_6 烷基磺酰基氨基、脲基、 N' -(C_1 - C_6 烷基)脲基、 N',N' -二(C_1 - C_6 烷基)脲基和任选被氧代基取代的 5-7 元的单环饱和杂环基;

- R^5 是 C_6 - C_{10} 芳基、被选自下列的取代基取代的 C_6 - C_{10} 芳基: 卤素、 C_1 - C_6 烷基、卤代 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_1 - C_6
- 20 烷基氨基磺酰基;

 Z 是 -O- 或 -NH-;

W^1 和 W^2 其中之一是氢、 C_1 - C_6 烷基或 -Y-CON(R^{10}) R^{11} ;

W^1 和 W^2 的另一个是



n 是 1、2 或 3; m 是 0、1、2 或 3;

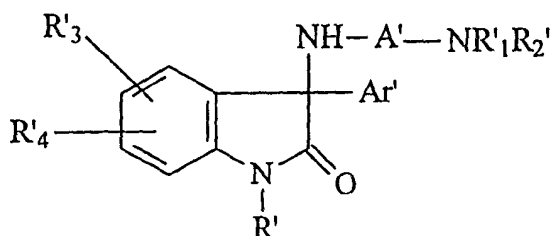
Y 是单键或 C₁-C₃ 亚烷基;

R⁶ 和 R⁷ 相同或不同, 各自独立是氢、C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₈ 环烷基;

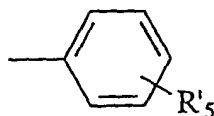
5 R⁸ 和 R⁹ 相同或不同, 各自独立是氢或 C₁-C₆ 烷基;

R¹⁰ 和 R¹¹ 相同或不同, 各自独立是氢或 C₁-C₆ 烷基;

除 GB-1,125,671 的下式化合物外:



10 其中 R' 代表氢或 C₁-C₄ 烷基; A' 代表 2、3、4 或 5 个碳原子的 C₁-C₄ 亚烷基, 它通过至少 2 个碳原子将其连接的氮原子分开; R'₁ 和 R'₂ 各自是 C₁-C₄ 烷基; R'₃ 和 R'₄ 各自代表氢、C₁-C₄ 烷基或卤素; 以及 Ar' 代表下式基团:



其中 R'₅ 代表氢、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基或氯。

15 2. 根据权利要求 1 的 2-羟基吲哚衍生物或其药学上可接受的盐, 其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 独立是氢、三氟甲基、氨基甲酰基、卤素、4-氨基甲酰基-1-丁炔基、4-C₁-C₆ 烷基氨基甲酰基-1-丁炔基、4-二(C₁-C₆) 烷基氨基甲酰基-1-丁炔基、4-吗啉代羰基-1-丁炔基、-C≡C-(CH₂)_k-Q,

其中 k 是 1 或 2; Q 是羟基、C₁-C₆ 烷基脲基、2-氧代-1-咪唑烷基或 2-氧代-1,3-噁唑啉-3-基, 条件是 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 不同时为氢。

3. 根据权利要求 2 的 2-羟基吡啶衍生物或其药学上可接受的盐, 其中 R² 和 R⁴ 都是氢。

5 4. 根据权利要求 1 的 2-羟基吡啶衍生物或其药学上可接受的盐, 其中 R² 和 R⁴ 都是氢; R¹ 是三氟甲基、氯或溴; R³ 是氨基甲酰基、卤素、4-氨基甲酰基-1-丁炔基、4-C₁-C₆ 烷基氨基甲酰基-1-丁炔基、4-二(C₁-C₆)烷基氨基甲酰基-1-丁炔基、4-吗啉代羰基-1-丁炔基、-C≡C-(CH₂)_k-Q, 其中 k 和 Q 按权利要求 2 中定义。

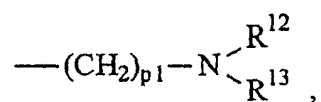
10 5. 根据权利要求 1 的 2-羟基吡啶衍生物或其药学上可接受的盐, 其中 R² 和 R⁴ 都是氢; R¹ 是三氟甲基、氯或溴; R³ 是氨基甲酰基。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的 2-羟基吡啶衍生物或其药学上可接受的盐, 其中 R⁵ 是任选取代的苯基或任选取代的 2-萘基, 其中“任选取代的苯基”和“任选取代的 2-萘基”的取代基选自卤素、C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₆-C₁₀ 芳基和 C₁-C₆ 烷基氨基磺酰基。

7. 根据权利要求 1-5 中任一项的 2-羟基吡啶衍生物或其药学上可接受的盐, 其中 R⁵ 是由卤素和/或三氟甲基任选取代的苯基或者由卤素和/或三氟甲基任选取代的 2-萘基。

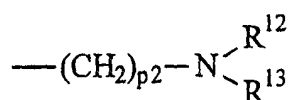
20 8. 根据权利要求 1-5 中任一项的 2-羟基吡啶衍生物或其药学上可接受的盐, 其中

(1) W¹ 是氢; W² 是



或

(2) W² 是氢; W¹ 是



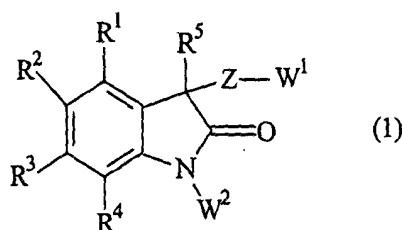
其中 p^1 是 2-7 的整数; p^2 是 3-7 的整数; R^{12} 和 R^{13} 独立是 C_1 - C_6 烷基。

9. 根据权利要求 8 的 2-羟基吲哚衍生物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{12} 和 R^{13} 独立是甲基或乙基。

10. 根据权利要求 1-5 中任一项的 2-羟基吲哚衍生物或其药学上可接受的盐, 其 C-3 位构型为 S 绝对构型。

11. 药物, 它含有权利要求 1-10 中任一项的 2-羟基吲哚衍生物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或稀释剂。

12. 以下式 1 的 2-羟基吲哚衍生物或其药学上可接受的盐在制备生长激素释放剂中的用途



10

其中

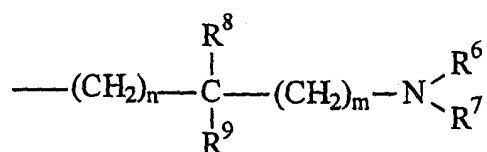
R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不同, 各自独立是氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 链烯基、任选取代的 C_2 - C_6 链炔基、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、氨基甲酰基、被 C_1 - C_6 烷基或羟基 C_1 - C_6 烷基取代的氨基甲酰基, 其中两个 C_1 - C_6 烷基取代基可以与相邻的氮原子一起形成含有 1-3 个氮、硫和/或氧原子的 5-7 元单环饱和杂环,

条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 不同时为氢, 其中“任选取代的 C_1 - C_6 烷基”、“任选取代的 C_2 - C_6 链烯基”和“任选取代的 C_2 - C_6 链炔基”的取代基选自卤素、氨基、 C_1 - C_6 烷基氨基、二(C_1 - C_6 烷基)氨基、羟基、羧基、氨基甲酰基、被 C_1 - C_6 烷基或羟基 C_1 - C_6 烷基取代的氨基甲酰基, 其中两个 C_1 - C_6 烷基取代基可以与相邻的氮原子一起形成含有 1-3 个氮、硫和/或氧原子的 5-7 元单环饱和杂环、 C_1 - C_6 烷基磺酰基氨基、脒基、 N' -(C_1 - C_6 烷基)脒基、 N',N' -二(C_1 - C_6 烷基)脒基和任选被氧代基取代的 5-7 元的单环饱和杂环基;

R^5 是 C_6-C_{10} 芳基、被选自下列的取代基取代的 C_6-C_{10} 芳基：卤素、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_6-C_{10} 芳基或 C_1-C_6 烷基氨基磺酰基；

Z 是 -O- 或 -NH-；

- 5 W^1 和 W^2 其中之一是氢、 C_1-C_6 烷基或 $-Y-CON(R^{10})R^{11}$ ；
 W^1 和 W^2 的另一个是



n 是 1、2 或 3；m 是 0、1、2 或 3；

Y 是单键或 C_1-C_3 亚烷基；

- 10 R^6 和 R^7 相同或不同，各自独立是氢、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基；
 R^8 和 R^9 相同或不同，各自独立是氢或 C_1-C_6 烷基；
 R^{10} 和 R^{11} 相同或不同，各自独立是氢或 C_1-C_6 烷基。

作为生长激素释放剂的 2-羟基吡啶衍生物

5 技术领域

本发明涉及用作生长激素释放剂等的 2-羟基吡啶衍生物。

背景技术

10 个体的生长与多种因素有关。但是，生长激素显然应该是生长的最重要因素，因为生长激素过量的分泌可导致巨人症或肢端肥大症，而生长激素缺乏可导致侏儒症。大家都知道生长激素主要影响机体的代谢过程：增加蛋白质的合成速率、降低糖的利用率、增加游离脂肪酸的转移并能利用脂肪酸作为能量。

15 已知多种化合物能引起生长激素的释放，如精氨酸、L-3,4-二羟基苯丙氨酸(L-DOPA)、胰高血糖素、血管升压素和诱发低血糖的胰岛素。活动也能释放生长激素，如睡眠和运动。这些化合物和活动通过以各种方式作用在下丘脑而降低抑生长素分泌并增加已知的促分泌生长激素释放因子(GRF)或未知的内源性生长激素释放激素的分泌，从而间接地引起垂体中生长激素的释放。

20 可将供给外源性生长激素作为一种增加生长激素水平的途径。所用的生长激素来源于尸体脑垂体的提取物或者重组体生长激素。但是，所得到的生长激素非常昂贵，而且脑垂体的提取产物具有可能将与脑垂体源有关的疾病转移给该生长激素受体的危险性。由于口服困难，生长激素必须通过注射或鼻腔喷雾给药。

25 另一种增加生长激素水平的途径是给予能刺激内源性生长激素(如 GRF 或其衍生物)释放的化合物(Schoen W.R.等，“生长激素促分泌素”，药物化学年报：Academic Press, 28 卷，19 章，1993)和肽基化合物(US 4,411,890)。这些肽比生长激素小许多，但仍然对各种蛋

白酶敏感。因此，它们的口服生物利用度较低。

WO 94/01369 公开用作生长激素释放剂的非-肽化合物。虽然这些化合物在各种生理环境下稳定，并能非肠道、鼻腔内或口服给药，但是这些化合物尚未批准为药物。

5 J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1975-1979 (1991)公开在酸催化剂存在下，通过加热 2-羟基吲哚衍生物可形成苯并二氮芳辛衍生物。

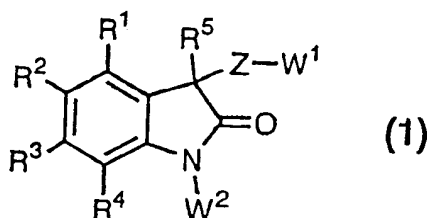
Chem. Pharm. Bull., 21, 960-971 (1973)公开在苯环上没有任何取代基的 2-羟基吲哚衍生物具有镇痛和抗炎作用。

10 发明详述

本发明对生长激素释放剂进行了充分的研究，发现 2-羟基吲哚衍生物或其前药以及其药学上可接受的盐是可用作药物的生长激素释放剂。由此完成了本发明。

15 本发明如下：

[1] 式 1 的 2-羟基吲哚衍生物或其前药或其药学上可接受的盐：



其中

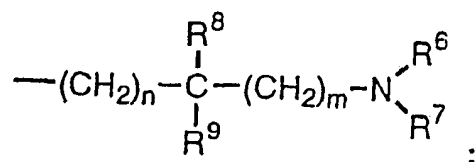
20 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 相同或不同，各自独立是氢、任选取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的链炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、卤素、氰基、硝基、羟基、任选取代的氨基、烷氧基、链烷酰基、烷氧基羰基、任选取代的氨基磺酰基、任选取代的氨基甲酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基磺酰氨基或链
25 烷酰基氨基，条件是 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 不同时为氢；

R^5 是任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

Z 是 -O- 或 -NH-;

W^1 和 W^2 其中之一是氢、烷基或 -Y-CON(R^{10}) R^{11} ;

W^1 和 W^2 的另一个是



5

n 是 1、2 或 3; m 是 0、1、2 或 3;

Y 是单键或 C_1 - C_3 亚烷基;

R^6 和 R^7 相同或不同, 各自独立是氢、任选取代的烷基或任选取代的环烷基; 或者 R^6 和 R^7 与相邻的氮原子一起形成任选取代的饱和杂环;

10

R^8 和 R^9 相同或不同, 各自独立是氢或任选取代的烷基; 或者 R^8 和 R^9 与相邻的碳原子一起形成任选取代的环烷烃或任选取代的饱和杂环;

R^8 和 R^9 可一起形成 C_1 - C_5 亚烷基, 此时 R^7 是氢、任选取代的烷基或任选取代的环烷基, R^9 是氢或任选取代的烷基;

15

R^{10} 和 R^{11} 相同或不同, 各自独立是氢或烷基; 或者 R^{10} 和 R^{11} 与相邻的氮原子一起形成任选取代的饱和杂环。

20

[2] 根据[1]的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立是氢、任选由卤素取代的烷基、任选取代的链烯基、任选取代的链炔基、任选取代的氨基甲酰基、卤素、氰基、硝基、链烷酰基、烷氧基羰基、烷基亚磺酰基或烷基磺酰基, 条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 不同时为氢。

25

[3] 根据[1]的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立是氢、三氟甲基、氨基甲酰基、卤素、

4-氨基甲酰基-1-丁炔基、4-烷基氨基甲酰基-1-丁炔基、4-二烷基氨基甲酰基-1-丁炔基、4-吗啉代羰基-1-丁炔基、 $-C\equiv C-(CH_2)_k-Q$ ，其中 k 是 1 或 2； Q 是羟基、烷基磺酰基、链烷酰基氨基、烷基脲基、2-氧代-1-咪唑烷基或 2-氧代-1,3-噁唑啉-3-基，条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 不同时为氢。

[4] 根据[3]的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐，其中 R^2 和 R^4 都是氢。

[5] 根据[1]的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐，其中 R^2 和 R^4 都是氢； R^1 是三氟甲基、氯或溴； R^3 是氨基甲酰基、卤素、4-氨基甲酰基-1-丁炔基、4-烷基氨基甲酰基-1-丁炔基、4-二烷基氨基甲酰基-1-丁炔基、4-吗啉代羰基-1-丁炔基、 $-C\equiv C-(CH_2)_k-Q$ ，其中 k 和 Q 定义同上。

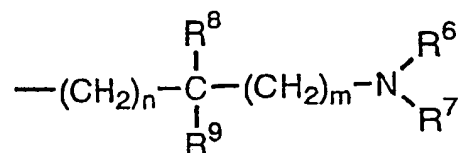
[6] 根据[1]的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐，其中 R^2 和 R^4 都是氢； R^1 是三氟甲基、氯或溴； R^3 是氨基甲酰基。

[7] 根据[1]-[6]中任一项的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐，其中 R^5 是任选取代的苯基或任选取代的 2-萘基。

[8] 根据[1]-[6]中任一项的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐，其中 R^5 是由卤素和/或三氟甲基任选取代的苯基或者由卤素和/或三氟甲基任选取代的 2-萘基。

[9] 根据[1]-[8]中任一项的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐，其中 R^6 和 R^7 独立是任选取代的烷基或任选取代的环烷基；或者 R^6 和 R^7 与相邻的氮原子一起形成任选取代的饱和杂环。

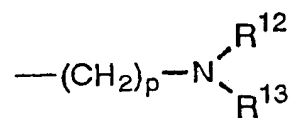
[10] 根据[1]-[9]中任一项的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐, 其中 W^1 和 W^2 其中之一是氢或-CONHR¹⁰; W^1 和 W^2 的另一个是



5 其中 n 、 m 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 按[1]中定义。

[11] 根据[1]-[9]中任一项的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐, 其中 W^1 和 W^2 其中之一是氢; W^1 和 W^2 的另一个是

10

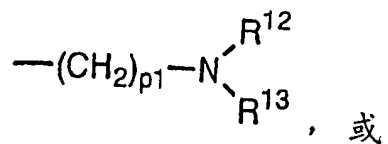


其中 p 是 2-7 的整数; R^{12} 和 R^{13} 独立是任选取代的烷基。

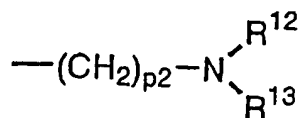
[12] 根据[1]-[9]中任一项的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐, 其中

15

(1) W^1 是氢; W^2 是



(2) W^2 是氢; W^1 是



其中 $p1$ 是 2-7 的整数; $p2$ 是 3-7 的整数; R^{12} 和 R^{13} 独立是任选取代的烷基。

5 [13] 根据[11]或[12]的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐, 其中 R^{12} 和 R^{13} 独立是甲基或乙基。

10 [14] 根据[1]-[13]中任一项的 2-羟基吡啶衍生物的光学异构体或其前药或其药学上可接受的盐, 其 C-3 位构型与(+)-1-二乙氨基乙基-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶构型等同。

[15] 药物, 它含有根据[1]-[14]中任一项的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或稀释剂。

15

[16] 根据[15]的药物, 其中该药物是生长激素释放剂。

[17] 用于医疗的根据[1]-[14]中任一项的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐。

20

[18] 应用根据[1]-[14]中任一项的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐制备生长激素释放剂。

25 [19] 释放生长激素的方法, 它包括给予需要此种治疗的人类或非人类的哺乳动物根据[1]-[14]中任一项的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐。

“烷基”包括直或支链的 C_1-C_6 烷基。典型的实例是甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1-乙基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、1-乙基丁基等。“烷硫基”、“烷基亚磺酰基”、“烷基磺酰基”和
5 “烷基磺酰氨基”中的烷基包括同上的基团。

“链烯基”包括直或支链的 C_2-C_6 链烯基。典型的实例是乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-戊烯基等。

“链炔基”包括直或支链的 C_2-C_6 链炔基。典型的实例是乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基等。

10 “烷氧基”包括直或支链的 C_1-C_6 烷氧基。典型的实例是甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基乙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基、戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、1-乙基丙氧基、己氧基、1-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、1-乙基丁氧基等。“烷氧基羰基”中的烷氧基包括同上的基团。

15 “链烷酰基”包括直或支链的 C_1-C_6 链烷酰基。典型的实例是甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基等。“链烷酰基氨基”中的链烷酰基包括同上的基团。

20 “ C_1-C_5 亚烷基”包括直或支链的 C_1-C_5 亚烷基。典型的实例是亚甲基、亚乙基、亚丙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基、1-甲基-1,3-亚丙基、2-甲基-1,3-亚丙基、1,5-亚戊基、1-甲基-1,4-亚丁基、2-甲基-1,4-亚丁基等。Y 中“ C_1-C_3 亚烷基”包括直或支链的 C_1-C_3 亚烷基。典型的实例是亚甲基、亚乙基和 1,3-亚丙基，优选亚甲基和亚乙基。

25 “取代的烷基”的取代基包括卤素、任选取代的氨基、烷氧基、烷氧基羰基、芳基、羟基、羧基、任选取代的氨基甲酰基、链烷酰基、芳基羰基、杂芳基羰基、饱和的杂环基羰基、链烷酰基氨基、烷基磺酰氨基、任选取代的脲基、烷氧基羰基氨基、任选取代的饱和和杂环基、任选取代的氨基磺酰基等。

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中优选的取代烷基的实例是由卤素取代的烷基，如三氟甲基、五氟乙基、2-氯乙基等。

“取代的链烯基”和“取代的链炔基”的取代基包括卤素、任选取代的氨基、烷氧基、烷氧基羰基、芳基、羟基、羧基、任选取代的氨基甲酰基、链烷酰基、芳基羰基、杂芳基羰基、饱和的杂环基羰基、链烷酰基氨基、烷基磺酰氨基、任选取代的脲基、烷氧基羰基氨基、任选取代的饱和杂环基、任选取代的氨基磺酰基等。

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中优选的取代的链炔基实例是被极性取代基，如羟基、烷基磺酰氨基、链烷酰基氨基、烷基脲基、氧代-饱和的杂环基(如 2-氧代-1-咪唑烷基、2-氧代-1,3-噁唑啉-3-基)、任选取代的氨基甲酰基等取代的 C_3 - C_6 1-链炔基。实例包括 4-氨基甲酰基-1-丁炔基、4-烷基氨基甲酰基-1-丁炔基、4-二烷基氨基甲酰基-1-丁炔基、4-吗啉代羰基-1-丁炔基、 $-C\equiv C-(CH_2)_k-Q$ ，其中 k 和 Q 定义同上。

“芳基”包括 C_6 - C_{10} 芳基。典型实例是苯基、1-萘基、2-萘基等。“芳基羰基”中的芳基包括同上的基团。

“杂芳基”包括含有 1-3 个氮、硫和/或氧原子的 5-7 元单环或双环杂芳基。典型实例包括含有 1-3 个氮、硫和/或氧原子的 5-7 元单环杂芳基，如吡啶基、哒嗪基、异噻唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、嘧啶基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、吡嗪基、异噻唑基、三嗪基、三唑基、咪唑烷基、噁二唑基、三唑基、三嗪基、四唑基等；含有 1-3 个氮、硫和/或氧原子的 5-7 元双环杂芳基，如吲哚基、苯并吡喃基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基等。“杂芳基羰基”中的杂芳基包括同上的基团。

“环烷基”包括 C_3 - C_8 环烷基。典型的实例是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

“环烷烃”包括 C_3 - C_8 环烷烃。典型的实例是环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷等。

5 “饱和杂环”包括含有 1-3 个氮、硫和/或氧原子的 5-7 元单环饱和杂环。典型实例包括含有 1-3 个氮、硫和/或氧原子的 5-元单环饱和杂环，如四氢呋喃、吡咯烷、吡唑啉、噻唑烷、噁唑烷等；含有 1-3 个氮、硫和/或氧原子的 6-元单环饱和杂环，如哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪等；含有 1-3 个氮、硫和/或氧原子的 7-元单环饱和杂环，如全氢氮杂革等等。

10 “饱和杂环基”为从饱和杂环中除去氢形成的基团。“饱和杂环基-羰基”中的饱和杂环基包括同上的基团。

“取代的芳基”、“取代的苯基”、“取代的 2-萘基”、“取代的杂芳基”、“取代的环烷基”、“取代的环烷烃”、“取代的饱和杂环”和“取代的饱和杂环基”的取代基包括卤素、芳基、杂芳基、任选取代的烷基、链烯基、链炔基、任选取代的氨基、氰基、硝基、羟基、巯基、烷氧基、链烷酰基、烷氧基羰基、羧基、任选取代的氨基磺酰基、任选取代的氨基甲酰基、烷基氨基磺酰基氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基磺酰氨基、链烷酰基氨基等。

15 “取代的饱和杂环”和“取代的饱和杂环基”的取代基还包括氧代。“氧代-饱和杂环”和“氧代-饱和杂环基”的实例包括氧代-5-元饱和杂环或杂环基，如吡咯烷酮(基)、噻唑烷酮(基)、2-氧代-1,3-噁唑啉(基)、2-氧代-咪唑烷(基)等；氧代-6-元饱和杂环或杂环基，如哌啶酮(基)等。

25 R^5 中“取代的芳基”和“取代的杂芳基”的优选取代基实例是卤素、烷氧基、由卤素取代的烷基等，特别是氯、氟、甲氧基、三氟甲基等。

“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

“取代的氨基”的取代基包括由羟基或烷氧基任选取代的烷基

等。氨基可被两个取代基取代。

“取代的氨基磺酰基”、“取代的氨基甲酰基”和“取代的脲基”的取代基包括由羟基或烷氧基任选取代的烷基等。氨基磺酰基、氨基甲酰基和脲基可被两个取代基取代。当氨基磺酰基、氨基甲酰基或脲基被两个取代基取代时，这两个取代基可与相邻的氮原子一起形成饱和的杂环，如吗啉等。

“前药”包括 Chemistry and Industry, 1980, 435; Advanced Drug Discovery Reviews 3, 39(1989)中说明的前药。典型的实例是生物上可水解的酯，如酰氧基甲酯、甘醇酸酯、乳酸酯和羧基的吗啉代乙酯；酚羟基的戊二酸单酯；N-吗啉基甲基酰胺；N-酰氧基甲胺；N-酰氧基烷氧基羰基胺。

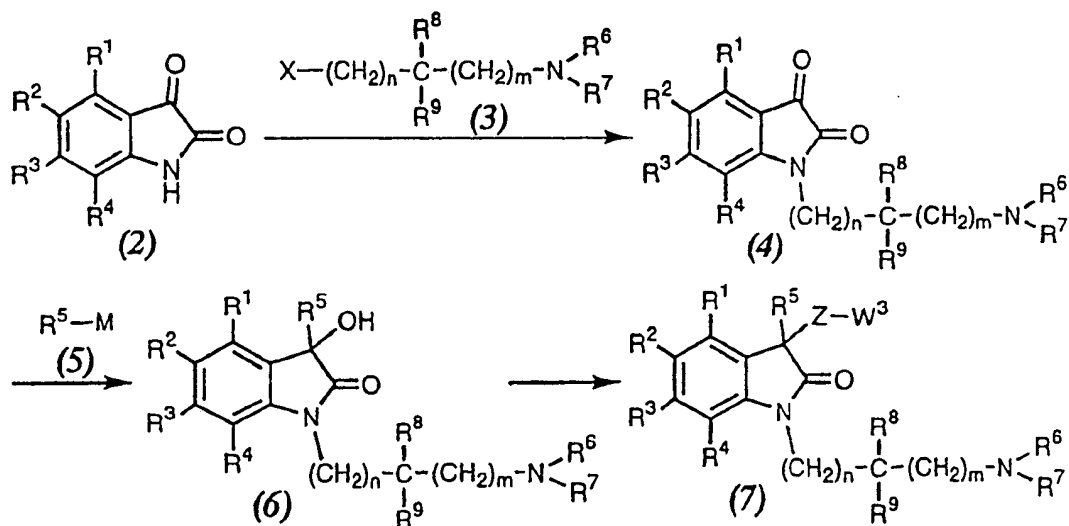
2-羟基吡啶衍生物或其前药可以是纯的光学异构体、部分纯化的光学异构体、外消旋体、非对映体的混合物等形式。2-羟基吡啶衍生物的优选光学异构体是光学异构体，其 C-3 位构型与(+)-1-二乙氨基乙基-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶的构型等同。光学异构体通常在 HPLC (Chiralpak OD™ 柱，异丙醇/己烷为洗脱剂)中有不同的保留时间。参比光学异构体一般比其对映体迟洗脱出。

2-羟基吡啶衍生物或其前药的药学上可接受的盐包括无机酸盐和有机酸盐。无机酸盐的典型实例是盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐等。有机酸盐的典型实例是甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、草酸盐、富马酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐等。当 2-羟基吡啶衍生物具有酸性基团如羧基等时，其可与碱形成盐。该盐包括有机碱盐，如精氨酸盐、赖氨酸盐、三乙铵盐等；无机碱盐，如碱金属(钠、钾等)盐、碱土金属(钙、钡等)盐、铵盐等。2-羟基吡啶衍生物或其药

学上可接受的盐可以是溶剂化物如水合物等形式。

例如可通过以下方法制备式 1 的 2-羟基吲哚衍生物。

5 方法 A



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 Z 、 n 和 m 定义同上。

X 是氯、溴、碘、甲亚硫酰基(sulfoxy)或甲苯亚硫酰基； M 是锂、溴化镁、碘化镁或氯化镁； W^3 是氢、烷基或 $-Y-CON(R^{10})R^{11}$ ，其中 R^{10} 和 R^{11} 定义同上。

可通过在碱存在下，使靛红衍生物(2)与化合物(3)反应制备化合物(4)。该反应可根据 N-烷基化反应的常用条件进行。碱包括碱的氢化物，如氢化钠、氢化钾等；碱的氨化物，如氨化钠、氨化锂等；
 15 碱的烷氧化物，如叔丁醇钾、甲醇钠等。碱的量通常是每当量靛红衍生物(2)用 1-10 当量，优选 1.5-5 当量的碱。当使用化合物(3)的盐如盐酸盐等时，可加入过量的对应当量的碱。化合物(3)的量通常是每当量靛红衍生物(2)用 1-3 当量，优选 1.2-2 当量的化合物(3)。该反应溶剂包括惰性有机溶剂，如四氢呋喃(THF)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)等。反应温度可在 0°C 至溶剂的沸点范围内，优选在室温至 80
 20

℃范围内。

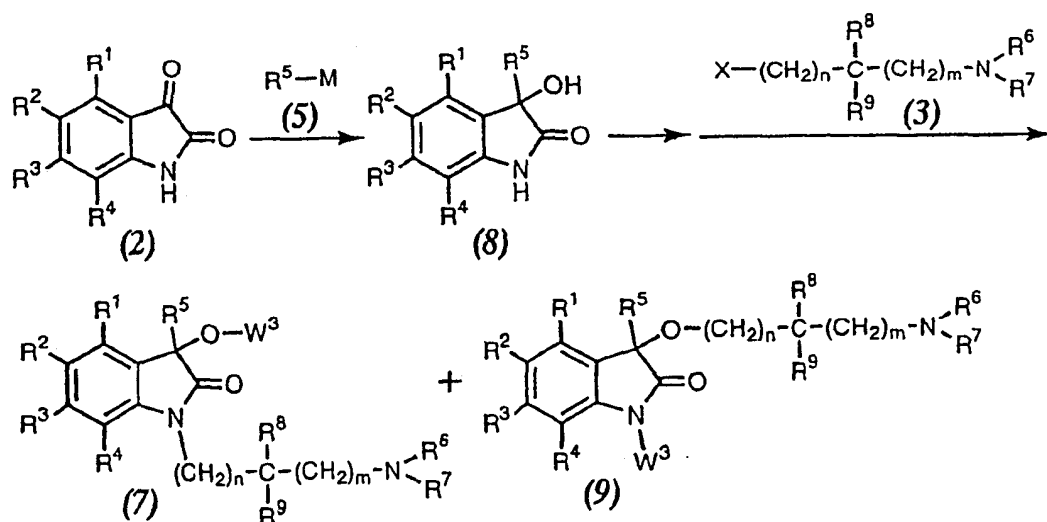
化合物(6)可通过使化合物(4)与化合物(5)反应制备。可根据常用的方法进行化合物(4)与化合物(5)的反应。化合物(5)的量通常是每当量化合物(4)用 1-2 当量的化合物(5)。反应溶剂包括醚类, 如乙醚、THF 等。反应温度可在-78℃至室温的范围内。

如果需要, 可将化合物(6)的羟基转化为氨基。将化合物(6)用亚硫酸氯氯化, 然后叠氮化、还原得到对应的胺。该氯化反应通常可在无溶剂下、在室温至 50℃之间温度下进行。该叠氮化反应如可在室温至 80℃之间温度下, 在惰性溶剂如 THF 和 DMF 中, 在碱如三乙胺存在下, 用碱的叠氮化物如叠氮化钠进行。还原剂包括氯化锡。反应溶剂包括醇类, 如甲醇和乙醇。反应温度可在室温至溶剂沸点范围内。

如果需要, 可将烷基或-Y-CON(R¹⁰)R¹¹(其中 R¹⁰和 R¹¹定义同上)引入到化合物(6)或对应的胺中而制备 2-羟基吲哚衍生物(7)。可根据常用的方法进行引入烷基或-Y-CON(R¹⁰)R¹¹的反应, 如在有碱或无碱存在下, 与卤代烷烃、X¹-Y-CON(R¹⁰)R¹¹, 其中 R¹⁰和 R¹¹定义同上; X¹是氯、溴、碘、甲磺酰基或甲苯磺酰基, 或者 R¹⁰-NCO, 其中 R¹⁰定义同上, 进行反应制备。碱包括碱的氢化物, 如氢化钠、氢化钾等; 碱的氨化物, 如氨化钠、氨化锂等; 有机碱, 如三乙胺、乙基二异丙基胺等。碱的量通常是每当量化合物(6)或对应的胺用 1-10 当量的碱。卤代烷烃、X¹-Y-CON(R¹⁰)R¹¹或 R¹⁰-NCO 的量通常是每当量化合物(6)或对应的胺用 1-10 当量。反应溶剂包括惰性溶剂, 如 THF、DMF 等。反应温度可在 0℃至溶剂的沸点范围内, 优选在室温至 80℃范围内。

25

方法 B

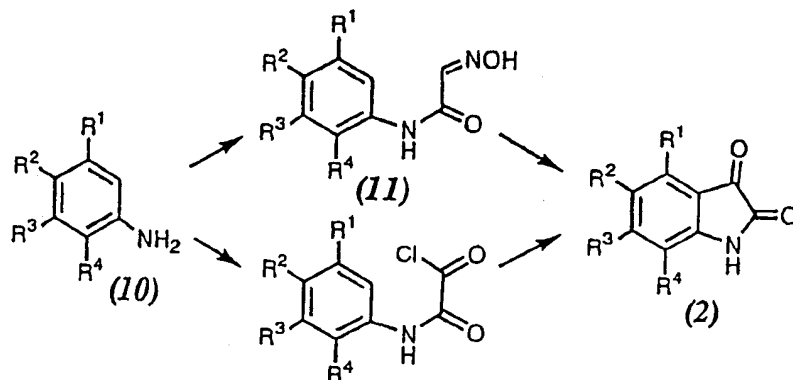


其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、n、m、X、M 和 W³ 定义同上。

- 5 可按化合物(4)与化合物(5)反应相同的方法，使靛红衍生物(2)与化合物(5)反应制备化合物(8)。可按化合物(6)的羟基转化的相同方法，将化合物(8)的羟基转化为氨基。然后，如果需要，可按靛红衍生物(2)与化合物(3)反应相同的方法，使化合物(8)与化合物(3)反应，然后引入烷基或-Y-CON(R¹⁰)R¹¹(其中 R¹⁰ 和 R¹¹ 定义同上)而制备 2-羟基吲哚衍生物(7)和(9)。该反应一般主要制备 2-羟基吲哚衍生物(9)。
- 10

例如, 靛红衍生物(2)制备如下。

靛红衍生物制备法(方法 C)



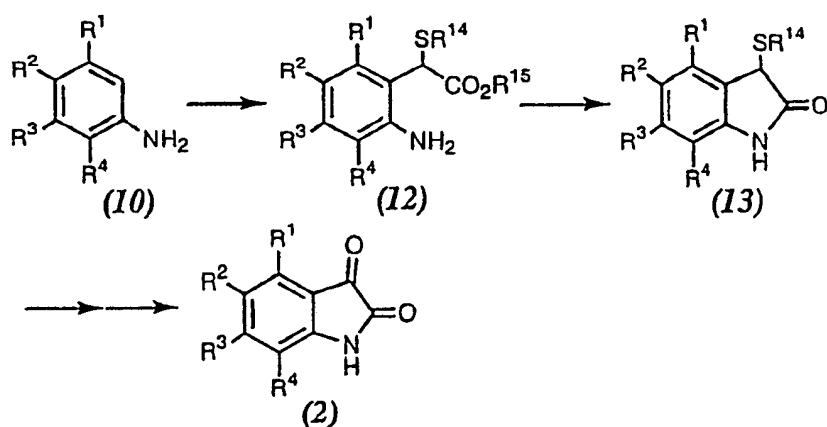
其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 定义同上。

- 5 根据 Sandmeyer 氏方法(Org. Synth., Coll. 1 卷, 321(1941))制备靛红衍生物(2)。通过在回流下, 在水中使苯胺衍生物(10)与水合氯醛和羟胺反应得到化合物(11), 接着将该化合物顺次用酸和水处理制备靛红衍生物(2)。酸包括浓硫酸、多磷酸等。优选将该酸用作溶剂。用酸处理的温度可在 50-100℃ 范围内。水处理可通过将反应混合液
- 10 加入到水中进行。用水处理的温度优选在 0℃ 至室温范围内。由于处理过程放热, 可用冰代替水。

可通过使苯胺衍生物(10)与草酰氯反应, 然后进行分子内 Friedel-Crafts 反应制备靛红衍生物(2)。这两个反应可在同一容器内同时进行。反应溶剂包括卤化溶剂, 如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等。

15 可无需溶剂进行该反应。在 Friedel-Crafts 反应中, 可加入 Lewis 酸。Lewis 酸包括氯化铝等。

靛红衍生物制备法(方法 D)



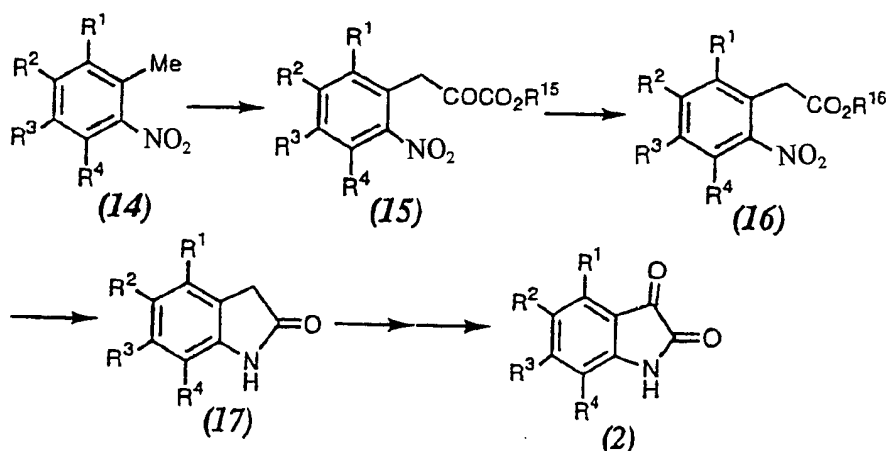
其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 定义同上；R¹⁴ 和 R¹⁵ 独立是烷基。

根据 Gassman 氏方法(J. Am. Chem. Soc., 96, 5508(1974))制备靛红衍生物(2)。通过将苯胺衍生物(10)氯化，接着加入化合物：
 5 R¹⁴SCH₂CO₂R¹⁵，然后加入碱来制备化合物(12)。反应溶剂包括卤化溶剂，如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等。氯化剂包括磺酰氯、叔丁氧基氯等。氯化反应和加入化合物：R¹⁴SCH₂CO₂R¹⁵ 的温度可在-20 至-78 °C 范围内。碱包括有机碱，如三乙胺等。可通过将反应混合液温热
 10 至室温，再将混合液保持在室温下进行碱的加入。

将化合物(12)用酸处理制备化合物(13)。酸包括盐酸、硫酸、甲磺酸等。反应温度可为室温。该反应可在以上反应的相同容器中连续进行。

化合物(2)可通过化合物(13)的氧化制备。氧化剂包括氧化铜(II)
 15 等。反应温度可在室温至溶剂的沸点温度范围内。反应溶剂包括惰性有机溶剂，如丙酮、乙腈等。

靛红衍生物制备法(方法 E)



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 定义同上； R^{15} 和 R^{16} 独立是烷基。

根据 Reiser 反应制备靛红衍生物(2)。例如，在醇性溶剂中，在金属醇盐存在下，硝基甲苯(14)与草酸二烷基酯进行 Reiser 反应得到酮酯(15)(J. Am. Chem. Soc., 78, 221(1956))。草酸二烷基酯、金属醇盐和醇性溶剂的适当的组合是草酸二甲酯-甲醇钠-甲醇、草酸二甲酯-甲醇钾-甲醇和草酸二乙酯-乙醇钠-乙醇。在酸如高氯酸存在下，将酮酯(15)用过氧化氢水溶液处理(J. Org. Chem, 16, 1785(1951))，然后用甲醇-氯化氢或亚硫酸氯甲基化生成酯(16)。将硝基用 Fe-乙酸、三氯化钛或氯化锡(II)水溶液还原形成 2-羟基吲哚(17)(Synthesis, 1993, 51)。通过用三溴吡啶鎓处理，然后用酸如氢溴酸水解，可实现 2-羟基吲哚(17)向靛红(2)的两步转化(Tetrahedron Lett., 39, 7679 (1998))。

在以上反应中，如果需要，可将每个化合物中的官能团保护起来。保护基包括熟知的保护基(有机合成中的保护基团，T. W. Greene, A Wiley-Interscience Publication (1981)等)等。

根据以上方法制备的 2-羟基吲哚衍生物(1)可能是异构体混合物。此时，可在最后步骤或在中间步骤中，通过适当的方法如硅胶色谱法等，分离各自的异构体。

可通过常用的光学拆分方法, 如重结晶其与光学酸(如酒石酸等)的盐, 而获得 2-羟基吲哚衍生物(1)的光学异构体。

2-羟基吲哚衍生物(1)的前药可通过常用方法获得(见 Chemistry and Industry, 1980, 435: Advanced Drug Discovery Reviews 3, 39 (1989))。

2-羟基吲哚衍生物(1)或其前药的药学上可接受的盐可通过在溶剂如水、甲醇、乙醇、丙酮等中, 将 2-羟基吲哚衍生物(1)或其前药与药学上可接受的酸如盐酸、柠檬酸、甲磺酸等混合制备。

2-羟基吲哚衍生物的特别优选实例是:

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯-3-吡啶基)-2-羟基吲哚,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯-3-噻吩基)-2-羟基吲哚,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(5-吲哚基)-2-羟基吲哚,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-[3-(3-甲基-2-氧代-1-咪唑烷基)-1-丙炔基]-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-[4-(3-甲基-2-氧代-1-咪唑烷基)-1-丁炔基]-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-[4-二甲基氨基甲酰基-1-丁炔基]-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-[5-二甲基氨基甲酰基-1-戊炔基]-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-二甲基氨基甲酰基乙炔基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基乙炔基-3-羟基-3-(2-氯-4-溴苯基)-2-羟基吲哚,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(2-氨基甲酰基乙烯基)-3-羟基-3-(2-氯-4-溴苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(2-氨基甲酰基乙基)-3-羟基-3-(2-氯-4-溴苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-氨基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-乙酰氨基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(5-羧基-1-戊炔基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基磺酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-甲基氨基磺酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-二甲基氨基磺酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-氨基磺酰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(1-萘基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-7-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-甲氧基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-氟-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-氟基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-羟基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-5-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-5-氯-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-5-氯-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-(2-吡啶基)乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-(2-吡咯烷基)乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-(N-甲基-2-吡咯烷基)乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-吡啶基甲基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(3-氨基-3-甲基丁基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(3-氨基丁基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(4-二甲氨基-3,3-二甲基丁基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2,3-二氯苯基)-2-羟基吡啶,

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯-4-甲氧基苯基)-2-羟基吲哚,
1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯-4-溴苯基)-2-羟基吲哚, 和
1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2,3,4-三氯苯基)-2-羟基吲哚。

由于 2-羟基吲哚衍生物能刺激垂体中生长激素的释放, 所以本发明的 2-羟基吲哚衍生物具有类似于生长激素的作用和用途。生长激素的作用和用途的实例如下:

- 5 刺激老年人生长激素的释放; 治疗成人生长激素缺乏症; 预防糖皮质激素的分解代谢副作用; 预防和治疗骨质疏松症; 刺激免疫系统; 加速伤口愈合; 加速骨折修复; 治疗发育迟缓; 治疗急性或慢性肾衰竭或功能不全; 治疗生理性矮小身材, 包括生长激素缺乏的儿童以及与慢性疾病有关的矮小身材; 治疗肥胖症和与肥胖症有关的发育迟缓; 治疗与 Prader-Willi 综合征和 Turner 氏综合征有关的发育迟缓; 加速烧伤患者或大手术如胃肠道手术后的复原并降低住院期; 治疗子宫发育迟缓、骨骼发育不良、皮质醇过多症和 Cushing 氏综合征; 诱发搏动的生长激素释放; 代替紧张下患者的生长激素; 治疗骨软骨发育不良、
- 10 Noonan 氏综合征、精神分裂症、抑郁症、Alzheimer 氏病、伤口愈合迟缓以及精神社会剥夺; 治疗肺功能异常和换气机依赖性; 减小大手术后蛋白质分解代谢的反应; 治疗吸收障碍综合征; 降低由于慢性病如癌症或 AIDS 引起的恶病质和蛋白质损失; 加速患者体重的增加和对 TPN(总胃肠外营养)的蛋白质累积;
- 15 治疗血糖胰岛素过多症包括胰岛细胞增殖症; 诱发排卵的辅助治疗以及预防和治疗胃溃疡和十二指肠溃疡; 刺激胸腺发育; 预防与年龄有关的胸腺功能衰退; 辅助治疗慢性血液透析的患
- 20

者；治疗免疫抑制的患者；增强对接种疫苗后的抗体反应；改善年老体弱人的肌肉张力和运动性；保持年老体弱人的皮肤厚度、代谢平衡、肾平衡；刺激年老体弱人的成骨细胞、骨质重建和软骨的生长；治疗神经疾病如外周的和药物诱发的神经病、Guillian-Barre 综合征、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、脑血管意外和脱髓鞘病；刺激伴随动物免疫系统；治疗伴随动物老龄疾病；促进家畜生长；刺激羊的羊毛生长等。

尤其是，2-羟基吡啶衍生物可用于治疗由于生长激素缺乏引起的医学紊乱。

10

本发明的 2-羟基吡啶衍生物不仅可用于人类，还可用于各种非人类的哺乳动物，如小鼠、大鼠、狗、牛、马、山羊、绵羊、兔、猪等。

15

本发明的 2-羟基吡啶衍生物可通过口服或非肠道(肌肉、静脉内、皮下、经皮、鼻腔内、通过栓剂、滴眼剂、注射入脑)给药。药物剂型包括一般接受的形式，如粉末剂、颗粒剂、细颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂、糖浆剂、混悬剂、注射剂如溶液剂、乳剂、通过直肠给药的栓剂、皮肤制剂(软膏剂、霜剂、洗剂)等。

20

可根据一般的方法，用常用的载体或稀释剂制备这些组合物。固体组合物如片剂可通过将活性化合物与药学上可接受的常用载体或赋形剂如乳糖、蔗糖、玉米淀粉等；粘合剂如羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素等；崩解剂如羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠等；润滑剂如硬脂酸、硬脂酸镁等；或防腐剂等混合制备。对于非肠道给药如溶液剂和混悬剂，可将活性化合物溶于或混悬于生理上可接受的载体或稀释剂如水、生理盐水、油、葡萄糖溶液等中，如果需要，还可含有辅助剂如 pH 调节剂、缓冲液、稳定剂、助溶剂、乳化剂、影响渗透压的盐类等。

25

2-羟基吡啶衍生物或其前药或者其药学上可接受的盐的给药剂

量 and 次数一般根据所治疗的个体、给药的途径、病情的严重程度、体重等变化。2-羟基吡啶衍生物、其前药以及其药学上可接受的盐的通常给药剂量为成人(体重: 60 kg)每日约 1 mg – 1 g, 优选约 1 mg – 200 mg, 更优选约 5 mg – 50 mg, 分一次或数次给药。还可 2 日至 1 周给药一次。治疗剂量未发现毒副作用。

实施例

通过参考以下参考实施例和实施例, 详细说明本发明, 但这些内容并不限定本发明范围。

参考实施例 1

4,6-二氯靛红

在快速搅拌下, 向三氯乙醛单水合物(13.25 g, 1.3 eq)的 H₂O (150 mL)溶液中顺次加入硫酸钠(17.55 g, 4.0 eq)、3,5-二氯苯胺(10.0 g, 61.5 mmol)的 H₂O (50 mL)和 37% HCl (6.1 mL)热溶液(约 80℃)以及盐酸羟胺(16.3 g, 3.8 eq)的 H₂O (75 mL)溶液。加入完毕后, 立即将该反应混合液加热回流 2 分钟, 然后冷却至室温。过滤得到的亮棕色沉淀, 用 H₂O (200 mL)洗涤, 然后干燥得到粗品脞基 N-乙酰苯胺(20.13 g)。

以保持反应温度在 50-70℃ 的速度, 将以上产物(20.13 g)分次加入到快速搅拌的浓硫酸(72 mL)中。在 80℃ 下, 将得到的溶液搅拌 10 分钟, 然后冷却至室温。将冷却的混合液小心倒入冰(约 300 g)中。将该冰混合液放置 1 小时。过滤形成的橙色沉淀, 用 H₂O (300 mL)洗涤, 然后干燥得到 4,6-二氯靛红。

¹H NMR (DMSO-d₆, 270MHz): δ 11.34 (brs, 1H), 7.25 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J=1.6 Hz, 1H)。

参考实施例 2

4-溴靛红和 6-溴靛红混合物

根据参考实施例 1 中说明的相同方法, 用 3-溴苯胺代替 3,5-二

氯苯胺, 制备该混合物(2.5:1)。

4-溴靛红:

^1H NMR (CDCl_3 , 270MHz): δ 11.17 (brs, 1H), 7.46 (dd, $J=8.0$, 8.0Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=0.7$, 8.0Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=0.7$, 8.0Hz, 1H).

5 6-溴靛红:

^1H NMR (CDCl_3 , 270MHz): δ 11.10 (brs, 1H), 7.47 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.26 (dd, $J=1.7$ 和 7.9Hz , 1H), 7.08 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H).

参考实施例 3

10 7-溴靛红

根据参考实施例 1 中说明的相同方法, 用 2-溴苯胺代替 3,5-二氯苯胺, 制备该化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 270MHz): δ 7.94 (brs, 1H), 7.71 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=7.9$ 和 7.9Hz , 1H).

15

参考实施例 4

4,6-二甲基靛红

根据参考实施例 1 中说明的相同方法, 用 3,5-二甲基苯胺代替 3,5-二氯苯胺, 制备该化合物。

20 ^1H NMR (CDCl_3 , 270MHz): δ 7.72 (brs, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

参考实施例 5

4-碘-6-氯靛红和 4-氯-6-碘靛红混合物

25 根据参考实施例 1 中说明的相同方法, 用 3-氯-5-碘苯胺(J. Med. Chem., 1991, 34, 1243)代替 3,5-二氯苯胺, 制备该混合物(2.4:1)。

4-碘-6-氯靛红

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270MHz): δ 11.17 (brs, 1H), 7.57 (brm, 1H), 6.94 (brm, 1H).

4-氯-6-碘靛红

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270MHz): δ 11.25 (brs, 1H), 7.53 (brm, 1H), 7.20 (brm, 1H).

5 参考实施例 6

4-三氟甲基靛红

在-78℃下, 向 3-三氟甲基苯胺(3.29 g, 10 mmol)的二氯甲烷(100 mL)溶液中加入硫酰氯(1.2eq)。将反应溶液搅拌 30 分钟。然后向混合液中加入甲基硫代乙酸乙酯(1.2eq), 在-78℃下再继续搅拌 2 小时。
10 再加入三乙胺(7 mL)。然后将该混合液温热至室温。向混合液中加入过量的 1N HCl, 将混合液搅拌过夜。分离有机层, 经 MgSO_4 干燥, 浓缩。经硅胶层析(3:1 己烷/乙酸乙酯)纯化得到 3-甲硫基-4-三氟甲基-2-羟基吲哚。

^1H NMR (CDCl_3 , 270MHz): δ 8.35 (brs, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (d, 1H),
15 7.14 (s, 1H), 4.32 (1H, s), 2.07 (s, 3H)。

向 3-甲硫基-4-三氟甲基-2-羟基吲哚(1 mmol)的丙酮(6 mL)溶液中加入氯化铜(II)(1.5eq)和氧化铜(II)(1.5eq)。室温下, 将该混合液搅拌 3 小时。向得到的混合液中加入 1N HCl, 然后加入乙酸乙酯。分离乙酸乙酯层, 再用 1N 盐酸和盐水洗涤, 然后经无水 MgSO_4 干燥。
20 过滤后, 蒸发溶剂得到定量的 4-三氟甲基靛红。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270MHz): δ 8.61 (brs, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.17 (d, 1H)。

参考实施例 7

5-溴-4-氯靛红和 5-溴-6-氯靛红混合物

25 根据参考实施例 1 中说明的相同方法, 用 3-氯苯胺代替 3,5-二氯苯胺, 制备该 4-氯靛红和 6-氯靛红混合物(1:1)。

4-氯靛红:

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.2 (1H, s), 7.55 (1H, J=8 Hz, t), 7.06 (1H, J=0.5,

8.0 Hz, dd), 6.85 (1H, J=0.5, 8.0 Hz, dd).

6-氯靛红:

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.2 (1H, s), 7.53 (1H, J=8.0 Hz, d), 7.11 (1H, J=2.0, 8.0 Hz, dd), 6.94 (1H, J=2.0 Hz, d).

5 将该 4-氯靛红和 6-氯靛红混合物(1:1, 1.03 g, 5.67 mmol)和 N-溴代琥珀酰亚胺(1.23 g, 6.91 mmol)溶于 DMF (10 mL)中, 在 60℃下, 将该混合液搅拌 3 小时, 然后冷却至室温。向反应混合液中加入饱和的 NaHCO_3 水溶液, 混合液用甲苯和乙酸乙酯(1:1)的混合物提取。将有机层用盐水洗涤, 经无水 MgSO_4 干燥得到标题混合物(1:1)。

10 5-溴-4-氯靛红:

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz): δ 11.3 (1H, s), 7.90 (1H, J=8.5 Hz, d), 6.82 (1H, J=8.5 Hz, d).

5-溴-6-氯靛红:

15 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz): δ 11.3 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.13 (1H, s).

参考实施例 8

1-(2-二乙氨基乙基)-4,6-二氯靛红

20 搅拌下, 向参考实施例 1 化合物(1.00 g, 4.63 mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入 60% NaH (1.67 g, 10.2 mmol), 然后加入 2-二乙氨基乙基氯盐酸盐(876.4 mg, 5.09 mmol)。在 60℃下, 将该混合液搅拌 9 小时, 然后冷却至室温。加入水, 将混合液用甲苯和乙酸乙酯混合物(1:1)提取。有机相用盐水洗涤, 然后经 MgSO_4 干燥。浓缩后, 经硅胶层析(乙酸乙酯)纯化得到标题化合物。

25 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.05 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J=1.5 Hz, 1H), 3.77 (t, J=6 Hz, 2H), 2.68 (t, J=6 Hz, 2H), 2.54 (q, J=7 Hz, 4H), 0.97 (t, J=7 Hz, 6H).

参考实施例 9

1-(2-二异丙基氨基乙基)-4,6-二氯靛红

按参考实施例 8 所述相同的方法, 但用 2-二异丙基氨基乙基氯盐酸盐代替 2-二乙氨基乙基氯盐酸盐, 制备该化合物。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.04 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.69 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.03 (七重峰, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 0.96 (d, $J=6.3$ Hz, 12H)。

参考实施例 10

10 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红和 1-(2-二乙氨基乙基)-6-溴靛红

按参考实施例 8 相同的方法, 但用参考实施例 2 的混合物(2.5:1)代替参考实施例 1 化合物, 制备这些化合物。经硅胶层析(己烷:乙酸乙酯, 1:1 至 0:1 梯度洗脱)分离 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红和 1-(2-二乙氨基乙基)-6-溴靛红。

15 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红:

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.44 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=1.5, 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.55(q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.97(t, $J=7.1$ Hz, 6H)。

1-(2-二乙氨基乙基)-6-溴靛红:

- 20 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.39(dd, $J=7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.1$ Hz, 6H)。

参考实施例 11

1-(2-二甲氨基乙基)-4-溴靛红

- 25 按参考实施例 8 相同的方法, 但用 2-二甲氨基乙基氯盐酸盐代替 2-二乙氨基乙基氯盐酸盐, 并用参考实施例 2 的混合物(2.5:1)代替参考实施例 1 化合物, 制备此化合物。经硅胶层析(己烷:乙酸乙酯, 1:1 至 0.1:1 梯度洗脱)纯化。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.40 (dd, $J=7.9$, 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.57 (t, 2H, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.29 (s, 6H).

5 参考实施例 12

1-(3-二甲氨基丙基)-4-溴靛红

按参考实施例 8 相同的方法, 但用 3-二甲氨基丙基氯盐酸盐代替 2-二乙氨基乙基氯盐酸盐, 并用参考实施例 2 的混合物(2.5:1)代替参考实施例 1 化合物, 制备此化合物。经硅胶层析(己烷:乙酸乙酯, 10 1:1 至 0.1:1 梯度洗脱)纯化。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.39 (dd, $J=7.8$, 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.18 (s, 6H) 1.84 (dt, $J=6.8$, 6.8 Hz, 2H).

15 参考实施例 13

1-(2-二乙氨基乙基)-7-溴靛红

按参考实施例 8 相同的方法, 但用参考实施例 3 化合物代替参考实施例 1 化合物, 制备该化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.70 (dd, $J=1.3$, 8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=1.3$, 7.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=7.3$, 8.2 Hz, 1H), 4.27 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 20 2.69 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.51 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.89 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

参考实施例 14

1-(2-二乙氨基乙基)-5-溴靛红

25 按参考实施例 8 相同的方法, 但用 5-溴靛红代替参考实施例 1 化合物, 制备该化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.69 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=9$, 2 Hz, 1H), 6.88 (d, $J=9$ Hz, 1H), 3.78 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

参考实施例 15

1-(2-二乙氨基乙基)-5-靛红

按参考实施例 8 相同的方法, 但用 5-靛红代替参考实施例 1 化合物, 制备该化合物。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.55 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=9$, 2 Hz, 1H), 6.92 (d, $J=9$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7$ Hz, 6H).

参考实施例 16

10 1-(3-二乙氨基丙基)-5-靛红

按参考实施例 8 相同的方法, 但用 3-二乙氨基丙基氯盐酸盐代替 2-二乙氨基乙基氯盐酸盐, 并用 5-靛红代替参考实施例 1 化合物, 制备该化合物。

15 参考实施例 17

1-(2-二乙氨基乙基)-4,6-二甲基靛红

按参考实施例 8 相同的方法, 但用参考实施例 4 化合物代替参考实施例 1 化合物, 制备该化合物。

- 20 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 6.67 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.76 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.58 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.00 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

参考实施例 18

25 1-(2-二乙氨基乙基)-4-碘-6-靛红和 1-(2-二乙氨基乙基)-6-碘-4-靛红混合物

按参考实施例 8 相同的方法, 但用参考实施例 5 的混合物代替参考实施例 1 化合物, 制备该混合物(3:1)。

1-(2-二乙氨基乙基)-4-碘-6-靛红:

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz): δ 7.53 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=1.5$

Hz, 1H), 3.77 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.55 (q, J=7.1 Hz, 4H), 0.97 (t, J=7.1 Hz, 6H).

1-(2-二乙氨基乙基)-6-碘-4-靛红:

¹H NMR (DMSO-d₆, 270 MHz): δ 7.46 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.77 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.55 (q, J=7.1 Hz, 4H), 0.97 (t, J=7.1 Hz, 6H).

参考实施例 19

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基靛红

10 按参考实施例 8 相同的方法, 但用参考实施例 6 化合物代替参考实施例 1 化合物, 制备该化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 7.73 (t, J=9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 3.87 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.85 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.60 (q, J=6.3 Hz, 4H), 1.03 (t, J=6.3 Hz, 6H).

15

参考实施例 20

1-(2-二乙氨基乙基)-5-溴-4-靛红和 1-(2-二乙氨基乙基)-5-溴-4-靛红混合物

20 按参考实施例 8 相同的方法, 但用参考实施例 7 的混合物代替参考实施例 1 化合物, 制备该混合物(1.8:1)。

1-(2-二乙氨基乙基)-5-溴-4-靛红:

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 7.79 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.79 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.68 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.56 (q, J=7 Hz, 4H), 0.96 (t, J=7 Hz, 6H).

25 1-(2-二乙氨基乙基)-5-溴-4-靛红:

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 7.79 (1H, s), 7.15 (1H, s), 3.77 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.69 (t, J=6.5 Hz, 2H), 2.55 (q, J=7 Hz, 4H), 0.96 (t, J=7 Hz, 6H).

参考实施例 21

1-(2-二乙氨基乙基)-4-氯-6-(3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-1-丙炔基)靛红和 1-(2-二乙氨基乙基)-6-氯-4-(3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-1-丙炔基)靛红混合物

- 5 向参考实施例 18 混合物(3:1, 392.0 mg, 0.96 mmol)和双(三苯膦)氯化钯(II)(33.7 mg, 20 mol%)的三乙胺(4.0 mL)溶液中加入叔丁基二甲基甲硅烷基(2-丙炔基氧基)硅烷(244.8 mg, 1.5 eq)和碘化铜(I)(8.3 mg, 22 mol%)。在 60℃ 下, 将该混合液搅拌 1.5 小时。冷却后, 加入水, 将混合液用乙酸乙酯提取。有机相经无水 MgSO_4 干燥, 浓缩。
- 10 经硅胶层析(己烷:乙酸乙酯, 1:1 至 1:1.5 梯度洗脱)纯化得到所要求的混合物(2:1)。

1-(2-二乙氨基乙基)-4-氯-6-(3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-1-丙炔基)靛红:

- 15 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.08 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.76 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 0.93 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)。

1-(2-二乙氨基乙基)-6-氯-4-(3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-1-丙炔基)靛红:

- 20 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.06 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.78 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7.1$ Hz, 4H), 0.97(t, $J=7.1\text{Hz}$, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.17 (s, 6H)。

参考实施例 22

1-(2-二乙氨基乙基)-4-氯-6-(4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-1-丁炔基)靛红和 1-(2-二乙氨基乙基)-6-氯-4-(4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-1-丁炔基)靛红混合物

按参考实施例 21 相同的方法, 用叔丁基二甲基甲硅烷基(3-丁炔基氧基)硅烷代替叔丁基二甲基甲硅烷基(2-丙炔基氧基)硅烷, 制备该混合物(3.7:1)。

1-(2-二乙氨基乙基)-4-氯-6-(4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-1-丁炔基)
靛红:

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 7.03 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J=1.7 Hz, 1H), 3.88 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.75 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.74 (t, J=7.0 Hz, 2H),
5 2.67 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.54 (q, J=7.1 Hz, 4H), 0.97 (t, J=7.1 Hz, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

1-(2-二乙氨基乙基)-6-氯-4-(4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-1-丁炔基)
靛红:

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 7.03 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.88 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.74 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.6 Hz, 2H),
10 2.54 (q, J=7.1 Hz, 4H), 0.97 (t, J=7.1 Hz, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

参考实施例 23

4,6-二氯-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

15 在-78℃下, 向 2-溴代萘(2.952 g)的无水 THF (25 mL)溶液中分次加入正丁基锂的正己烷溶液(1.55 N, 10.12 mL)。将反应溶液搅拌 30 分钟。然后用 50 分钟, 向混合液中分次加入 4,6-二氯靛红(1.54 g)的无水 THF (25 mL)溶液。将该反应混合液搅拌 2 小时。然后将混合液温热至室温。向混合液中加入 1N HCl, 用乙酸乙酯提取。分离有机
20 层, 用 1N HCl 和盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 浓缩。经硅胶层析(己烷:乙酸乙酯, 2:1 至 1:1 梯度洗脱)纯化得到标题化合物(0.652 g, 收率 27%)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 6.93 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.12 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.23 (1H, m), 7.49 (2H, m), 7.80-7.94 (4H, m),
25 10.80 (1H, brs)。

参考实施例 24

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘靛红

按参考实施例 8 相同的方法, 用 4-三氟甲基-6-碘靛红和 6-三氟

甲基-4-碘靛红的混合物代替参考实施例 18 化合物, 制备该化合物。
经硅胶层析纯化。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.80 (t, 2H, $J=6.1$ Hz),
2.69 (t, 2H, $J=6.1$ Hz), 2.55 (q, 4H, $J=7.1$ Hz), 0.97 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

5

实施例 1

4,6-二氯-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

室温下, 向参考实施例 8 化合物(102.6 mg, 0.317 mmol)的无水
THF (0.6 mL)溶液中分次加入用 2-溴萘(98.5 mg, 1.5 eq)和镁(11.4 mg,
10 1.5 eq)制备的格氏试剂。将反应混合液搅拌过夜。加入甲醇终止反应,
浓缩。然后加入饱和 NaHCO_3 水溶液, 将混合液用乙酸乙酯提取。
有机相经无水 MgSO_4 干燥, 浓缩。经硅胶层析(1%甲醇的氯仿液)纯
化得到标题化合物 33.3 mg。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.98 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H),
15 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.36 (dd, $J=8, 2$ Hz, 1H), 7.04
(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.87 (dt, $J=13, 6.5$ Hz, 1H),
3.69 (dt, $J=13, 6.5$ Hz, 1H), 2.70 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7$ Hz, 4H),
0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H)。

20 实施例 2

4,6-二氯-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(3-氟苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-溴-3-氟苯代替 2-溴萘, 制
备该化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.24-7.32 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.03
25 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 6.92 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.88 (dt,
 $J=14, 7$ Hz, 1H), 3.65 (dt, $J=14, 7$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J=7$ Hz, 1H), 2.68 (t,
 $J=7$ Hz, 1H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.95 (t, $J=7$ Hz, 6H)。

实施例 3

4,6-二氯-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(4-氟苯基)-2-羟基吡啶

按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-溴-4-氟苯代替 2-溴苯, 制备该化合物。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.35-7.42 (m, 2H), 7.03 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.97-7.07 (m, 2H), 6.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.66-3.88 (m, 2H), 2.70 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.57 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

实施例 4

10 4,6-二氯-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(4-甲氧基苯基)-2-羟基吡啶

按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-溴-4-甲氧基苯甲醚代替 2-溴苯, 制备该化合物。

- 15 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.21 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=9$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.82 (dt, $J=14$, 6.5 Hz, 1H), 3.67 (dt, $J=14$, 6.5 Hz, 1H), 2.68 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

实施例 5

4,6-二氯-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(3,4-二氟苯基)-2-羟基吡啶

- 20 按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-溴-3,4-二氟苯代替 2-溴苯, 制备该化合物。

- 25 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.29-7.37 (m, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 7.03 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.89 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 3.65 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 2.65-2.72 (m, 2H), 2.55 (q, $J=7$ Hz, 4H), 0.94 (t, $J=7$ Hz, 6H).

实施例 6

4,6-二氯-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氟苯基)-2-羟基吡啶

按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-溴-2-氟苯代替 2-溴苯, 制

备该化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.97 (ddd, $J=1.9, 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.21-7.36 (m, 3H), 6.96 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.89-6.97 (m, 1H), 3.75-3.90 (m, 3H), 2.51-2.82 (m, 6H), 1.03 (t, $J=7.3$ Hz, 6H).

5

实施例 7

4,6-二氯-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-溴-2-氯苯代替 2-溴苯, 制备该化合物。

10 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 8.16 (dd, $J=1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J=1.5, 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H), 6.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.90-4.01 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 2.52-2.85 (m, 6H), 1.03 (t, $J=7.3$ Hz, 6H).

15 实施例 8

4,6-二氯-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-三氟甲基苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-溴-2-三氟苯代替 2-溴苯, 制备该化合物。

20 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 8.42 (br, 1H), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.48 (dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.91-4.02 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 1H), 2.75-2.86 (m, 2H), 2.49-2.71 (m, 4H), 1.01 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

实施例 9

25 4,6-二氯-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(3,4-二氯苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-溴-3,4-二氯苯代替 2-溴苯, 制备该化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.53 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=2.1, 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=1.7$

Hz, 1H), 3.81-3.91 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 2.70 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.56 (q, J=7.1 Hz, 4H), 0.94 (t, J=7.1 Hz, 6H).

实施例 10

5 4,6-二氯-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-二甲氨基磺酰基苯基)-2-羟基吡啶

在 0℃ 下, 向参考实施例 8 化合物(45.4 mg, 0.14 mmol)的无水 THF (0.6 mL)溶液中滴加有机锂试剂, 该试剂通过在 0℃ 下用 N,N-二甲基苯磺酰胺(40.0 mg, 0.22 mmol)的无水 THF (1.0 mL)溶液和正丁基锂
10 (0.135 mL, 1.6M 的己烷溶液)制备。将混合液搅拌过夜。加入甲醇终止反应, 浓缩。然后加入饱和 NaHCO₃ 水溶液, 将混合液用乙酸乙酯提取。有机相经无水 MgSO₄ 干燥, 浓缩。经硅胶层析(1%甲醇的氯仿液)纯化得到标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 8.61 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.51 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.52-3.57 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.53-2.72 (m, 4H), 1.01 (t, J=7.1 Hz, 6H).
15

实施例 11

20 4,6-二氯-1-(2-二异丙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 9 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 制备该标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 7.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 3H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.35 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J=1.7 Hz, 1H),
25 6.95 (d, J=1.7 Hz, 1H), 3.56-3.77 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 2H), 2.70 (t, J=6.8 Hz, 2H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 6H), 0.97 (d, J=6.6 Hz, 6H).

实施例 12

4,6-二氯-1-(2-二异丙基氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 9 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-2-氯苯代替 2-溴苯, 制备该标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 8.12 (dd, $J=1.3$, 7.9 Hz, 1H), 7.24-7.43 (m, 3H), 6.94 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.57-3.81 (m, 2H), 3.02-3.11 (m, 2H), 2.63-2.82 (m, 2H), 1.05 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.04 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

实施例 13

4,6-二氯-1-(2-二异丙基氨基乙基)-3-羟基-3-(2-三氟甲基苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 9 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-2-三氟甲基苯代替 2-溴苯, 制备该标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 8.31 (br, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.49 (dd, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 3.54-3.76 (m, 2H), 3.01-3.13 (m, 2H), 2.69 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.04 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.03 (d, $J=6.6$ Hz, 6H).

实施例 14

4,6-二氯-1-(2-二异丙基氨基乙基)-3-羟基-3-(2-二甲氨基磺酰基苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 10 中说明的相同方法, 用参考实施例 9 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 制备该标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 8.54 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.81-3.83 (m, 1H), 3.53-3.55 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 1.02-1.06 (m,

12H).

实施例 15

4,6-二氯-1-(2-二异丙氨基乙基)-3-羟基-3-(3,4-二氯苯基)-2-羟基吲哚

5 按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 9 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-3,4-二氯苯代替 2-溴萘, 制备该标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 7.47 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.1, 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J=1.7 Hz, 1H), 3.53-3.76 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 2H), 2.68 (t, J=6.6 Hz, 2H), 0.97 (d, J=6.6 Hz, 6H), 0.96 (d, J=6.6Hz, 6H).

实施例 16

5-氯-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

15 按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 16 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 制备该标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 7.96 (s, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.29 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8 Hz, 1H), 3.96 (dt, J=14, 7 Hz, 1H), 3.74 (dt, J=14, 7 Hz, 1H), 2.75 (t, J=7 Hz, 2H), 2.61 (q, J=7 Hz, 2H), 2.60 (q, J=7 Hz, 2H), 0.99 (t, J=7 Hz, 6H).

实施例 17

5-氯-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-甲氧基苯基)-2-羟基吲哚

25 按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 15 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-2-甲氧基苯代替 2-溴萘, 制备该标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 7.69 (dd, J=7.5, 2 Hz, 1H), 7.31 (td, J=8, 2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 7.08 (d, J=2 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J=8, 7.5, 2 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 3.83 (t, J=7

Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.75 (t, J=7 Hz, 2H), 2.64 (q, J=7 Hz, 4H), 1.06 (t, J=7 Hz, 6H).

实施例 18

5 5-氯-1-(3-二乙氨基丙基)-3-羟基-3-(2-氟苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 16 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-2-氟苯代替 2-溴苯, 制备该标题化合物。

10 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.91 (td, J=7.5, 2 Hz, 1H), 7.18-7.36 (m, 3H), 7.08 (d, J=2 Hz, 1H), 6.93 (td, J=8, 2 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.68-3.95 (m, 2H), 2.53-2.70 (m, 6H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.08 (t, J=7 Hz, 6H).

实施例 19

15 5-氯-1-(3-二乙氨基丙基)-3-羟基-3-(2-甲氧基苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 16 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-2-甲氧基苯代替 2-溴苯, 制备该标题化合物。

20 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.72 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 7.31 (td, J=8, 2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 7.05 (td, J=8, 2 Hz, 1H), 7.05 (d, J=2 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8 Hz, 1H), 3.77 (t, J=7 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.54-2.62 (m, 6H), 1.85-1.96 (m, 2H), 1.04 (t, J=7 Hz, 6H).

实施例 20

25 5-氯-1-(3-二乙氨基丙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 16 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 制备该标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.90 (d, J=2 Hz, 1H), 7.76-7.82 (m, 1H), 7.77 (d, J=9 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.33 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 7.30 (d,

J=2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8 Hz, 1H), 3.72-3.79 (m, 2H), 2.47-2.58 (m, 6H), 1.83-1.94 (m, 2H), 0.99 (t, J=7 Hz, 6H).

实施例 21

5 4-溴-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氟苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红 (参考实施例 10) 代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-2-氟苯代替 2-溴苯, 制备该标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 8.00 (ddd, J=2.1, 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.05-7.47 (m, 4H), 6.88-6.95 (m, 2H), 3.83 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.53-2.82 (m, 6H), 1.03 (t, J=7.1 Hz, 6H).

实施例 22

15 4-溴-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-甲氧基苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红 (参考实施例 10) 代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-2-甲氧基苯代替 2-溴苯, 制备该标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 7.72 (brd, 1H), 7.31 (ddd, J=1.8, 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.01-7.20 (m, 3H), 6.86 (dd, J=1.3, 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.79-3.86 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.63 (q, J=6.9 Hz, 4H), 1.06 (t, J=6.9 Hz, 6H).

实施例 23

25 4-溴-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红 (参考实施例 10) 代替参考实施例 8 的化合物, 制备该标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 8.00 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.75-7.85 (m, 3H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.34 (dd, J=2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 6.97 (dd, J=1.0, 7.6 Hz, 1H), 3.61-3.93 (m, 2H), 2.72 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.57 (q,

J=7.1 Hz, 4H), 0.97 (t, J=7.1 Hz, 6H).

实施例 24

4-溴-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(4-联苯基)-2-羟基吲哚

5 按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红 (参考实施例 10) 代替参考实施例 8 的化合物, 并用 4-溴联苯代替 2-溴苯, 制备该标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 7.54-7.58 (m, 4H), 7.20-7.47 (m, 8H), 6.97 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 2.64-2.85 (m, 6H), 1.03 (t, J=7.1 Hz, 10 6H).

实施例 25

6-溴-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氟苯基)-2-羟基吲哚

15 按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-6-溴靛红 (参考实施例 10) 代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-2-氟苯代替 2-溴苯, 制备该标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 7.86 (ddd, J=1.9, 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.90-7.48 (m, 6H), 3.83 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.55-2.82 (m, 6H), 1.05 (t, J=7.1 Hz, 20 6H).

实施例 26

7-溴-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氟苯基)-2-羟基吲哚

25 按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 13 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-2-氟苯代替 2-溴苯, 制备该标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 7.91 (ddd, J=1.9, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.78-7.57 (m, 6H), 4.20-4.48 (m, 2H), 2.37-2.75 (m, 6H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 6H).

实施例 27

7-溴-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 13 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 制备该标题化合物。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.97 (s, 1H), 7.75-7.83 (m, 3H), 7.41- 7.49 (m, 4H), 7.20 (dd, $J=1.3$, 7.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=7.8$, 7.8 Hz, 1H), 4.31 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.69-2.84 (m, 2H), 2.53-2.66 (m, 4H), 0.96 (t, $J=7.3$ Hz, 6H).

10 实施例 28

7-溴-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(4-联苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 13 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 并用 4-溴联苯代替 2-溴萘, 制备该标题化合物。

- 15 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.33-7.56 (m, 10H), 7.24 (dd, $J=7.5$, 1 Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=8$, 7.5 Hz, 1H), 4.29 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.70-2.87 (m, 2H), 2.56-2.75 (m, 4H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 6H).

实施例 29

20 5-溴-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氟苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 14 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-2-氟苯代替 2-溴萘, 制备该标题化合物。

- 25 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.86 (td, $J=8$, 2Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.43 (dd, $J=8$, 2Hz, 1H), 7.23 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.94 (ddd, $J=12$, 8, 1 Hz, 1H), 6.84 (dd, $J=8$, 3Hz, 1H), 3.73-3.93 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 2H), 2.62 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.61 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1.03 (t, $J=7$ Hz, 6H).

实施例 30

5-溴-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 14 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 制备该标题化合物。

5 ^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.95 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.75 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.41 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 3.94 (dt, $J=14$, 7 Hz, 1H), 3.71 (dt, $J=14$, 7Hz, 1H), 2.73 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 2.71 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 2.59 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.58 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 0.98 (t, $J=7\text{ Hz}$, 6H).

10

实施例 31

5-溴-4-氯-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 20 的混合物代替参考实施例 8 的化合物, 制备该标题化合物, 经硅胶层析(0.5%甲醇的氯仿溶液)分离。

15

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 8.00 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.34 (dd, $J=8.5$, 2Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.88 (dt, $J=14$, 6.5Hz, 1H), 3.73 (dt, $J=14$, 6.5Hz, 1H), 2.72 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.57 (q, $J=7\text{Hz}$, 4H), 0.96 (t, $J=7\text{ Hz}$, 6H).

20

实施例 32

5-溴-6-氯-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 20 的混合物代替参考实施例 8 的化合物, 制备该标题化合物, 经硅胶层析(0.5%甲醇的氯仿溶液)分离。

25

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.93 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.76 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (dd, $J=8.5$, 2Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.93 (dt, $J=14$, 6.5Hz, 1H), 3.70 (dt, $J=14$, 6.5Hz, 1H),

2.73 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.60 (q, J=7Hz, 4H), 0.98 (t, J=7 Hz, 6H).

实施例 33

4-溴-1-(2-二甲氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

- 5 按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 11 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 制备该标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 8.01 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.74-7.84 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.33 (dd, J=2.0, 8.6Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 2H), 6.96 (dd, J=1.3, 7.3Hz, 1H), 3.84 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.70 (dt, J=12.5, 6.7Hz, 1H), 2.52 (dt, J=12.5, 6.7Hz, 1H), 2.26 (s, 6H).

实施例 34

4-溴-1-(2-二甲氨基乙基)-3-羟基-3-(3,4-二氟苯基)-2-羟基吲哚

- 15 按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 11 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-3,4-二氟苯代替 2-溴萘, 制备该标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 7.18-7.35 (m, 3H), 7.07-7.15 (m, 2H), 6.90 (dd, J=1.5, 7.1 Hz, 1H), 3.73-3.90 (m, 2H), 2.69 (dt, J=12.7, 6.4 Hz, 1H), 2.51 (dt, J=12.7, 6.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H).

实施例 35

4-溴-1-(3-二甲氨基丙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

- 按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 12 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 制备该标题化合物。

25 ¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 8.00 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.75-7.85 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 3H), 6.99 (dd, J=1.3, 7.3 Hz, 1H), 3.76 (t, J=6.9Hz, 2H), 2.25-2.49 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.82-1.93 (m, 2H).

实施例 36

4-溴-1-(3-二甲氨基丙基)-3-羟基-3-(3,4-二氟苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 12 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-3,4-二氟苯代替 2-溴苯, 制备该标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.19-7.30 (m, 3H), 6.95-7.15 (m, 3H), 3.66-3.78 (m, 2H), 2.22-2.44 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.79-1.87 (m, 2H).

实施例 37

4-溴-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(3-氟苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红 (参考实施例 10) 代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-3-氟苯代替 2-溴苯, 制备该标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.14-7.33 (m, 5H), 7.00 (dddd, $J=1.5, 1.5, 8.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=1.3, 7.3$ Hz, 1H), 3.87 (dt, $J=13.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.71 (dt, $J=13.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.70 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.55 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 0.95 (t, $J=7.2$ Hz, 6H).

实施例 38

4-溴-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(4-氟苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红 (参考实施例 10) 代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-4-氟苯代替 2-溴苯, 制备该标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.34-7.42 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 2H), 6.90-7.07 (m, 3H), 3.83 (m, 2H), 2.57-2.73 (m, 6H), 0.88-1.09 (m, 6H).

实施例 39

4-溴-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(4-甲氧基苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红

(参考实施例 10)代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-4-甲氧基苯代替 2-溴萘, 制备该标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.18-7.33 (m, 4H), 6.84-6.93 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.66-3.85 (m, 2H), 2.68 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 6H).

实施例 40

4-溴-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(3,4-二氟苯基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴蒽红(参考实施例 10)代替参考实施例 8 的化合物, 并用 1-溴-3,4-二氟苯代替 2-溴萘, 制备该标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 7.18-7.33 (m, 4H), 6.84-6.93 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.66-3.85 (m, 2H), 2.68 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 6H).

实施例 41

4,6-二氯-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(1-萘基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用 1-溴萘代替 2-溴萘, 制备该标题化合物。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz: 盐酸盐): δ 10.53 (brs, 1H), 8.2 (br, 1H), 7.93-7.96 (m, 2H), 7.18-7.68 (m, 6H), 4.25 (m, 2H), 3.26- 3.52 (m, 6H), 1.20-1.24 (m, 6H).

实施例 42

4,6-二甲基-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 17 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 制备该标题化合物。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz: 盐酸盐): δ 10.61 (brs, 1H), 7.78-7.92 (m, 4H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.18 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (m, 2H),

4.10 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.21 (t, J=6.6 Hz, 6H).

实施例 43

5 4-三氟甲基-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 19 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 制备该标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 270 MHz: 盐酸盐): δ 10.38 (brs, 1H), 7.72-7.91 (m, 6H), 7.42-7.56 (m, 3H), 7.16 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.18 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.16-3.37 (m, 6H), 1.21 (t, J=6.9 Hz, 6H).

实施例 44

15 4-氯-6-(4-羟基-1-丁炔基)-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 22 的混合物代替参考实施例 8 的化合物, 制备 4-氯-6-(4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-1-丁炔基)-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚, 为区域异构体混合物。向该混合物(36 mg)的无水乙腈(0.8 mL)溶液中加入 46% HF 水溶液(0.1 mL), 室温下, 将该混合液搅拌 3 小时。然后加入饱和的 NaHCO₃ 水溶液, 将混合液用乙酸乙酯提取。有机相经无水 MgSO₄ 干燥, 浓缩。经硅胶层析(甲醇:氯仿, 1:40 至 1:30 梯度洗脱)纯化得到标题化合物(4.9 mg)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 270 MHz: 盐酸盐): δ 7.97 (s, 1H), 7.75-7.83 (m, 3H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.36 (dd, J=1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J=1.2 Hz, 1H), 3.72-3.91 (m, 4H), 2.70-2.76 (m, 4H), 2.60 (q, J=7.1 Hz, 4H), 0.98 (t, J=7.1 Hz, 6H).

实施例 45

4-氯-6-(3-羟基-1-丙炔基)-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 21 的混合物代替参考实施例 8 的化合物, 制备 4-氯-6-(3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-1-丙炔基)-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚, 为区域-异构体混合物。按实施例 44 相同的方法除去甲硅烷基, 经硅胶层析分离得到标题化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz: 盐酸盐): δ 7.99 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.75-7.84 (m, 3H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.36 (dd, $J=1.8, 8.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.83 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.71-2.85 (m, 2H), 2.65 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 0.99 (t, $J=7.2$ Hz, 6H).

实施例 46

4,6-二氯-1-(2-二乙氨基乙基)-3-(二乙基氨基甲酰基甲氧基)-3-(2-氟苯基)-2-羟基吲哚

向实施例 6 化合物(40.0 mg, 0.0973 mmol)的无水 THF (1.0 mL)溶液中加入叔丁醇钾(18.7 mg, 0.167 mmol)和 N,N-二乙基氯乙酰胺(27 μ L, 0.197 mmol)。室温下, 将该混合液搅拌 6 小时。然后加入 H_2O 和饱和的 NaHCO_3 水溶液, 将混合液用乙酸乙酯提取。有机相经无水 MgSO_4 干燥, 浓缩。经硅胶层析(甲醇:氯仿, 1:40)纯化得到游离化合物(41.6 mg)。在通氮气下, 向该游离化合物中加入 4N HCl/二氧六环溶液(0.3 ml)。蒸发溶剂后, 加入乙醚, 过滤形成的白色固体, 得到标题化合物(20.6 mg, 38%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz: 盐酸盐): δ 10.41 (brs, 1H), 7.97 (ddd, $J=1.8, 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.33-7.48 (m, 2H), 7.26 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.20-3.40 (m, 10H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 6H), 1.07 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

实施例 47

4,6-二氯-3-(3-二乙氨基丙氧基)-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

向参考实施例 23 化合物(41.0 mg)的二甘醇二甲醚(1 mL)溶液中加入 60% NaH (14.3 mg), 室温下, 将该混合液搅拌 1 小时。向混合液中加入二乙氨基丙基氯盐酸盐(22.2 mg), 在 90℃ 下, 将混合液搅拌 7 小时。冷却后, 加入 1N HCl (1 ml)。有机相经无水 MgSO₄ 干燥, 浓缩。经 HPLC 纯化得到标题化合物(28.8 mg)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz: 三氟乙酸盐): δ 1.21 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.99 (m, 2H), 3.10-3.45 (m, 8H), 7.06 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.82-7.94 (m, 4H), 9.15 (brs, 1H), 11.24 (s, 1H)。

实施例 48

4-三氟甲基-6-碘-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

按实施例 1 中说明的相同方法, 用参考实施例 24 的化合物代替参考实施例 8 的化合物, 制备标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 7.87 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.73-7.82 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.20 (dd, J=1.8, 8.7 Hz, 1H), 3.68-3.91 (m, 2H), 2.70 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.56 (q, J=7.0 Hz, 4H), 0.96 (t, J=7.0 Hz, 6H)。

实施例 49

4-三氟甲基-6-(3-羟基-1-丙炔基)-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

按参考实施例 21 中说明的相同方法, 用实施例 48 化合物制备 4-三氟甲基-6-(3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-1-丙炔基)-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶。按实施例 44 相同的方法除去甲硅烷基, 经硅胶层析分离得到标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 270 MHz: 盐酸盐): δ 10.21 (brs, 1H), 7.77-7.92 (m,

5H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.46 (brs, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.20-3.37 (m, 6H), 1.20 (t, J=6.9 Hz, 6H).

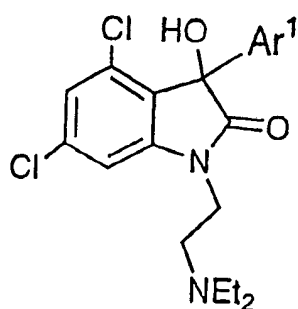
5 实施例 50

4-氯-6-(4-羟基丁基)-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

通氮气下, 向 4-氯-6-(4-羟基-1-丁炔基)-1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(8.6 mg, 0.0180 mmol)的甲醇(1.5 mL)溶液中加入 10%钯/碳(4.0 mg)。在室温、氢气环境下, 将混合液搅拌 1 小时。用 Celite 过滤, 除去溶剂得到标题化合物(8.7 mg)。

¹H NMR (DMSO-d₆: 盐酸盐): δ 10.50 (brs, 1H), 7.80-7.93 (m, 4H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 3.45 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.21-3.40 (m, 6H), 2.67 (t, J=7.8 Hz, 2H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.22 (t, J=7.1 Hz, 6H)。

以下为实施例 1-50 中得到的化合物的结构。



实施例 1 : $\text{Ar}^1 = 2\text{-萘基}$

实施例 2 : $\text{Ar}^1 = 3\text{-氟苯基}$

5

实施例 3 : $\text{Ar}^1 = 4\text{-氟苯基}$

实施例 4 : $\text{Ar}^1 = 4\text{-甲氧基苯基}$

实施例 5 : $\text{Ar}^1 = 3,4\text{-二氟苯基}$

实施例 6 : $\text{Ar}^1 = 2\text{-氟苯基}$

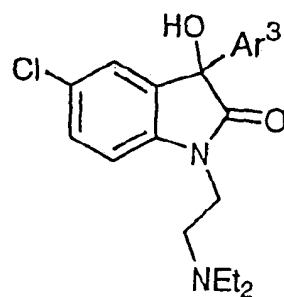
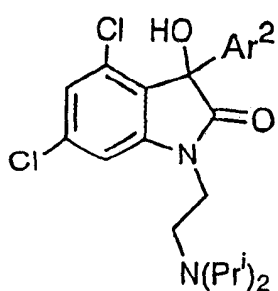
实施例 7 : $\text{Ar}^1 = 2\text{-氯苯基}$

10

实施例 8 : $\text{Ar}^1 = 2\text{-三氟甲基苯基}$

实施例 9 : $\text{Ar}^1 = 3,4\text{-二氯苯基}$

实施例 10: $\text{Ar}^1 = 2\text{-二甲氨基磺酰基苯基}$



实施例 11 : $\text{Ar}^2=2\text{-萘基}$

实施例 16 : $\text{Ar}^3=2\text{-萘基}$

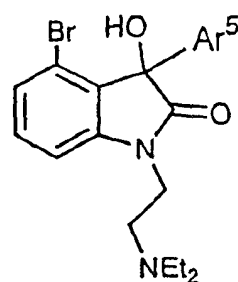
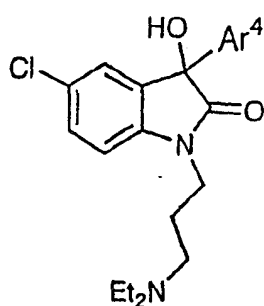
实施例 12 : $\text{Ar}^2=3\text{-氯苯基}$

实施例 17 : $\text{Ar}^3=2\text{-甲氧基苯基}$

实施例 13 : $\text{Ar}^2=2\text{-三氟甲基苯基}$

5 实施例 14 : $\text{Ar}^2=2\text{-二甲氨基磺酰基苯基}$

实施例 15 : $\text{Ar}^2=3,4\text{-二氯苯基}$



实施例 18: $\text{Ar}^4=2\text{-氟苯基}$

实施例 21: $\text{Ar}^5=2\text{-氟苯基}$

实施例 19: $\text{Ar}^4=2\text{-甲氧基苯基}$

实施例 22: $\text{Ar}^5=2\text{-甲氧基苯基}$

实施例 20: $\text{Ar}^4=2\text{-萘基}$

实施例 23: $\text{Ar}^5=2\text{-萘基}$

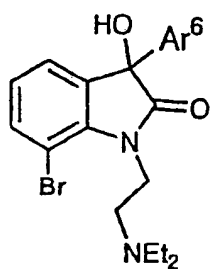
实施例 24: $\text{Ar}^5=4\text{-联苯基}$

实施例 37: $\text{Ar}^5=3\text{-氟苯基}$

实施例 38: $\text{Ar}^5=4\text{-氟苯基}$

实施例 39: $\text{Ar}^5=4\text{-甲氧基苯基}$

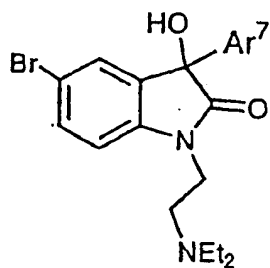
实施例 40: $\text{Ar}^5=3,4\text{-二氟苯基}$



实施例 26: Ar^6 =2-氟苯基

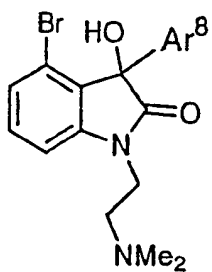
实施例 27: Ar^6 =2-萘基

实施例 28: Ar^6 =4-联苯基



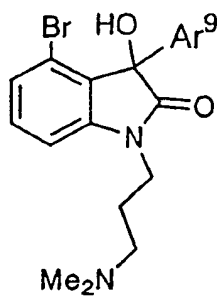
实施例 29: Ar^7 =2-氟苯基

实施例 30: Ar^7 =2-萘基



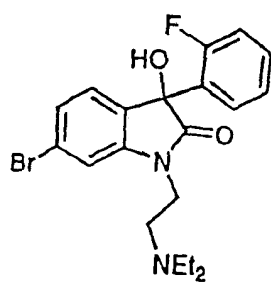
实施例 33: Ar^8 =2-萘基

实施例 34: Ar^8 =3,4-二氟苯基

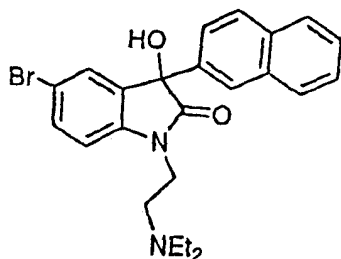


实施例 35: Ar^9 =2-萘基

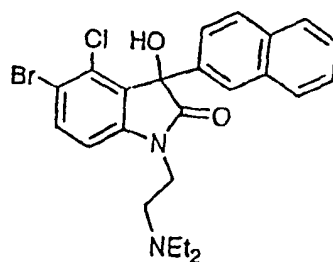
实施例 36: Ar^9 =3,4-二氟苯基



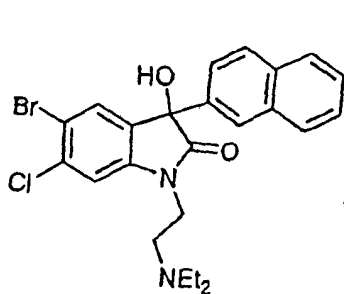
实施例 25



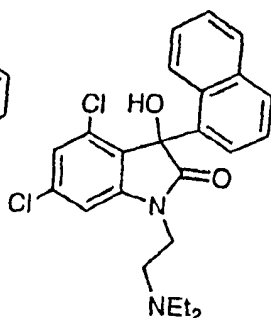
实施例 30



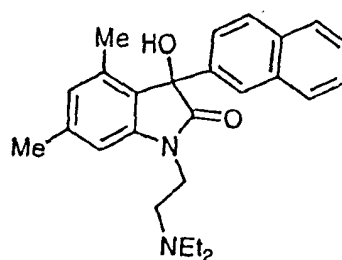
实施例 31



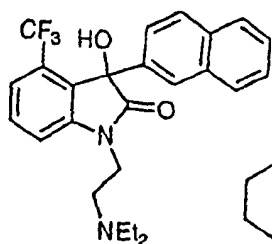
实施例 32



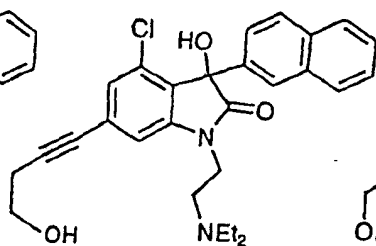
实施例 41



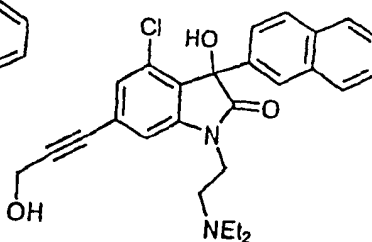
实施例 42



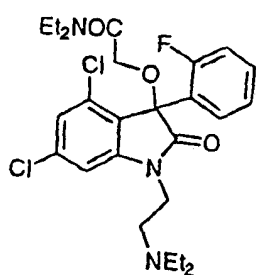
实施例 43



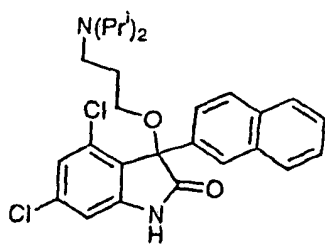
实施例 44



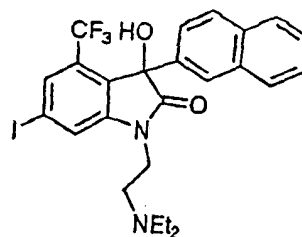
实施例 45



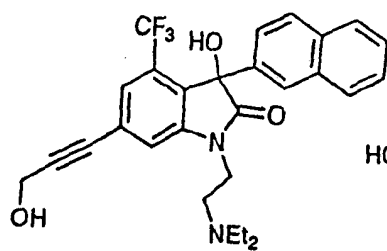
实施例 46



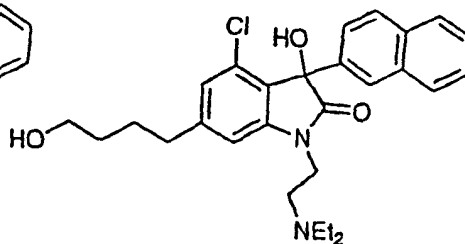
实施例 47



实施例 48



实施例 49



实施例 50

实施例 51

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-吗啉代羰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

(1) 吗啉基羰基-1-丁炔

5 室温下, 将 4 戊炔酸(210 mg, 2.14 mmol)、吗啉盐酸盐(265 mg, 2.14 mmol)、1-羟基苯并三唑(338 mg, 2.50 mmol)、WSC HCl (484 mg, 2.52 mmol)和三乙胺(0.37 ml, 2.65 mmol)的 DMF (7 mL)混合液搅拌 1 小时。加入 H₂O。将该混合液用乙酸乙酯-甲苯提取, 提取液用水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 1:1 至 1:5
10 己烷/乙酸乙酯洗脱得到标题化合物(325 mg, 91%)。
 ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.64-3.70 (m, 6H), 3.48-3.50 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.97 (s, 1H)。

15 (2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-吗啉代羰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

 根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用实施例 48 的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(35 mg, 0.0616 mmol)和 4-吗啉代羰基-1-丁炔制备标题化合物(26.1 mg)。用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。
20 ¹H NMR (DMSO-d₆: 盐酸盐): δ 10.31 (brs, 1H), 7.79-7.91 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.08-3.57 (m, 14H), 2.71 (s, 4H), 1.20 (t, 6H, J=7.1 Hz)。

实施例 52

25 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(3-二甲氨基-1-丙炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

 根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用实施例 48 的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(40.1 mg, 0.0706 mmol)和 3-二甲氨基-1-丙炔制备标题化合物(18.0 mg)。用 4N

HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。

¹H NMR (DMSO-d₆, 270 MHz: 盐酸盐): δ 11.05 (brs, 1H), 10.76 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79-7.92 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J=10.2 Hz), 7.10 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.21-4.23 (m, 2H), 3.18-3.38 (m, 6H), 2.91 (s, 6H), 1.21 (t, 6H, J=7.3 Hz).

实施例 53

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-二乙基氨基甲酰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

10 (1) 4-二乙基氨基甲酰基-1-丁炔

根据实施例 51(1)中说明的类似方法, 用 4-戊炔酸(250 mg, 2.55 mmol)和二乙胺盐酸盐(310 mg, 2.83 mmol)制备标题化合物(370 mg, 95%).

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.39 (q, 2H, J=6.8 Hz), 3.31 (q, 2H, J=6.8 Hz), 2.56 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.19 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.12 (t, 3H, J=6.8 Hz).

(2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-二乙基氨基甲酰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

20 根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用实施例 48 的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(40.5 mg, 0.0713 mmol)和 4-二乙基氨基甲酰基-1-丁炔制备标题化合物(28.9 mg)。用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。

25 ¹H NMR (DMSO-d₆, 270 MHz: 盐酸盐): δ 10.28 (brs, 1H), 7.79-7.91 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.03 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.17-3.37 (m, 6H), 2.63-2.72 (m, 4H), 1.19 (t, 6H, J=7.8 Hz), 1.14 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.03 (t, 3H, J=7.1 Hz).

实施例 54

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-羧基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

(1) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-叔丁氧基羰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用实施例 48 的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(40.9 mg, 0.0720 mmol)和 4-叔丁氧基羰基-1-丁炔制备标题化合物(34.9 mg, 82%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.87 (s, 1H), 7.71-7.81 (m, 3H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 3.69-3.92 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 4H), 2.51-2.60 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 0.95 (t, 6H, J=7.1 Hz).

(2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-羧基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

50℃下, 将 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-叔丁氧基羰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(25.5 mg, 0.0429 mmol)用 4N HCl 的二氧六环溶液(1 mL)处理 2 小时, 然后蒸发溶剂至干得到标题化合物(19.7 mg, 80%)。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.37 (brs, 1H), 10.28 (brs, 1H), 7.79-7.98 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.08-4.21 (m, 2H), 3.09-3.44 (m, 6H), 2.69-2.78 (m, 2H), 2.55-2.61 (m, 2H), 1.19 (t, 6H, J=6.9 Hz).

实施例 55

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氰基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

80℃下, 将实施例 48 的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(582 mg, 1.24 mmol)、60% Zn(CN)₂ (172 mg, 0.879 mmol)和(PPh₃)₄Pd (177 mg, 0.153 mmol)的 DMF (6 mL)混合液搅

拌 2.5 小时。加入饱和 NaHCO_3 水溶液。将该混合液用甲苯-乙酸乙酯提取, 提取液用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 80:1 至 50:1 氯仿/甲醇洗脱得到标题化合物(382 mg, 66%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.86 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.74-7.82 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H, $J=2.0, 8.7$ Hz), 3.75-3.93 (m, 2H), 2.73 (t, 2H, $J=6.3$ Hz), 2.49-2.63 (m, 4H), 0.95 (t, 6H, $J=7.1$ Hz)。

实施例 56

- 10 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

- 50℃下, 向实施例 55 的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶(185 mg, 0.396 mmol)的叔丁醇 (8 mL) 溶液中加入粉末状的 KOH (约 1g)。在 50℃下, 将混合液搅拌 1 小时, 通过硅藻土层过滤。将该硅藻土用 THF 洗涤, 浓缩滤液。将残留物在水和乙酸乙酯之间分散, 分离有机层。有机层经 MgSO_4 干燥, 浓缩得到标题化合物(198 mg, 定量)。用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 : 盐酸盐): δ 10.06 (brs, 1H), 8.36 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79-7.93 (m, 5H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H, $J=1.3, 8.3$ Hz), 7.08 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.14-3.36 (m, 6H), 1.20 (t, 6H, $J=7.9$ Hz)。

实施例 57

- 25 3-二乙氨基丙氧基-4-三氟甲基-6-(3-羟基-1-丙炔基)-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

(1) 5-碘-2-甲基-3-硝基三氟甲苯

向 0-5℃、通氮气下, 搅拌的 H_2SO_4 (110 mL, 96%) 中加入 N-碘代琥珀酰亚胺(41.13 g, 1.5 eq)。在 0-5℃下, 将得到的黑/暗红色混合液搅拌 40 分钟。向其中滴加市售提供的 2-甲基-3-硝基三氟甲苯(25.0 g,

121.9 mmol)的 H_2SO_4 (75 mL)溶液。加入完毕后, 约 1 小时, 立即在 5-10℃ 下, 将该混合液搅拌 5 小时。将得到的混合液倒入冰(600 mL)中, 用 EtOAc (400 mL, 3 x 200 mL)提取。合并提取液, 用饱和 Na_2SO_3 (500 mL)和 H_2O (400 mL)洗涤。然后干燥有机相(无水 MgSO_4)。真空除去滤液中的溶剂得到深色油状物。经柱层析纯化(硅胶, 己烷洗脱)得到标题化合物, 为亮黄/绿色油状物, 放置固化(34.81g, 86%)。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ 2.494 (3H, dd, $J=1.65$ 和 1.65 Hz), 8.145 (1H, dd, $J=1.3$ 和 0.7 Hz), 8.195 (1H, s)。

10 (2) 3-[2-硝基-4-碘-6-(三氟甲基)苯基]-2-氧代-丙酸甲酯

将草酸二甲酯(127.79 g, 5.0 eq)加入到甲醇钠(216.4 mL, 28%, 5.0 eq)。室温下, 将得到的混合液搅拌 1.5 小时。然后加入溶于 MeOH (216 mL)中的 5-碘-2-甲基-3-硝基三氟甲苯(71.64 g, 216.4 mmol)。然后在室温下, 将此暗红色混合液搅拌 6 小时, 放置过夜。真空除去溶剂得到红色固体, 然后加入到 2.5N HCl 水溶液(800 mL)中。将该混合液用 EtOAc (500 mL 和 2 x 300 mL)提取。合并提取液, 干燥(无水 MgSO_4)。过滤, 真空除去溶剂得到粗产物(161.41 g), 为黄色固体。一部分经柱层析纯化(硅胶, 15:1-10:1 己烷:EtOAc 洗脱)得到标题化合物, 为黄色固体。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ 3.957 (3H, s), 4.624 (2H, s), 8.291 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 8.544 (1H, d, $J=2.0$ Hz)。

(3) [2-硝基-4-碘-6-(三氟甲基)苯基]乙酸

向以上制备的粗品 3-[2-硝基-4-碘-6-(三氟甲基)苯基]-2-氧代-丙酸甲酯(40.98 g)的 AcOH (750 mL)溶液中顺次加入 30% H_2O_2 水溶液(266 mL)和 70% HClO_4 (41 mL)。在 50℃ (浴温)下, 将得到的混合液搅拌 4.5 小时。将溶液冷却, 加入固体 Na_2SO_3 (100 g)。然后真空除去溶剂。将得到的橙色固体混悬于 EtOAc(500 mL)中, 用水(300 mL)洗涤。然后将有机相用饱和 NaHCO_3 水溶液:2N NaOH 水溶液(6:1, 600

mL)和饱和 NaHCO_3 水溶液(200 mL)顺次提取。合并水相提取液, 在冰-水浴中冷却。然后将该溶液用 35% HCl 水溶液酸化。过滤分离得到的固体, 干燥得到标题化合物, 为黄色固体(7.086 g)。然后将有机相再用饱和 NaHCO_3 水溶液(6 x 50 mL)提取。合并提取液, 在冰-水浴中冷却, 然后用 35% HCl 水溶液酸化。过滤分离得到的固体, 干燥得到标题化合物, 为黄色固体(6.896 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ 4.162 (2H, s), 8.266 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 8.509 (1H, d, $J=1.65$ Hz)。

10 (4) [2-硝基-4-碘-6-(三氟甲基)苯基]乙酸甲酯

将[2-硝基-4-碘-6-(三氟甲基)苯基]乙酸(34.7 g, 96.2 mmol)溶于 HCl/MeOH (300 mL)中, 将该溶液加热回流 4.5 小时。真空除去溶剂, 将得到的油状物溶于 EtOAc (400 mL)中。将该溶液用饱和 NaHCO_3 (60 mL, 100mL 和 80 mL)洗涤, 干燥(无水 MgSO_4)。过滤后, 真空除去溶剂得到标题化合物(33.11 g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ 3.726 (3H, s), 4.109 (2H, s), 8.258 (1H, s), 8.486 (1H, d, $J=1.65$ Hz)。

(5) 4-三氟甲基-6-碘-2-羟基吡啶

在 0°C 下, 向[2-硝基-4-碘-6-(三氟甲基)苯基]乙酸甲酯(33.11 g, 85.1 mmol)的 MeOH (1000 mL)溶液中加入 20% TiCl_3 水溶液(815 g, 12.4 eq)。移去冷却浴, 室温下, 将得到的混合液搅拌 3 小时, 然后放置过夜。向该混合液中加入 6N HCl (900 mL), 再将混合液用 EtOAc : 甲苯(1:1, 3 x 1000 mL)和 EtOAc : 甲苯(2:1, 3 x 900 mL 和 3 x 500 mL)提取。合并提取液, 干燥(无水 MgSO_4)。过滤后, 真空除去溶剂得到亮棕色固体。用 EtOH (300 mL)结晶纯化得到标题化合物, 为亮棕色结晶性固体(21.588 g, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ 3.970 (2H, s), 7.387 (1H, s), 7.597 (1H, s), 7.930 (1H, brs)。

(6) 3,3-二溴-4-三氟甲基-6-碘-2-羟基吲哚

向 4-三氟甲基-6-碘-2-羟基吲哚(21.00 g, 64.2 mmol)的 t-BuOH (610 ml)混悬液中加入溴化吡啶鎓过溴化物(91.32 g, 90%, 4.0 eq)。室温下, 将得到的混合液快速搅拌 4 小时。加入水(1200 mL), 搅拌混合液至所有的固体物质溶解。然后用 EtOAc (4 x 250 mL)提取该红色溶液。合并提取液, 用水(3 x 400 mL)洗涤, 然后干燥(无水 MgSO_4)。过滤后, 真空除去溶剂得到所要求的粗产物, 为亮紫/灰色固体(35.11 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 270 MHz): δ 7.563 (1H, s), 7.780 (1H, s), 11.735 (1H, brs)。

(7) 4-三氟甲基-6-碘靛红

将以上制备的粗品 3,3-二溴-4-三氟甲基-6-碘-2-羟基吲哚(35.11 g)溶于 MeOH(1200 mL)中, 加入 H_2O (300 ml)。将得到的混合液加热回流 3 小时, 然后加入 48% HBr 水溶液(10 mL)。然后将该溶液加热回流 27 小时。真空除去 MeOH 得到棕/黄色固体。过滤分离固体, 将收集的固体用大量的水洗涤。然后在真空干燥器内(NaOH 为干燥剂), 将固体干燥过夜, 得到所要求的靛红, 为亮棕色固体(20.8214 g, 95%(2步))。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 270 MHz): δ 7.552 (1H, s), 7.680 (1H, s), 11.310 (1H, brs, NH)。

(8) 4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

根据实施例 1 中说明的类似方法, 用 4-三氟甲基-6-碘靛红(400 mg, 1.17 mmol)和 2-萘基溴化镁制备标题化合物(35.8 mg, 6.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.77-7.87 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H)。

(9) 3-二乙氨基丙氧基-4-三氟甲基-6-碘-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

根据参考实施例 8 中说明的类似方法, 用 4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-2-(2-萘基)-2-羟基吡啶(34.5 mg, 0.0735 mmol)和 3-氯丙基-N,N-二乙胺盐酸盐制备标题化合物(13.9 mg, 33%).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.71-7.77 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.24 (d, 1H, $J=10.2$ Hz), 3.28-3.46 (m, 2H), 2.48-2.82 (m, 6H), 1.97-2.01 (m, 2H), 1.11 (t, 6H, $J=6.8$ Hz).

10 (10) 3-二乙氨基丙氧基-4-三氟甲基-6-(3-羟基-1-丙炔基)-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用 3-二乙氨基丙氧基-4-三氟甲基-6-碘-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶(12.4 mg, 0.0213 mmol)和 1-丙炔-3-醇制备标题化合物(3.7 mg, 34%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.70-7.79 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 4.52 (s, 2H), 3.11-3.39 (m, 8H), 2.22-2.25 (m, 2H), 1.37 (t, 6H, $J=7.4$ Hz).

实施例 58

20 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-吗啉基羧基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

将 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氟基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶(30 mg, 0.0642 mmol)、浓 HCl (2 mL)和乙酸(2 mL)混合液加热回流 5 小时。通过用甲苯真空共沸除去过量的溶剂得到粗品羧酸。将该残留物溶于 DMF (0.5 mL)中, 加入盐酸吗啉(5.6 mg, 0.0453 mmol)、1-羟基苯并三唑(7.5 mg, 0.0555 mmol)、WSC HCl (8.5 mg, 0.0443 mmol)和三乙胺(0.04 mL, 0.287 mmol)。室温下将该混合液搅拌 16 小时, 用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释。将该混合液用乙酸乙酯-甲苯提取, 提取液用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 30:1 至 25:1 氯仿/甲醇洗脱得到标题化

合物(4.8 mg, 18%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.90 (s, 1H), 7.74-7.83 (m, 3H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H, $J=2.0, 8.6$ Hz), 3.55-3.90 (m, 10H), 2.69-2.87 (m, 2H), 2.62 (q, 4H, $J=7.1$ Hz), 0.97 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

5

实施例 59

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-7-(4-吗啉代羰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

(1) 7-碘-4-三氟甲基靛红

10 在 40°C 下, 将 4-三氟甲基靛红(450 mg, 2.09 mmol)和 N-碘代琥珀酰亚胺(800 mg, 3.72 mmol)的浓 H_2SO_4 (5 mL)混合液搅拌 6 小时, 倒入碎冰中。将该混合液用乙酸乙酯提取, 提取液用 Na_2SO_3 水溶液洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 3:1 己烷/乙酸乙酯洗脱得到标题化合物(296 mg, 42%).

15 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11.24 (brs, 1H), 8.15 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J=8.4$ Hz).

(2) 1-(2-二乙氨基乙基)-7-碘-4-三氟甲基靛红

20 根据参考实施例 8 中说明的类似方法, 用 7-碘-4-三氟甲基靛红(250 mg, 0.733 mmol)和 2-氯乙基-N,N-二乙胺盐酸盐制备标题化合物(245 mg, 76%).

^1H -NMR (CDCl_3): δ 8.15 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 4.40 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 2.60 (t, 2H, $J=6.5$ Hz), 2.45 (q, 4H, $J=7.3$ Hz), 0.82 (t, 6H, $J=7.3$ Hz).

25

(3) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-7-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

根据实施例 1 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-7-碘-4-三氟甲基靛红(152 mg, 0.345 mmol)和 2-萘基溴化镁制备标题化合物

(103 mg, 53%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.01 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.88 (s, 1H), 7.73-7.84 (m, 3H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H, J=2.0, 8.6 Hz), 7.08 (d, 1H, J=8.2 Hz), 4.24-4.45 (m, 2H), 2.39-2.83 (m, 6H), 0.88 (t, 6H, J=7.1 Hz).

5

(4) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-7-(4-吗啉代羧基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-7-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(43.4 mg, 0.0764 mmol) 和 4-吗啉代羧基-1-丁炔制备标题化合物(28.2 mg)。用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。

10

¹H NMR (DMSO-d₆: 盐酸盐): δ 10.19 (brs, 1H), 7.79-7.92 (m, 4H), 7.65 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.11-7.28 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.41-4.60 (m, 2H), 3.14- 3.60 (m, 14H), 2.76-2.80 (m, 4H), 1.17-1.23 (m, 6H).

15

实施例 60

(+)和(-)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-吗啉代羧基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

20 (实施例 51 化合物的光学异构体)

通过用制备 HPLC (Chiralpak ODTM 柱, 80:20:1 己烷/异丙醇/二乙胺为洗脱剂), 将实施例 51 的外消旋化合物 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-吗啉代羧基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚拆分成(+)和(-)-对映体。用 HPLC, Chiralpak ADTM 柱(250 x 4.6 mm), 100:100:1 己烷/异丙醇/二乙胺为洗脱剂, 流速 0.5 ml/min, 确定对映体过量。在这些条件下, 两个对映体洗脱的保留时间分别为 11.2 和 18.7 min.

25

实施例 61

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-吗啉代羰基-1-丁炔基)-3-氨基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

(1) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-氨基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

5

室温下, 将实施例 48 的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(100 mg, 0.176 mmol)和亚硫酸氯(2 mL)混合液搅拌 1.5 小时, 真空蒸发过量试剂得到粗品氯化物。将该残留物溶于 DMF (1.5 mL)中, 加入三乙胺(0.06 mL, 0.43 mmol)和 NaN_3 (27 mg, 0.415 mmol)。在 70℃ 下, 将该混合液搅拌 2.5 小时。加入饱和 NaHCO_3 水溶液。将混合液用乙酸乙酯-甲苯提取, 提取液用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 浓缩得到粗品叠氮化物(100 mg, 96%)。将该粗品叠氮化物(89 mg, 0.15 mmol)溶于 MeOH (1.5 mL)和 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (58.5 mg, 0.259 mmol)中。室温下, 将该混合液搅拌 1.5 小时, 浓缩。向残留物中加入饱和 NaHCO_3 水溶液和乙酸乙酯, 分离有机层。有机层经 MgSO_4 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 40:1 氯仿/甲醇洗脱得到标题化合物。

10

15

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.77-7.85 (m, 3H), 7.72 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.12 (dd, 1H, $J=1.8, 8.7$ Hz), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 1H), 2.68 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.54 (q, 4H, $J=7.1$ Hz), 2.47 (brs, 2H), 0.96 (t, 6H, $J=7.1$ Hz)。

(2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-吗啉代羰基-1-丁炔基)-3-氨基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

25

根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-氨基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(36.3 mg, 0.0640 mmol)和 4-吗啉代羰基-1-丁炔制备标题化合物(34.3 mg)。用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 : 盐酸盐): δ 10.38 (brs, 1H), 7.89-7.95 (m, 5H),

7.57-7.60 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 4.15-4.39 (m, 2H), 3.19-3.57 (m, 14H), 2.72-2.75 (m, 4H), 1.22 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

实施例 62

5 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-吗啉代羰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-氟苯基)-2-羟基吲哚

(1) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-氟苯基)-2-羟基吲哚

在-78℃下, 用 10 分钟, 向 1-溴-2-氟苯(0.09 mL, 0.823 mmol)的
10 THF (4 mL)溶液中滴加入 1.53 N BuLi 的己烷液 (0.54 mL, 0.826 mmol), 将该混合液搅拌 10 分钟。然后在-78℃下, 通过套管, 将得到的溶液转移至 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘靛红(330 mg, 0.75 mmol)的 THF (2 mL)冷却溶液中。在相同温度下, 将混合液搅拌 30 分钟, 用 NaHCO_3 水溶液猝灭反应物。将混合液用乙酸乙酯提取,
15 提取液经 MgSO_4 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 50:1 至 30:1 氯仿/甲醇洗脱得到标题化合物(35.9 mg, 9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.88 (dd, 1H, $J=7.1, 7.1$ Hz), 7.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.21-7.35 (m, 2H), 6.89 (ddd, 1H, $J=1.5, 8.1, 11.8$ Hz), 3.75-3.95 (m, 2H), 2.54-2.83 (m, 6H), 1.03 (t, 6H, $J=6.9$ Hz).

20

(2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-吗啉代羰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-氟苯基)-2-羟基吲哚

根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-氟苯基)-2-羟基吲哚(27.4 mg, 0.0511 mmol)和 4-吗啉代羰基-1-丁炔制备标题化合物(19.2 mg)。用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。

25

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 : 盐酸盐): δ 10.43 (brs, 1H), 7.91 (dd, 1H, $J=7.3, 7.3$ Hz), 7.68 (s, 1H), 7.14-7.38 (m, 4H), 7.01 (dd, 1H, $J=8.3, 10.9$ Hz), 4.10-4.30 (m, 2H), 3.24-3.63 (m, 14H), 2.69 (m, 4H), 1.24 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

实施例 63

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-吗啉代羰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-三氟甲基苯基)-2-羟基吲哚

(1) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-三氟甲基苯基)-2-羟基吲哚

在-78℃下, 用10分钟, 向2-溴三氟甲苯(0.3 mL, 2.23 mmol)的 THF (1.5 mL)溶液中滴加入 1.53 N BuLi 的己烷液 (1.45 mL, 2.22 mmol), 将该混合液搅拌10分钟。然后通过注射器, 将得到的溶液(1.2 mL, 0.82 mmol)滴加入在-78℃下冷却的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘靛红(352 mg, 0.8 mmol)的 THF (4 mL)溶液中。将混合液温热至室温, 搅拌30分钟。用 NaHCO₃ 水溶液猝灭反应物。将混合液用乙酸乙酯提取, 提取液经 MgSO₄ 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 50:1 至 40:1 氯仿/甲醇洗脱得到标题化合物(96.3 mg, 21%)。 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.44 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.60-7.74 (m, 3H), 7.45-7.53 (m, 2H), 4.01-4.08 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 2.50-2.87 (m, 6H), 1.01 (t, 6H, J=7.1 Hz)。

(2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-吗啉代羰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-三氟甲基苯基)-2-羟基吲哚

根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-三氟甲基苯基)-2-羟基吲哚(25.2 mg, 0.043 mmol)和 4-吗啉代羰基-1-丁炔制备标题化合物(22.1 mg)。用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。 ¹H NMR (DMSO-d₆: 盐酸盐): δ 10.27 (brs, 1H), 8.42 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.82 (dd, 1H, J=7.7, 7.7 Hz), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H, J=7.7, 7.7Hz), 7.49(s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.06-4.26 (m, 2H), 3.26-3.57 (m, 14H), 2.69-2.75 (m, 4H), 1.24 (t, 6H, J=6.9 Hz)。

实施例 64

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氰基-3-羟基-3-(2-三氟甲基苯基)-2-羟基吡啶

根据实施例 55 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三
5 氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-三氟甲基苯基)-2-羟基吡啶(49.8 mg, 0.0849 mmol)制备标题化合物(26.1 mg, 63%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.47 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J=7.8$, 7.8 Hz),
7.65 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.57 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H, $J=7.8$, 7.8 Hz), 7.42 (s,
1H), 4.11-4.22 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 1H), 2.51-2.74
10 (m, 5H), 1.00 (t, 6H, $J=7.1$ Hz)。

实施例 65

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-氨基甲酰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

15 (1) 4-氨基甲酰基-1-丁炔

将 4-戊炔酸(189 mg, 1.93 mmol)和亚硫酸氯(1.5 mL)混合液加热
回流 1 小时, 蒸除过量试剂。将残留物溶于 THF (5 mL)中, 然后滴
加到冰冷却的浓氨水(5 mL)中。室温下, 将该混合液搅拌 2 小时, 加
入盐酸酸化, 用乙酸乙酯提取。有机层经 MgSO_4 干燥, 浓缩。残留
20 物经硅胶柱层析纯化, 用乙酸乙酯洗脱得到标题化合物(61.1 mg,
33%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 5.61(brs, 2H), 2.43-2.58 (m, 4H), 2.03 (s, 1H)。

25 (2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-氨基甲酰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用实施例 48 的 1-(2-二
乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶(50.1 mg,
0.0881 mmol)和 4-氨基甲酰基-1-丁炔制备标题化合物(28.9 mg)。用 4N
HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。

^1H NMR (DMSO- d_6 : 盐酸盐): δ 10.01 (brs, 1H), 7.79-7.94 (m, 4H), 7.71(s, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.44 (brs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.14-7.28 (m, 1H), 7.03 (brs, 1H), 6.94 (brs, 1H), 4.12-4.19 (m, 2H), 3.13-3.50 (m, 6H), 2.69 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.40 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.19 (t, 6H, $J=7.3$ Hz).

5

实施例 66

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(3-氨基-1-丙炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

10 (1) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(3-叔丁氧基羰基氨基-1-丙炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用实施例 48 的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(195 mg, 0.343 mmol)和 3-叔丁氧基羰基氨基-1-丙炔制备标题化合物(170 mg, 83%).

15 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.88 (s, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H, $J=2.0, 8.9$ Hz), 4.84 (brs, 1H), 4.20 (d, 2H, $J=5.6$ Hz), 3.76-3.91 (m, 2H), 2.66-2.79 (m, 2H), 2.50-2.64 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 0.95 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

20 (2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(3-氨基-1-丙炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

在 50°C 下, 将 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(3-叔丁氧基羰基氨基-1-丙炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚用 4N HCl 的二氧六环溶液处理 1.5 小时, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。

25 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.63 (brs, 1H), 8.53 (brs, 3H), 7.79-7.99 (m, 5H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.11-7.25 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.12-4.28 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.13-3.39 (m, 6H), 1.21 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

实施例 67

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-[3-(N-乙基脲基)-1-丙炔基]-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

室温下, 将 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(3-氨基-1-丙炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(40 mg, 0.074 mmol)、异氰酸乙酯(0.0065 mL, 0.0821 mmol)和三乙胺(0.025 mL, 0.0821 mmol)的 THF (0.5 mL)混合液搅拌 4 小时, 将该反应物用饱和 NaHCO₃ 水溶液猝灭。将混合液用乙酸乙酯提取, 提取液经 MgSO₄ 干燥, 浓缩。残留物经柱层析纯化, 用 40:1 至 20:1 氯仿/甲醇洗脱得到标题化合物(20.6 mg)。
用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。

¹H NMR (DMSO-d₆: 盐酸盐): δ 10.21 (brs, 1H), 7.79-7.96 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.14-7.28 (m, 1H), 7.05 (brs, 1H), 6.35 (brs, 1H), 6.08 (brs, 1H), 4.13-4.18 (m, 4H), 3.17-3.41 (m, 6H), 3.04 (q, 2H, J=7.1 Hz), 1.19 (t, 6H, J=6.9 Hz), 1.01 (t, 3H, J=7.1 Hz)。

实施例 68

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(3-甲磺酰氨基-1-丙炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

按实施例 67 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(3-氨基-1-丙炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(40 mg, 0.0704 mmol)和甲磺酰氯制备标题化合物(26.3 mg)。用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。

¹H- NMR (DMSO-d₆: 盐酸盐): δ 10.24 (brs, 1H), 7.79-7.92 (m, 5H), 7.74 (t, 1H, J=6.1 Hz), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.14-4.16 (m, 4H), 3.18-3.33 (m, 6H), 3.07 (s, 3H), 1.20 (t, 6H, J=7.1 Hz)。

实施例 69

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-[4-(N-羧乙基氨基甲酰基)-1-丁炔基]-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

根据实施例 65(1)类似的方法, 用 4-戊炔酸(200 mg, 2.03 mmol)和 2-乙醇胺制备 N-羧乙基-4-戊炔酰胺(128 mg, 45%)。根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用实施例 48 的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(50.4 mg, 0.0887 mmol)和 N-羧乙基-4-戊炔酰胺制备标题化合物(34.2 mg)。用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆: 盐酸盐): δ 10.27 (brs, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.78-7.92 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.14-7.28 (m, 1H), 7.04 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.12-3.44 (m, 8H), 2.70 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.43 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.19 (t, 6H, J=6.8 Hz)。

实施例 70

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-吗啉代羰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚

(1) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚

室温下, 用 20 分钟, 向 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘酞红(4 g, 9.09 mmol)的乙醚(60 mL)和甲苯(20 mL)混合液的溶液中滴加入新制的 0.67 N 2-氯苯基溴化镁的乙醚液(15 mL, 10.1 mmol)。在相同温度下, 将该混合液搅拌 20 分钟, 然后用 NaHCO₃ 水溶液猝灭反应物。将混合液用乙酸乙酯提取, 提取液用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 100:1 至 50:1 氯仿/甲醇洗脱得到标题化合物(2.81 g, 56%)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.09 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H, J=6.8, 6.8 Hz), 7.21-7.32 (m, 2H), 3.97-4.11 (m, 1H),

3.68-3.78 (m, 1H), 2.55-2.84 (m, 6H), 1.03 (t, 6H, J=7.1 Hz).

(2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-吗啉代羰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚

5 根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚(35.2 mg, 0.0637 mmol)和 4-吗啉代羰基-1-丁炔制备标题化合物(26.5 mg). 用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆: 盐酸盐): δ 10.33 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H, J=7.4, 7.4 Hz), 7.12-7.39 (m, 4H), 4.11-4.34 (m, 2H), 3.20-3.65 (m, 14H), 2.68 (m, 4H), 1.24 (t, 6H, J=7.1 Hz).

实施例 71

15 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(2-吗啉基羧基-1-乙炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

(1) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(2-叔丁氧基羰基-1-乙炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

20 根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用实施例 48 的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(75.1 mg, 0.132 mmol)和丙酸叔丁酯制备标题化合物(75.7 mg, 定量)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.73-7.86 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H, J=2.0, 8.6 Hz), 3.87-3.97 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 2.67 (t, 2H, J=6.3 Hz), 2.44-2.58 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 0.89 (t, 6H, J=7.1 Hz).

25 (2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(2-羧基-1-乙炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

在 50℃ 下, 将 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(2-叔丁氧基羰基-1-乙炔基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(73 mg, 0.129 mmol)用 4N

HCl 的二氧六环溶液处理 2 小时, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐
酸盐(72.8 mg, 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.83-7.97 (m, 5H), 7.54-7.56 (m, 3H), 7.14-7.31
(m, 1H), 4.22-4.26 (m, 2H), 3.17-3.54 (m, 6H), 1.13-1.23 (m, 6H).

5

(3) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(2-吗啉基羧基-1-乙炔基)-3-羟基
-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

室温下, 将 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(2-羧基-1-乙炔
基)-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(35 mg, 0.064 mmol)、吗啉盐酸盐
10 (14.6 mg, 0.118 mmol)、1-羟基苯并三唑(11 mg, 0.0814 mmol)、WSC
HCl (14.7 mg, 0.0767 mmol)和三乙胺(0.04 ml, 0.287 mmol)的 DMF (0.6
mL)溶液搅拌 21 小时。加入饱和 NaHCO_3 水溶液。将该混合液用乙
酸乙酯-甲苯提取, 提取液用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 经 MgSO_4 干
燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 50:1 至 30:1 氯仿/甲醇洗脱
15 得到标题化合物(2.5 mg, 4.6%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.73-7.81 (m, 4H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.22-7.30
(m, 2H), 3.48-3.96 (m, 10H), 2.51-2.71 (m, 6H), 0.89 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

实施例 72

20 (+)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-吗啉代羧基-1-丁炔基)-3-羟
基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚

(实施例 70 化合物的光学异构体)

(1) (+)和(-)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-氯苯基)-
2-羟基吲哚

25

通过用制备 HPLC (Chiralpak ODTM 柱, 6%异丙醇/己烷为洗脱
剂), 将外消旋化合物 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-
(2-氯苯基)-2-羟基吲哚拆分成(+)-和(-)-对映体。用 HPLC, Chiralpak
ODTM 柱(250 x 4.6 mm), 7%异丙醇/己烷为洗脱剂, 流速 0.5 ml/min,
确定对映体过量。在这些条件下, (+)-和(-)-对映体洗脱的保留时间分

别为 20.8 和 16.7 min.

(+)-对映体: $[\alpha]_D +43.2^\circ$ ($c = 0.210$, MeOH)

(-)-对映体: $[\alpha]_D -49.0^\circ$ ($c = 0.220$, MeOH)

- 5 (2) (+)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-吗啉代羰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶

根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用(+)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶(300 mg, 0.543 mmol)和 4-吗啉代羰基-1-丁炔制备标题化合物(246 mg). 用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐. 标题化合物的 NMR 光谱与实施例 70 中相同.

$[\alpha]_D +58.3^\circ$ ($c = 0.252$, MeOH)

实施例 73

- 15 (+)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-[3-(N-乙基脲基)-1-丙炔基]-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶

(实施例 93 化合物的光学异构体)

(1) N-乙基-N'-炔丙基脲

20 在 0℃下, 向炔丙基胺(2 mL, 31.2 mmol)的 THF (100 mL)溶液中滴加异硫代硫酸乙酯(ethyl isothionate)(2.47 mL, 31.2 mmol), 室温下, 将该混合液搅拌 30 分钟. 蒸发溶剂, 残留固体用乙醚洗涤, 得到标题化合物(3.43 g, 87%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.75 (br, 2H), 4.02 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 3.96 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 3.23 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.22 (m, 1H), 1.14 (t, 3H, $J=7.3$ Hz).

25

- (2) (+)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-[3-(N-乙基脲基)-1-丙炔基]-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶

根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用实施例 72(1)的(+)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶(347

mg, 0.628 mmol)和 N-乙基-N'-炔丙基脒制备标题化合物(232 mg)。用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 10.36 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, J=6.9 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H, J=7.6, 7.6 Hz), 7.14-7.39 (m, 4H), 6.33 (brs, 1H), 6.06 (brs, 1H), 4.11-4.33 (m, 4H), 3.20-3.45 (m, 6H), 3.03 (q, 2H, J=7.1 Hz), 1.25 (t, 6H, J=7.1 Hz), 1.00 (t, 3H, J=7.1 Hz).
[α]_D+63.9° (C = 0.504, MeOH)

10 实施例 74

(+)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶

(实施例 78 化合物的光学异构体)

(1) (+)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶

根据实施例 55 中说明的类似方法, 用实施例 72(1)的(+)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶(645 mg, 1.17 mmol)制备标题化合物(335 mg, 63%)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.07 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.33 (ddd, 1H, J=1.5, 7.6, 7.6 Hz), 7.24 (dd, 1H, J=1.5, 7.9 Hz), 4.03-4.13 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 1H), 2.59-2.78 (m, 6H), 1.01 (t, 6H, J=7.1 Hz).

[α]_D+72.8° (C = 0.338, MeOH)

(2) (+)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶

根据实施例 56 中说明的类似方法, 用(+)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶(289 mg, 0.64 mmol)制备标题化合物(248 mg, 66%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆: 盐酸盐): δ 10.41 (brs, 1H), 8.33 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.48 (ddd, 1H, J=1.7, 7.6, 7.6 Hz), 7.11-7.40 (m, 4H), 4.16-4.36 (m, 2H), 3.25-3.51 (m, 6H), 1.26 (t, 6H, J=7.3 Hz).

5 $[\alpha]_D + 75.7^\circ$ (C = 0.412, MeOH)

实施例 75

(+)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(3-甲磺酰氨基-1-丙炔基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚

10 根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用实施例 72(1)的(+)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚(347 mg, 0.628 mmol)和 1-甲磺酰氨基-2-丙炔制备标题化合物(270 mg)。用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆: 盐酸盐): δ 10.40 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H, J=7.6, 7.6 Hz), 7.14-7.40 (m, 5H), 4.11-4.37 (m, 4H), 3.20-3.40 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 1.25 (t, 6H, J=7.3 Hz).
 $[\alpha]_D + 68.1^\circ$ (C = 0.228, MeOH)

20 实施例 76

(-)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

(实施例 56 化合物的光学异构体)

25 (1) (+)和(-)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

通过用制备 HPLC (Chiralpak OD™ 柱, 10%异丙醇/己烷为洗脱剂), 将实施例 48 的外消旋化合物 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚拆分成(+)和(-)-对映体。用 HPLC, Chiralpak OD™ 柱(250 x 4.6 mm), 12%异丙醇/己烷为洗脱剂, 流速 0.5

ml/min, 确定对映体过量。在这些条件下, (+)-和(-)-对映体洗脱的保留时间分别为 16.0 和 18.7 min.

(+)-对映体: $[\alpha]_{\text{D}} +4.25^{\circ}$ ($c = 0.574$, MeOH)

(-)-对映体: $[\alpha]_{\text{D}} -1.82^{\circ}$ ($c = 0.440$, MeOH)

5

(2) 光学活性的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氟基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

根据实施例 55 中说明的类似方法, 用(-)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(619 mg, 1.09 mmol)制备标题化合物(298 mg, 59%)。标题化合物的 NMR 光谱与实施例 55 中相同。

10

(3) (-)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

15

根据实施例 56 中说明的类似方法, 用以上的光学活性的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氟基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(185 mg, 0.396 mmol)制备标题化合物(196 mg, 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 : 盐酸盐): δ 10.26 (brs, 1H), 8.38 (brs, 1H), 8.21 (brs, 1H), 7.79-7.92 (m, 6H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=9.9$ Hz), 7.08 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.20-3.44 (m, 6H), 1.21 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

20

$[\alpha]_{\text{D}} -12.2^{\circ}$ ($C = 0.118$, MeOH)

实施例 77

(+)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-[4-(N-羟乙基氨基甲酰基)-1-丁炔基]-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚

25

根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用实施例 72(1)的(+)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚(102 mg, 0.185 mmol)和 N-羟乙基-4-戊炔酰胺制备标题化合物(740 mg).

用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐

酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆: 盐酸盐): δ 10.30 (brs, 1H), 8.01-8.09 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (ddd, 1H, J=1.5, 7.4, 7.4 Hz), 7.14-7.40 (m, 4H), 4.70 (brs, 1H), 4.13-4.31 (m, 2H), 3.10-3.48 (m, 10H), 2.68 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.40 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.24 (t, 6H, J=7.1 Hz).
[α]_D + 66.2° (C = 0.172, MeOH)

实施例 78

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶

(1) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶

根据实施例 74(1)中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶(600 mg, 1.09 mmol)制备标题化合物(316 mg, 64%)。标题化合物的 NMR 光谱与实施例 74(1)中的相同。

(2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶

根据实施例 56 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吡啶(261 mg, 0.578 mmol)制备标题化合物(297 mg, 定量)。标题化合物的 NMR 光谱与实施例 74(2)中的相同。

实施例 79

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-乙氧基羰基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

在 60℃、通 CO 气体下, 将实施例 48 的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶(300 mg, 0.527 mmol)、

三乙胺(0.15 mL, 1.08 mmol)和(PPh_3)₂PdCl₂ (40 mg, 0.087 mmol)在乙醇(1.5 mL)和甲苯(1.5 mL)混合溶剂中的混合液搅拌 7 小时。加入饱和 NaHCO₃ 水溶液, 将该混合液用乙酸乙酯提取。提取液经 MgSO₄ 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 50:1 氯仿/甲醇洗脱得到标题化合物(273 mg, 定量)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.72-7.81 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H, J=2.0, 8.7 Hz), 4.47 (q, 2H, J=7.1 Hz), 3.78-3.99 (m, 2H), 2.74 (t, 2H, J=6.3 Hz), 2.57 (q, 4H, J=6.9 Hz), 1.45 (t, 3H, J=7.1 Hz), 0.95 (t, 6H, J=6.9 Hz)。

实施例 80

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-N,N-二甲基氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

向 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-乙氧基羰基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶(43.4 mg, 0.0843 mmol)在甲醇(0.2 mL)和 THF (0.2 mL)混合溶剂中的溶液中加入 4N NaOH 水溶液(0.13 mL, 0.52 mL), 室温下, 将该混合液搅拌 2 小时。真空除去溶剂, 加入 4N HCl 的二氧六环溶液。再真空蒸发溶剂。将残留物溶于 DMF (1 mL)中, 加入二甲胺盐酸盐(125 mg, 0.153 mmol)、1-羟基苯并三唑(220 mg, 0.163 mmol)、WSC HCl (309 mg, 0.161 mmol)和三乙胺(0.1 mL, 0.717 mmol)。室温下, 将该混合液搅拌 64 小时, 加入饱和 NaHCO₃ 水溶液。将该混合液用乙酸乙酯-甲苯提取, 提取液用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 50:1 至 20:1 氯仿/甲醇洗脱得到标题化合物(206 mg)。用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆: 盐酸盐): δ 10.37 (brs, 1H), 7.83-7.94 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H, J=2.0, 8.6 Hz), 7.06 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.00-3.48 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.20 (t, 6H, J=7.1 Hz)。

实施例 81

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-N-羧乙基氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

根据实施例 80 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三
5 氟甲基-6-乙氧基羰基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶(65.9 mg, 0.128 mmol)和 2-乙醇胺制备标题化合物(18.7 mg, 26%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 : 盐酸盐): δ 10.14 (brs, 1H), 8.95 (t, 1H, $J=5.3$ Hz),
8.21 (s, 1H), 7.79-7.92 (m, 6H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H, $J=1.5$,
8.4 Hz), 7.10 (s, 1H), 4.18-4.23 (m, 2H), 3.17- 3.72 (m, 10H), 1.21 (t, 6H,
10 $J=7.3$ Hz).

实施例 82

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-羧乙基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

15 向 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-乙氧基羰基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶(605 mg, 0.118 mmol)在甲苯(1 mL)溶液中滴加入 1.01N 二异丁基氢化铝的甲苯溶液(0.36 mL, 0.364 mmol)。将该混合液温热至室温 4 小时。加入饱和 NaHCO_3 水溶液和乙酸乙酯。过滤除去不溶性物质, 分离有机层, 经 MgSO_4 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 30:1 至 15:1 氯仿/甲醇洗脱得到标题化合物(5 mg, 9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 2H),
7.31 (s, 2H), 7.22 (dd, 1H, $J=2.0$, 8.6 Hz), 4.82 (s, 2H), 3.79-3.92 (m, 2H),
2.62-2.84 (m, 2H), 2.60 (q, 4H, $J=7.1$ Hz), 0.97 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

25 实施例 83

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-N-甲基氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

根据实施例 80 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三
氟甲基-6-乙氧基羰基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶(50.3 mg, 0.0978

mmol)和甲胺盐酸盐制备标题化合物(10.4 mg, 20%).

¹H-NMR (DMSO-d₆: 盐酸盐): δ 10.16 (brs, 1H), 8.94 (br, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79-7.92 (m, 5H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.18-4.22 (m, 2H), 3.20-3.44 (m, 6H), 2.87 (d, 3H, J=4.3 Hz), 1.21 (t, 6H, J=7.3 Hz).

实施例 84

1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-4-溴-6-氨基甲酰基-2-羟基吡啶

(1) 1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-4-溴-6-氨基-2-羟基吡啶

通氮气下, 向 Pd₂(dba)₃CHCl₃ (60.1 mg, 5 mol%)和 PPh₃ (60.9 mg, 20 mol%)中加入无水 DMF (0.5 mL)。室温下, 将得到的沉淀搅拌 30 分钟, 期间颜色由红变为黄/橙色。向其中加入溶于无水 DMF (1.0 mL) 中的 1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-4-溴-6-碘-2-羟基吡啶 (626.4 mg, 1.16 mmol)。然后向得到的红色溶液中加入 Zn(CN)₂。将得到的沉淀加热至 60℃(浴温), 在此温度下继续搅拌 4 小时。将该混合液冷却至室温, 用 EtOAc:甲苯(1:1, 10 mL)稀释。混合液用 H₂O (6 mL)洗涤。然后将水相用 EtOAc:甲苯(1:1, 5 mL x 5)提取。合并有机相, 干燥(无水 MgSO₄)。过滤后, 真空除去溶剂。然后将得到的橙色固体经快速层析纯化(硅胶, 1%-2%-3% MeOH 的 CHCl₃ 溶液洗脱)得到标题化合物, 为亮棕/橙色固体(462.6 mg, 91%)。

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 1.030 (6H, t, J= 7.3Hz), 2.666 (5H, m), 2.763 (1H, m), 3.679 (1H, ddd, J= 11.6, 5.9 和 5.9 Hz), 4.109 (1H, ddd, J= 14.8, 5.9 和 5.9 Hz), 7.140 (1H, d, J= 1.3 Hz), 7.272-7.360 (2H, m), 7.410 (1H, d, J= 1.0 Hz), 7.423 (1H, m), 8.197 (1H, dd, J= 7.9 和 1.6 Hz).

(2) 1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-4-溴-6-氨基甲酰基-2-羟基吡啶

在 50℃下, 向 1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-4-溴-6-

氨基-2-羟基吲哚(462.6 mg, 1.06 mmol)的无水 t-BuOH (30 mL)溶液中加入粉末状的 KOH (1.2 g, 20 eq)。将得到的溶液搅拌 1 小时, 然后冷却至室温。加入冰, 将混合液用 EtOAc (3 x 20 mL)提取。合并提取液, 干燥(无水 MgSO_4)。过滤后, 真空除去溶剂得到亮棕色固体。

5 经柱层析纯化(硅胶, EtOAc:EtOH:Et₃N, 80:20:2 洗脱)得到标题化合物, 为白色固体(346.5 mg, 69%)。

¹H-NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 1.025 (6H, t, J= 7.3 Hz), 2.619 (2H, q, J=6.9 Hz), 2.638 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.725 (1H, m), 2.816 (1H, m), 3.836 (1H, m), 3.958 (1H, m), 5.828 (1H, brs), 6.486 (1H, brs), 7.201-7.344 (2H, m), 7.412 (1H, ddd, J= 7.6, 1.3 和 1.3 Hz), 7.508 (2H, m), 8.236 (1H, dd, J= 7.9 和 1.3 Hz)。

实施例 85

15 1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-4-溴-6-[3-(N-乙基脲基)-1-丙炔基]-2-羟基吲哚

通氮气下, 向 1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-4-溴-6-碘-2-羟基吲哚(21.0 mg, 3.89×10^{-5} mol)、N-乙基-N'-炔丙基脲(7.36 mg, 1.5 eq)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4.10 mg, 15 mol%)和 CuI (1.10 mg, 15 mol%)中加入无水 Et₃N (0.5 mL)、无水甲苯(0.5 mL)和无水 THF (0.5 mL)。将得到的黄色混合物加热至 50℃(浴温), 在此温度下搅拌 2 小时。然后真空除去溶剂得到黄色固体。经柱层析纯化(硅胶, 10% MeOH 的 CHCl_3 溶液洗脱)得到标题化合物(18.8 mg, 86%), 为亮棕色固体。

25 ¹H-NMR (CDCl_3 , 270 MHz): δ 0.958 (6H, t, J= 7.25 Hz), 0.993 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.486-2.637 (3H, m), 3.014 (3H, m), 3.757 (1H, brt, J=6.6 Hz), 3.877 (0.67 H, brd, J=5.6 Hz), 4.062 (1.33 H, brd, J=5.9 Hz), 5.991 (1 H, brt, J=5.6 Hz), 6.247 (1 H, brt, J=5.6 Hz), 7.096 (1 H, d, J=1.3 Hz), 7.128 (1 H, d, J=1.3 Hz), 7.310 (1 H, td, J=7.9 和 1.65 Hz), 7.359 (1 H, td, J=7.9 和 1.65 Hz), 7.449 (1 H, td, J=7.3 和 1.65 Hz), 8.126 (1 H, dd, J=7.9 和 1.65 Hz)。

实施例 86

1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴-6-[3-(2-氧代-1-咪唑烷基)-1-丙炔基]-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚

通氮气下, 向 1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-4-溴-6-碘-2-羟基吲哚(25.0 mg, 4.64×10^{-5} mol)、3-(2-氧代-1-咪唑烷基)-1-丙炔(8.6 mg, 1.5 eq)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4.88 mg, 15 mol%)和 CuI (1.32 mg, 15 mol%)中加入无水 Et₃N (0.5 mL)、无水甲苯(0.5 mL)和无水 THF (0.5 mL)。将得到的黄色混合液加热至 50℃(浴温), 在此温度下搅拌 1 小时 20 分钟。然后真空除去溶剂得到黄色固体。经柱层析纯化(硅胶, 6% MeOH 的 CHCl₃ 溶液洗脱)得到标题化合物(23.9 mg, 92%), 为亮棕色固体。

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 1.183 (6H, t, J= 7.3 Hz), 2.920 (5H, m), 3.122 (1H, m), 3.481 (3H, m), 3.602 (2H, m), 4.043 (1H, m), 4.194 (2H, s), 4.703 (1H, brs), 7.111-7.432 (5H, m), 8.226 (1H, dd, J=7.43 和 1.65 Hz)。

实施例 87

1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴-6-[3-(2-氧代-1,3-噁唑啉-3-基)-1-丙炔基]-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚

通氮气下, 向 1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-4-溴-6-碘-2-羟基吲哚(31.5 mg, 5.84×10^{-5} mol)、3-(2-氧代-1,3-噁唑啉-3-基)-1-丙炔(10.95 mg, 1.5 eq)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6.15 mg, 15 mol%)和 CuI (1.7 mg, 15 mol%)中加入无水 Et₃N (0.5 mL)、无水甲苯(0.5 mL)和无水 THF (0.5 mL)。将得到的黄色混合液加热至 50℃(浴温), 在此温度下搅拌 1 小时 20 分钟。然后真空除去溶剂得到黄色固体。经柱层析纯化(硅胶, 3% MeOH 的 CHCl₃ 溶液洗脱)得到标题化合物(24.9 mg, 76%), 为白色固体。用 4N HCl 的二氧六环溶液处理, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz: 盐酸盐): δ 1.234 (6H, brt, J= 6.6 Hz), 3.315 (8H, m), 3.683 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.116 (1H, m), 4.201 (1H, m),

4.310 (2H, s), 7.253-7.497 (5H, m), 8.146 (1H, dd, $J=7.4$ 和 1.65 Hz).

实施例 88

1-(2-二乙氨基乙基)-3-(2-氯苯基)-3-羟基-4-氯-6-甲酰胺基-2-羟基吲哚

5 (1) 1-(2-二乙氨基乙基)-3-(2-氯苯基)-3-羟基-4-氯-6-氟基-2-羟基吲哚

通氮气下, 向 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (5.69 mg, 5 mol%) 和三苯膦 (5.76 mg, 20 mol%) 中加入无水 DMF (0.5 mL)。室温下, 将该混合液搅拌 30 分钟得到橙/黄色混合液。然后向其中顺次加入 1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-氯苯基)-4-氯-6-碘-2-羟基吲哚 (57.0 mg, 1.1×10^{-4} mol) 和
10 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (17.2 mg, 0.8 eq, 60%)。将得到的混悬液加热至 60°C (浴温), 在此温度下搅拌 3 小时。将该混合液冷却, 用 EtOAc: 甲苯 (10 mL, 1:1) 稀释。混合液用 H_2O (2 x 10 mL) 洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4)。过滤后, 真空除去溶剂得到粗品的标题化合物。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ 1.031 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.6494 (6H, m), 3.732 (1H, m), 4.075 (1H, m), 7.231-7.480 (5H, m), 8.176 (1H, d, $J=7.9$ Hz)。

(2) 1-(2-二乙氨基乙基)-3-(2-氯苯基)-3-羟基-4-氯-6-甲酰胺基-2-羟基吲哚

20 在通氮气、搅拌下, 将粗品 1-(2-二乙氨基乙基)-3-(2-氯苯基)-3-羟基-4-氯-6-氟基-2-羟基吲哚 (1.1×10^{-4} mol) 溶于无水 $t\text{-BuOH}$ (2 mL) 中, 温热至 50°C (浴温)。加入固体 KOH (123 mg, 20 eq), 在 50°C 下, 将该混合液快速搅拌 1 小时。将混合液冷却, 加入冰 (约 10 g)。然后将该两相混合液用 EtOAc (2 x 20 mL) 提取。合并提取液, 干燥 (无水
25 MgSO_4)。过滤后, 真空除去溶剂。经快速层析纯化 (硅胶, 用 5% MeOH 的 CHCl_3 溶液和 EtOAc:EtOH: Et_3N , 80:10:2 洗脱) 得到标题化合物 (21.1 mg, 44% (2 步))。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ 1.046 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.676 (5H, m), 2.866 (1H, m), 3.816 (1H, m), 4.054 (1H, m), 5.800 (1H, brs), 6.522 (1H,

brs), 7.160-7.307 (2H, m), 7.342 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 7.414 (1H, dt, $J=6.3$ 和 1.65 Hz), 7.464 (1H, s), 8.217 (1H, dd, $J=6.6$ 和 1.0 Hz)。

实施例 89

5 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-[3-(2-氧代-1-咪唑烷基)-1-丙炔基]-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚

(1) 3-(2-氧代-1-咪唑烷基)-1-丙炔

室温下, 向亚乙基脒(2.0 g, 23.2 mmol)的 THF (80 mL)混悬液中滴加 1.47 N n-BuLi 的己烷溶液(15.8 mL, 23.2 mmol)。加入 3-溴丙炔
10 (2.0 mL, 22.4 mmol), 室温下将该混合液搅拌 30 分钟, 然后在 50°C 下搅拌 2 小时。加入 5% KHSO_4 水溶液, 将该混合液用乙酸乙酯提取。有机层经 MgSO_4 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 1:1 至 0:1 己烷/乙酸乙酯洗脱得到标题化合物(641 mg, 22%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4.74 (brs, 1H), 4.02 (d, 2H, $J=2.4$ Hz), 3.41-3.57 (m, 4H), 2.24 (t, 1H, $J=2.4$ Hz)。
15

(2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-[3-(2-氧代-1-咪唑烷基)-1-丙炔基]-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚

50°C 下, 将 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-氯
20 苯基)-2-羟基吲哚(720 mg, 0.13 mmol)、3-(2-氧代-1-咪唑烷基)-1-丙炔(280 mg, 0.226 mmol)、三乙胺(1 mL)、CuI (12.8 mg, 0.0372 mmol)和 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (22.6 mg, 0.0322 mmol)在 THF (0.5 mL)和甲苯(0.5 mL)混合溶剂中的混合液搅拌 3 小时。加入水和饱和 NaHCO_3 水溶液, 将该混合液用乙酸乙酯提取。提取液经 MgSO_4 干燥, 浓缩。残留物经
25 硅胶柱层析纯化, 用 30:1 至 20:1 氯仿/甲醇洗脱得到标题化合物(625 mg)。将该化合物溶于二氧六环(4 mL)中, 加入 4N HCl 的二氧六环溶液(1.5 mL)。用甲苯共沸蒸发溶剂。残留固体用乙醚洗涤, 真空干燥得到盐酸盐(583 mg, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 : 盐酸盐): δ 10.30 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, $J=7.3$ Hz),

7.71 (s, 1H), 7.16-7.49 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 4.12-4.33 (m, 4H), 3.26-3.50 (m, 10H), 1.24 (t, 6H, J=7.1 Hz).

实施例 90

5 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-[3-(2-氧代-1,3-噁唑啉-3-基)-1-丙炔基]-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚

(1) 3-(2-氧代-1,3-噁唑啉-3-基)-1-丙炔

向 4-噁唑啉(1.0 g, 11.5 mmol)的 THF (40 mL)混悬液中加入 60% NaH (460 mg, 11.5 mmol)和 3-溴丙炔(1.0 mL, 11.2 mmol)。在 50℃ 下
10 将该混合液搅拌 1 小时，然后在 60℃ 下搅拌 3 小时，倒入 5% KHSO₄ 水溶液中，用乙酸乙酯提取。有机层经 MgSO₄ 干燥，浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化，用 1:1 己烷/乙酸乙酯洗脱得到标题化合物(1.02 g, 71%)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4.37 (dd, 2H, J=7.1, 8.7 Hz), 4.10 (d, 2H, J=2.4 Hz),
15 3.67 (dd, 2H, J=7.1, 8.7 Hz), 2.31 (t, 1H, J=2.4 Hz)。

(2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-[3-(2-氧代-1,3-噁唑啉-3-基)-1-丙炔基]-3-羟基-3-(2-氯苯基)-2-羟基吲哚

50℃ 下，将 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-氯
20 苯基)-2-羟基吲哚(796 mg, 0.144 mmol)、3-(2-氧代-1,3-噁唑啉-3-基)-1-丙炔(464 mg, 0.371 mmol)、CuI (10.8 mg, 0.0567 mmol)和(PPh₃)₂PdCl₂ (18.6 mg, 0.0265 mmol)的三乙胺(1 mL)混合液搅拌 4.5 小时。加入水和饱和 NaHCO₃ 水溶液，将该混合液用乙酸乙酯提取。提取液经 MgSO₄ 干燥，浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化，用 80:1 至 50:1 氯仿/甲醇洗
25 脱得到标题化合物(738 mg)。将该化合物溶于二氧六环(2 mL)中，加入 4N HCl 二氧六环溶液(1 mL)。用甲苯共沸蒸发溶剂。残留固体用乙醚洗涤，真空干燥得到盐酸盐(528 mg, 63%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆: 盐酸盐): δ 10.48 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.28-7.49 (m, 5H), 4.07-4.38 (m, 6H), 3.71 (dd, 2H, J=8.1,

8.1 Hz), 3.26-3.44 (m, 6H), 1.25 (t, 6H, J=7.1 Hz).

实施例 91

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2,4-二氯苯基)-2-羟基吲哚

(1) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2,4-二氯苯基)-2-羟基吲哚

室温下, 向 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘靛红(150 mg, 0.341 mmol)在乙醚(2 mL)和甲苯(1 mL)混合溶剂中的溶液中滴加入新制的 0.794 N 2,4-二氯苯基碘化镁的乙醚液(0.45 mL, 0.387 mmol)。相同温度下, 将该混合液搅拌 1 小时, 用 NaHCO₃ 水溶液猝灭反应物。将该混合液用乙酸乙酯提取, 提取液经 MgSO₄ 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 80:1 至 50:1 氯仿/甲醇洗脱得到标题化合物(111 mg, 55%)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.03 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H, J=2.0, 8.4 Hz), 7.26 (d, 1H, J=2.0 Hz), 3.98-4.08 (m, 1H), 3.68-3.80 (m, 1H), 2.51-2.79 (m, 6H), 1.02 (t, 6H, J=7.3 Hz)。

(2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氟基-3-羟基-3-(2,4-二氯苯基)-2-羟基吲哚

根据实施例 55 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2,4-二氯苯基)-2-羟基吲哚(782 mg, 0.138 mmol)制备标题化合物(412 mg, 64%)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.04 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.58 (d, 1H, J=0.7 Hz), 7.42 (d, 1H, J=0.7 Hz), 7.41 (dd, 1H, J=1.8, 8.6 Hz), 7.26 (d, 1H, J=1.8 Hz), 4.06-4.17 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 2.53-2.86 (m, 6H), 1.00 (t, 6H, J=7.1 Hz)。

(3) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2,4-二氯苯基)-2-羟基吡啶

50℃下, 向 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基-3-羟基-3-(2,4-二氯苯基)-2-羟基吡啶(315 mg, 0.648 mmol)的叔丁醇(5 mL)溶液中加入粉末状的 KOH (约 300 mg)。在相同温度下, 将混合液搅拌 30 分钟, 通过硅藻土层过滤。将该硅藻土用 THF 洗涤, 浓缩滤液。将残留物在水和乙酸乙酯之间分散, 分离有机层。有机层经 MgSO_4 干燥, 浓缩得到标题化合物(248 mg, 66%)。将该化合物溶于二氧六环(2.5 mL)中, 加入 4N HCl 的二氧六环溶液(0.5 mL)。用甲苯共沸蒸发溶剂至干得到标题化合物的盐酸盐(331 mg, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 : 盐酸盐): δ 10.37 (brs, 1H), 8.35 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, $J=8.9$ Hz), 7.85 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.50-7.61 (m, 3H), 4.13-4.39 (m, 2H), 3.16-3.47 (m, 6H), 1.26 (t, 6H, $J=7.3$ Hz)。

15 实施例 92

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2,4-二氯苯基)-2-羟基吡啶

(1) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2,4-二氯苯基)-2-羟基吡啶

20 在-78℃下, 向 1-溴-2,4-二氯苯(0.13 mL, 1.15 mmol)的 THF (7.5 mL)溶液中滴加 1.47 N BuLi 的己烷溶液(0.77 mL, 1.13 mmol), 将该混合液搅拌 15 分钟。在-78℃下, 用 15 分钟向得到的溶液中滴加 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘酞红(500 mg, 1.14 mmol)的 THF (6 mL)溶液。相同温度下, 将该混合液搅拌 40 分钟, 用 NaHCO_3 水溶液猝灭反应物。将该混合液用乙酸乙酯提取, 提取液经 MgSO_4 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 80:1 至 50:1 氯仿/甲醇洗脱得到标题化合物(576 mg, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 2H), 2.71 (t, 2H, $J=6.4$ Hz),

2.59 (q, 4H, J=7.1 Hz), 1.02 (dt, 6H, J=2.1, 7.1 Hz).

(2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氟基-3-羟基-3-(2,4-二氟苯基)-2-羟基吡啶

5 根据实施例 91(2)中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2,4-二氟苯基)-2-羟基吡啶(400 mg, 0.722 mmol)制备标题化合物(278 mg, 85%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.51-7.60 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 6.82-6.93 (m, 2H), 3.77-3.94 (m, 2H), 2.72 (dt, 2H, J=2.4, 6.3 Hz), 2.58 (q, 10 4H, J=7.1 Hz), 0.99 (dt, 6H, J=2.2, 7.1 Hz).

(3) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2,4-二氟苯基)-2-羟基吡啶

15 根据实施例 91 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氟基-3-羟基-3-(2,4-二氟苯基)-2-羟基吡啶(238 mg, 0.525 mmol)制备标题化合物(234 mg, 88%).

¹H-NMR (DMSO-d₆: 盐酸盐): δ 10.36 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73-7.87 (m, 2H), 6.99-7.47 (m, 4H), 4.19-4.35 (m, 2H), 3.21-3.40 (m, 6H), 1.25 (t, 6H, J=7.1 Hz).

20

实施例 93

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-[3-(N-乙基脲基)-1-丙炔基]-3-羟基-3-(2-氟苯基)-2-羟基吡啶

25 根据实施例 73 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-氟苯基)-2-羟基吡啶(408 mg, 0.738 mmol)制备标题化合物(206 mg, 48%). 标题化合物的 NMR 光谱与实施例 73 中的相同。

实施例 94

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2,5-二氯苯基)-2-羟基吲哚

5 (1) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2,5-二氯苯基)-2-羟基吲哚

根据实施例 92(1)中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘靛红(200 mg, 0.454 mmol)和 2,5-二氯溴苯制备标题化合物(137 mg, 51%).

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.08 (brs, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H, J=2.4, 8.6 Hz), 7.15 (d, 1H, J=8.6 Hz), 3.93-4.03 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 2.53-2.82 (m, 6H), 1.02 (t, 6H, J=7.1 Hz).

(2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氟基-3-羟基-3-(2,5-二氯苯基)-2-羟基吲哚

15 根据实施例 91(2)中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2,5-二氯苯基)-2-羟基吲哚(870 mg, 1.48 mmol)制备标题化合物(585 mg, 81%).

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.08 (brs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H, J=2.5, 8.3 Hz), 7.17 (d, 1H, J=8.3 Hz), 4.01-4.11 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 1H), 2.49-2.86 (m, 6H), 0.99 (t, 6H, J=7.1 Hz).

(3) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2,5-二氯苯基)-2-羟基吲哚

25 根据实施例 91 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氟基-3-羟基-3-(2,5-二氯苯基)-2-羟基吲哚(41.7 mg, 0.0857 mmol)制备标题化合物(34.8 mg, 75%).

¹H-NMR (DMSO-d₆:盐酸盐): δ 10.36 (brs, 1H), 8.35 (brs, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.85 (s, 1H), 7.80 (brs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H, J=2.6, 8.6 Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.6 Hz), 4.16-4.39 (m, 2H),

3.24-3.45 (m, 6H), 1.26 (t, 6H, J=7.1 Hz).

实施例 95

光学活性的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-氨基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

根据实施例 61(1)中说明的类似方法, 用实施例 76(1)的(+)-1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶(239 mg, 0.42 mmol)制备标题化合物(206 mg, 48%). 标题化合物的 NMR 光谱与实施例 61(1)中的相同。

实施例 96

光学活性的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-氨基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

(1) 光学活性的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氟基-3-氨基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

根据实施例 91(2)中说明的类似方法, 用实施例 95 的光学活性的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-氨基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶(485 mg, 0.0855 mmol)制备标题化合物(172 mg, 43%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.71-7.83 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.10 (dd, 1H, J=2.0, 8.6 Hz), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.66-3.76 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 2H), 2.53 (q, 4H, J=7.2 Hz), 2.52 (brs, 2H), 0.93 (t, 6H, J=7.2 Hz).

(2) 光学活性的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-氨基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

根据实施例 91 中说明的类似方法, 用光学活性的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氟基-3-氨基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶(160 mg, 0.0343 mmol)制备标题化合物(151 mg, 79%).

¹H-NMR (DMSO-d₆:盐酸盐): δ 10.31 (brs, 1H), 8.48 (brs, 1H), 8.36(s,

1H), 8.00 (s, 1H), 7.82-7.94 (m, 5H), 7.50-7.61 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, J=8.6 Hz), 4.18-4.41 (m, 2H), 3.13-3.81 (m, 6H), 1.23 (t, 6H, J=7.1 Hz).

5 实施例 97

1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(3-吡啶基)-4-溴-2-羟基吲哚

在-78℃、通氮气下, 向 n-BuLi (0.16 mL, 1.0 eq, 1.53M 己烷液) 的无水 Et₂O (1.0 mL) 溶液中加入 3-溴吡啶(40.8 mg, 0.0249 mL, 1.05 eq) 的无水 Et₂O (0.5 mL) 溶液。在-78℃下, 将得到的亮黄色沉淀物搅拌
10 30 分钟, 然后滴加 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红(80.0 mg, 2.46 x 10⁻⁴ mol) 的无水 Et₂O (1.5 mL) 溶液。再将该溶液搅拌 7.5 小时。向得到的棕色反应混合液中加入饱和 NH₄Cl (1.5 mL) 水溶液, 将反应混合液温热至室温。混合液用 EtOAc 提取, 将合并的提取液干燥(无水 Na₂SO₄)。过滤, 然后真空除去溶剂。经柱层析纯化(硅胶, 1%-1.5%-2% MeOH 的 CHCl₃ 液洗脱)得到标题化合物, 为亮黄色油状物(35.5 mg, 36%)。
15 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 0.946 (6H, t, J= 7.3 Hz), 2.561 (4H, q, J=7.3 Hz), 2.706 (4H, m), 3.784 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.916 (1H, dd, J=7.3 和 1.0 Hz), 7.174-7.305 (3H, m), 7.928 (1H, td, J=8.25 和 2.0 Hz), 8.413 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.475 (1H, dd, J=4.95 和 1.3 Hz)。

20

实施例 98

1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(3-喹啉基)-4-溴-2-羟基吲哚

在-50℃(内温)、通氮气下, 向 3-溴喹啉(56.3 mg, 1.1 eq) 的无水 Et₂O (1.0 mL) 溶液中加入 n-BuLi (0.18 mL, 1.1 eq, 1.53M 己烷液)。继续搅拌
25 20 分钟, 然后向得到的红/棕色沉淀物中加入 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红(80.0 mg, 2.46 x 10⁻⁴ mol) 的无水 Et₂O (2.0 mL) 溶液。在-50℃下, 将得到的深蓝色混合液再搅拌 8.5 小时。加入饱和 NH₄Cl (1.5 mL) 水溶液, 将反应混合液温热至室温。混合液用 EtOAc 提取, 将合并的提取液干燥(无水 Na₂SO₄)。过滤, 然后真空除去溶剂。经快

速层析纯化(硅胶, 2% MeOH 的 CHCl_3 液洗脱)得到标题化合物, 为黄色油状物(5.3 mg, 5%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ 0.964 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.592 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.604 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.747 (2H, m), 3.830 (2H, m), 6.966 (1H, dd, $J=7.1$ 和 1.0 Hz), 7.228-7.283 (2H, m), 7.549 (1H, t, $J=8.25$ Hz), 7.710 (1H, ddd, $J=6.9$, 1.3 和 1.3 Hz), 7.845 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.443 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.654 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

实施例 99

10 1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-苯并[b]噻吩基)-4-溴-2-羟基吲哚

在 -40°C (浴温)下, 向苯并[b]噻吩(86.8 mg, 2.1 eq)的无水 THF (2 mL)溶液中加入 $n\text{-BuLi}$ (0.423 mL, 1.53M 己烷液, 2.1 eq)。将得到的无色溶液搅拌 30 分钟, 然后加入 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红(100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)的无水 THF (2 mL)溶液。在 -40°C 下, 继续搅拌 9 小时。加入饱和 NH_4Cl 水溶液(1.5 mL), 将混合液温热至室温。混合液用 EtOAc 提取, 将合并的提取液干燥(无水 Na_2SO_4)。过滤, 然后真空除去溶剂。经柱层析纯化(硅胶, 1%-2% MeOH 的 CHCl_3 液洗脱)得到标题化合物, 为黄色油状物(43.0 mg, 30%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ 0.970 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.564 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 2.578 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.727 (2H, m), 3.792 (2H, m), 6.948 (1H, dd, $J=6.9$ 和 2.3 Hz), 7.186 (1H, s), 7.305 (4H, m), 7.678 (1H, ddd, $J=4.6$, 3.7 和 3.0 Hz), 7.778 (1H, m).

实施例 100

25 1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-苯并[b]呋喃基)-4-溴-2-羟基吲哚

在 -40°C (浴温)下, 向苯并[b]呋喃(76.4 mg, 2.1 eq)的无水 THF (2 mL)溶液中加入 $n\text{-BuLi}$ (0.423 mL, 1.53M 己烷液, 2.1 eq)。将得到的亮黄色溶液搅拌 30 分钟, 然后加入 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红(100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)的无水 THF (2 mL)溶液。在 -40°C 下, 继续搅拌 9

小时。加入饱和 NH_4Cl (1.5 mL)水溶液, 将反应混合液温热至室温。混合液用 EtOAc 提取, 将合并的提取液干燥(无水 Na_2SO_4)。过滤, 然后真空除去溶剂。经柱层析纯化(硅胶, 1%-2% MeOH 的 CHCl_3 液洗脱)得到标题化合物, 为黄色油状物(29.0 mg, 21%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz): δ 0.992 (6H, t, $J=6.9$ Hz), 1.256 (1H, brs), 2.581 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.596 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 2.736 (2H, m), 3.836 (2H, m), 6.919 (1H, s), 6.943 (1H, dd, $J=7.3$ 和 10.3 Hz), 7.249(4H, m), 7.374(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.552 (1H, m)。

10 实施例 101

1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(3-苯并[b]噻吩基)-4-溴-2-羟基吡啶

在 -40°C (浴温)下, 向 3-溴苯并[b]噻吩(146.5 mg, 2.2 eq)的无水 THF (2 mL)溶液中加入 t-BuLi (0.40 mL, 1.70M 戊烷液, 2.1 eq)。将得到的亮黄色溶液搅拌 30 分钟, 然后加入 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴
15 靛红(100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)的无水 THF (2 mL)溶液。在 -40°C 下, 继续搅拌 9 小时。加入饱和 NH_4Cl (1.5 mL)水溶液, 将反应混合液温热至室温。混合液用 EtOAc 提取, 将合并的提取液干燥(无水 Na_2SO_4)。过滤, 然后真空除去溶剂。经柱层析纯化(硅胶, 1%-2% MeOH 的 CHCl_3 液洗脱)得到标题化合物, 为黄/棕色粉末(119.3 mg, 84%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ 1.025 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 2.616 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 2.656 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 2.705 (1H, m), 2.884 (1H, ddd, $J=13.5$, 7.9 和 7.9 Hz), 3.732 (1H, ddd, $J=12.5$, 7.6 和 4.9 Hz), 4.061 (1H, ddd, $J=14.2$, 7.6 和 7.6 Hz), 6.930 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.248 (3H, m), 7.393 (2H, m), 7.689 (1H, ddd, $J=4.3$, 2.6 和 2.6 Hz), 7.845 (1H, ddd, $J=4.3$, 2.6 和 2.6
25 Hz)。

实施例 102

1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(3-噻吩基)-4-溴-2-羟基吡啶

在 -40°C (浴温)、通氮气并搅拌下, 向 3-溴噻吩(105.5 mg, 2.1 eq)

的无水 THF (2 mL)溶液中加入 t-BuLi (0.38 mL, 2.1 eq, 1.7M 戊烷液)。继续搅拌 30 分钟, 然后滴加入 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红(100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)的无水 THF (2 mL)溶液。在-40℃下, 将得到的红色溶液搅拌 8 小时。加入饱和 NH₄Cl 水溶液(1.5 mL), 将反应混合液
5 温热至室温。混合液用 EtOAc 提取, 将合并的提取液干燥(无水 Na₂SO₄)。过滤, 然后真空除去溶剂。经柱层析纯化(硅胶, 1%-2% MeOH 的 CHCl₃ 液洗脱)得到标题化合物, 为亮棕色泡沫状物(124.5 mg, 99%)。

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 1.037 (6H, t, J= 7.3 Hz), 2.660 (4H, m),
10 2.724 (1H, m), 2.872 (1H, m), 3.736 (1H, ddd, J=14.2, 7.9 和 5.3 Hz), 4.017 (1H, ddd, J=14.5, 7.6 和 7.6 Hz), 6.893 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.902 (1H, dd, J=7.3 和 1.0 Hz), 7.157-7.269 (3H, m), 7.301 (1H, d, J=5.3 Hz)。

实施例 103

15 1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(3-呋喃基)-4-溴-2-羟基吲哚

在-78℃(浴温)、通氮气并搅拌下, 向 3-溴呋喃(95.1 mg, 2.1 eq)的无水 THF (2 mL)溶液中加入 t-BuLi (0.38 mL, 2.1 eq, 1.7M 戊烷液)。继续搅拌 1 小时, 然后滴加入 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红(100.0 mg, 3.08×10^{-4} mol)的无水 THF (2 mL)溶液。在-40℃下, 将得到的红色溶液搅拌 8 小时。加入饱和 NH₄Cl 水溶液(1.5 mL), 将反应混合液
20 温热至室温。混合液用 EtOAc 提取, 将合并的提取液干燥(无水 Na₂SO₄)。过滤, 然后真空除去溶剂。经柱层析纯化(硅胶, 1%-2% MeOH 的 CHCl₃ 液洗脱)得到标题化合物, 为黄色固体(103.3 mg, 85%)。

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 1.207 (6H, t, J= 7.3 Hz), 2.618 (4H, q, J=7.3 Hz), 2.746 (2H, m), 3.809 (2H, m), 6.431 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.913 (1H, dd, J=7.3 和 1.6 Hz), 7.178-7.274 (3H, m), 7.398 (1H, d, J=2.0 Hz)。
25

实施例 104

1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-吲哚基)-4-溴-2-羟基吲哚

在-78℃(浴温)、通氮气并搅拌下, 向吲哚(39.7 mg, 1.1 eq)的无水 THF (2 mL)溶液中加入 n-BuLi (0.22 mL, 1.1 eq, 1.53M 己烷液)。继续搅拌 1 小时, 然后向溶液中通入 CO₂ 气体约 30 分钟。将反应混合液温热至室温, 室温下继续搅拌 30 分钟。真空除去溶剂得到白/浅黄色固体, 真空下(10 mmHg)放置 17 小时。通氮气下, 向此干燥的固体中加入无水 THF (2 mL)。将得到的澄清溶液冷却至-78℃ (浴温), 滴加入 t-BuLi (0.20 mL, 1.1 eq, 1.7 M 戊烷液)。将该无色溶液搅拌 1 小时, 然后滴加入 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红(100.0 mg, 3.08 x 10⁻⁴ mol)的无水 THF (2 mL)溶液。在-40℃下, 将得到的红色溶液搅拌 7.5 小时。向该溶液中加入水(1.5 mL), 将混合液温热至室温。然后加入饱和 NH₄Cl 水溶液(1.5 mL)。混合液用 EtOAc 提取, 将合并的提取液干燥(无水 Na₂SO₄)。过滤, 然后真空除去溶剂。经柱层析纯化(硅胶, 1%-1.5% MeOH 的 CHCl₃ 液洗脱)得到标题化合物, 为红色油状物(39.4 mg, 29%)。

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 0.936 (6H, m, J= 6.9Hz), 2.564 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.622 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.735 (2H, m), 3.662 (1H, ddd, J=11.9, 5.6 和 5.6 Hz), 3.966 (1H, ddd, J=14.2, 6.9 和 6.9 Hz), 6.406 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.883 (1H, dd, J=5.9 和 3.0 Hz), 7.047 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.145 (1H, dt, J=7.7 和 1.0 Hz), 7.203-7.534 (4H, m), 9.530 (1H, brs)。

实施例 105

1-(2-二乙氨基乙基)-3-羟基-3-(2-苯并噻唑基)-4-溴-2-羟基吲哚

在-78℃(浴温)、通氮气并搅拌下, 向苯并噻唑(83.3 mg, 2.0 eq)的无水 THF (2 mL)溶液中加入 n-BuLi (0.40 mL, 2.0 eq, 1.53M 己烷液)。将得到的亮黄色反应混合液搅拌 1 小时, 然后滴加 1-(2-二乙氨基乙基)-4-溴靛红(100.0 mg, 3.08 x 10⁻⁴ mol)的无水 THF (2 mL)溶液。在-78℃下, 将得到的红色溶液搅拌 7.5 小时。加入饱和 NH₄Cl (1.5 mL)

水溶液, 将反应混合液温热至室温。混合液用 EtOAc 提取, 将合并的提取液干燥(无水 Na₂SO₄), 过滤, 然后真空除去溶剂。经柱层析纯化(硅胶, 1%-3% MeOH 的 CHCl₃ 液洗脱)得到标题化合物, 为亮黄色固体(20.7 mg, 15%)。

5 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz): δ 1.014 (6H, t, J=7.25 Hz), 1.256 (1H, brs), 2.622 (2H, q, J=6.9 Hz), 2.632 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.699 (1H, m), 2.807 (1H, m), 3.814 (1H, m), 3.881 (1H, m), 6.981 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.244 (2H, m), 7.308-7.488 (2H, m), 7.869 (1H, dd, J=8.25 和 1.3 Hz), 7.982 (1H, ddd, J=7.9, 0.7 和 0.7 Hz)。

10

实施例 106

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氟基-3-羟基-3-(2-氟苯基)-2-羟基吲哚

15 根据实施例 55 中说明的类似方法, 用实施例 62(1)的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(2-氟苯基)-2-羟基吲哚 (18.1 mg) 制备标题化合物(10.9 mg, 74%)。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.02 (6H, t, J=7.1 Hz), 2.88-2.57 (6H, m), 4.02-3.79 (2H, m), 6.93-6.86 (1H, m), 7.36-7.22 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.91 (1H, t, J=7.1 Hz)。

20

实施例 107

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-氟苯基)-2-羟基吲哚

25 根据实施例 56 中说明的类似方法, 用实施例 106 的 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-氟基-3-羟基-3-(2-氟苯基)-2-羟基吲哚制备标题化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 1.22 (6H, brs), 3.37-3.20 (6H, m), 4.30-4.10 (2H, m), 7.06-6.97 (1H, m), 7.42-7.20 (3H, m), 7.85-7.70 (2H, m), 7.92 (2H, t, J=6.9 Hz), 8.27 (1H, s), 9.48 (1H, brs)。

实施例 108

1-(2-二乙氨基乙基)-4,6-二氯-3-氨基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

根据实施例 61(1)中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4,6-二氯-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚制备标题化合物。

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz: 盐酸盐): δ 1.18 (6H, t, J=7.2 Hz), 3.22 (4H, q, J=7.2 Hz), 3.30-3.45 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J=8.6, 1.8 Hz), 7.43 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.56-7.61 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.91-7.96 (4H, m)。

10 实施例 109

1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-吗啉代羰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(苯基)-2-羟基吲哚

(1) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(苯基)-2-羟基吲哚

- 15 根据实施例 1 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-6-碘-4-三氟甲基靛红和苯基溴化镁制备标题化合物(53%)。得到的化合物再经反相 HPLC 纯化, 用水-乙腈-三氟乙酸洗脱。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz: 三氟乙酸盐): δ 0.95 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.51-2.58 (4H, m), 2.63-2.68 (2H, m), 3.59-3.73 (1H, m), 3.80-3.89 (1H, m), 4.05 (1H, br), 7.23-7.33 (5H, m), 7.57 (1H, s), 7.65 (1H, s)。

20

(2) 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-(4-吗啉代羰基-1-丁炔基)-3-羟基-3-(苯基)-2-羟基吲哚

- 25 根据参考实施例 21 中说明的类似方法, 用 1-(2-二乙氨基乙基)-4-三氟甲基-6-碘-3-羟基-3-(苯基)-2-羟基吲哚(57.2 mg)和 4-吗啉代羰基-1-丁炔(31.1 mg)制备标题化合物(65.2 mg, 88%)。得到的化合物再经反相 HPLC 纯化, 用水-乙腈-三氟乙酸洗脱。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz: 三氟乙酸盐): δ 1.14-1.19 (6H, m), 2.68 (4H, s), 3.18-3.21 (4H, m), 3.28-3.29 (2H, m), 3.50-3.59 (6H, m), 3.98-4.15 (2H, m), 6.86 (1H, br), 7.15-7.18 (2H, m), 7.25-7.29 (3H, m), 7.35

(1H, s), 7.61 (1H, s), 9.50 (1H, br).

实施例 110

1-甲基-4,6-二氯-3-(3-二乙氨基丙氧基)-(2-萘基)-2-羟基吲哚

5 (1) 1-甲基-4,6-二氯靛红

室温下, 将 60% NaH (20.5 mg)、4,6-二氯靛红(947 mg)和碘甲烷 (0.328 mL)的 THF (20 mL)混合液搅拌过夜, 倒入 1N 盐酸中, 用乙酸乙酯提取。将提取液用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 浓缩。将残留物用己烷洗涤得到标题化合物(849 mg, 84%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 3.12-3.11(3H, m), 7.33-7.30(2H, m).

(2) 1-甲基-4,6-二氯-3-羟基-(2-萘基)-2-羟基吲哚

根据实施例 1 中说明的类似方法, 用 1-甲基-4,6-二氯靛红(250 mg)和 2-萘基溴化镁制备标题化合物(59.1 mg, 1.5%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.18 (3H, s), 3.96 (1H, brs), 6.85 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.50-7.42 (2H, m), 7.81-7.73 (3H, m), 7.91 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

(3) 1-甲基-4,6-二氯-3-(3-二乙氨基丙氧基)-(2-萘基)-2-羟基吲哚

20 根据实施例 47 中说明的类似方法, 用 1-甲基-4,6-二氯-3-羟基-(2-萘基)-2-羟基吲哚(59.1 mg)制备标题化合物(5.0 mg, 5%)。得到的化合物再经反相 HPLC 纯化, 用水-乙腈-三氟乙酸洗脱。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz: 三氟乙酸盐): δ 1.19 (6H, t, $J=7.0$ Hz), 2.03-1.89 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.40-3.07 (8H, m), 7.35-7.29 (2H, m),
25 7.53-7.46 (3H, m), 7.91-7.84 (4H, m).

实施例 111

1-(5-氨基戊基)-4-溴-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

(1) 5-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-1-戊醇

将 60% NaH 的矿油液溶液(1 g, 25 mmol)用己烷洗涤, 然后混悬于 THF (50 mL)中。在 0℃ 下, 向该混悬液中滴加 1,5-戊二醇(2.62 mL, 25 mmol), 然后将混合液搅拌 30 分钟。加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯(3.77 g, 25 mmol), 室温下, 将混合液搅拌 1 小时。将该混合液在乙醚和 5% K₂CO₃ 之间分散, 分离有机层。有机层经 MgSO₄ 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 4:1 至 1:1 己烷/乙酸乙酯洗脱得到标题化合物(3.16 g, 58%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.60-3.67 (m, 4H), 1.37-1.65 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

(2) 5-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-1-碘戊烷

向咪唑(1.13 g, 16.6 mmol)、三苯膦(2.16 g, 8.24 mmol)和碘(1.92 g, 7.56 mmol)在甲苯(40 mL)和乙腈(4 mL)混合溶剂中的溶液中加入 5-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-1-戊醇(1.5 g, 6.87 mmol)。室温下, 将混合液搅拌 1 小时, 加入 Na₂SO₃ 水溶液。将混合液用乙酸乙酯提取, 提取液经 MgSO₄ 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 10:1 己烷/乙酸乙酯洗脱得到标题化合物(1.55 g, 69%)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.61 (t, 2H, J=6.1 Hz), 3.20 (t, 2H, J=7.1 Hz), 1.85 (tt, 2H, J=7.1, 7.1 Hz), 1.41-1.57 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

(3) 1-(5-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基戊基)-4-溴-6-碘靛红

向 4-溴-6-碘靛红(450 mg, 1.32 mmol)和 60% NaH (60 mg, 1.5 mmol)混合物中加入 5-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-1-碘戊烷(600 mg, 1.83 mmol)。在 50℃ 下, 将混合液搅拌 4 小时, 加入水和 5% NaHSO₄。将该混合液用甲苯-乙酸乙酯提取, 提取液用 5% KHSO₄ 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 6:1 己烷/乙酸乙

酯洗脱得到标题化合物(615 mg, 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.74 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.62 (t, 2H, $J=6.1$ Hz), 1.41-1.75 (m, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

- 5 (4) 1-(5-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基戊基)-4-溴-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

按实施例 1 中说明的类似方法, 用 1-(5-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基戊基)-4-溴-6-碘靛红(500 mg, 0.923 mmol)和 2-萘基溴化镁制备标题化合物(463 mg, 75%).

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.73-7.86 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.46-7.49 (m, 3H), 7.13 (dd, 1H, $J=2.0, 8.6$ Hz), 3.74-3.84 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.55 (t, 2H, $J=6.3$ Hz), 1.69-1.74 (m, 2H), 1.35-1.57 (m, 4H), 0.86 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

- 15 (5) 1-(5-羟基戊基)-4-溴-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

向 1-(5-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基戊基)-4-溴-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶(450 mg, 0.67 mmol)的 THF (5 mL)溶液中加入 1N 氟化四正丁基铵的 THF 溶液(1 mL, 1 mmol), 室温下, 将混合液搅拌 4 小时。加入 5% KHSO_4 , 将该混合液用乙酸乙酯提取, 提取液经 MgSO_4 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 1:1 至 0:1 己烷/乙酸乙酯洗脱得到标题化合物(349 mg, 94%).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.73-7.86 (m, 4H), 7.70 (d, 1H, $J=1.0$ Hz), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.14 (dd, 1H, $J=1.8, 8.7$ Hz), 3.61-3.83 (m, 3H), 3.57 (dt, 2H, $J=1.4, 6.3$ Hz), 1.38-1.77 (m, 6H).

25

- (6) 1-(5-甲磺酰基氧基戊基)-4-溴-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

在 0°C 下, 向 1-(5-羟基戊基)-4-溴-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶(155 mg, 0.279 mmol)和三乙胺(0.06 mL, 0.43 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入甲磺酰氯(0.025 mL, 0.323 mmol)。在相同温度下, 将

混合液搅拌 5 分钟, 加入水。将该混合液用乙酸乙酯提取, 提取液经 MgSO_4 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 3:2 己烷/乙酸乙酯洗脱得到标题化合物和二甲磺酸酯混合物(116 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.75-7.86 (m, 4H), 7.71 (d, 1H, $J=0.7$ Hz), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.13 (dd, 1H, $J=2.0, 8.6$ Hz), 4.14 (t, 2H, $J=6.3$ Hz), 3.63-3.84 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.70-1.79 (m, 4H), 1.39-1.50 (m, 2H)。

(7) 1-(5-二叔丁氧基羰基氨基戊基)-4-溴-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

10 将粗品 1-(5-甲磺酰基氧基戊基)-4-溴-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(85.9 mg)、亚氨基二甲酸二叔丁基酯(102 mg, 0.469 mmol)、 K_2CO_3 (112 mg, 0.81 mmol)和痕量的 KI 的 2-丁酮(2.5 mL)中的混合物加热回流 3 小时。加入饱和 NaCl 水溶液, 将该混合液用乙酸乙酯提取。有机层经 MgSO_4 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 4:1
15 己烷/乙酸乙酯洗脱得到标题化合物(101 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.70-7.87 (m, 5H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.12 (dd, 1H, $J=2.0, 8.6$ Hz), 3.60-3.82 (m, 2H), 3.53 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.32-1.85 (m, 6H), 1.48 (m, 18H)。

20 (8) 1-(5-二叔丁氧基羰基氨基戊基)-4-溴-6-氟基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚

根据实施例 55 中说明的类似方法, 用 1-(5-二叔丁氧基羰基氨基戊基)-4-溴-6-碘-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吲哚(81.5 mg, 0.108 mmol)制备标题化合物(438 mg, 2 步收率 61%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.75-7.84 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 3H), 7.09 (dd, 1H, $J=2.0, 8.6$ Hz), 3.85 (s, 1H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.54 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.34-1.80 (m, 6H), 1.49 (s, 18H)。

(9) 1-(5-叔丁氧基羰基氨基戊基)-4-溴-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

在 50℃ 下, 向 1-(5-二叔丁氧基羰基氨基戊基)-4-溴-6-氨基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶(400 mg, 0.612 mmol)的叔丁醇(1.5 mL)溶液中加入粉末状的 KOH (约 1 g)。在相同温度下, 将该混合液搅拌 30 分钟, 通过硅藻土层过滤。将该硅藻土用 THF 洗涤, 浓缩滤液。将残留物在水和乙酸乙酯之间分散, 分离有机层。有机层经 MgSO₄ 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化, 用 2:3 至 1:4 己烷/乙酸乙酯洗脱得到标题化合物(321 mg, 92%)。

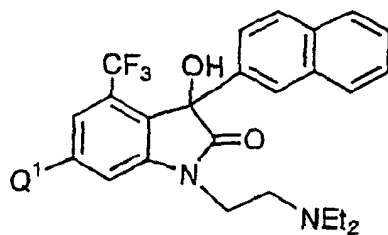
¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.94 (s, 1H), 7.74-7.87 (m, 5H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.26 (brs, 1H), 7.15 (dd, 1H, J=2.0, 8.6 Hz), 5.81 (brs, 1H), 4.63 (br, 1H), 3.85 (brs, 1H), 3.68-3.81 (m, 2H), 3.13-3.19 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.38-1.54 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。

(10) 1-(5-氨基戊基)-4-溴-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶

室温下, 将 1-(5-叔丁氧基羰基氨基戊基)-4-溴-6-氨基甲酰基-3-羟基-3-(2-萘基)-2-羟基吡啶(292 mg, 0.0511 mmol)用 4N HCl 的二氧六环溶液处理 2 小时, 然后浓缩至干得到标题化合物的盐酸盐(220 mg, 85%)。

¹H NMR (DMSO-d₆: 盐酸盐) δ 8.40 (brs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76-7.92 (m, 9H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.07 (s, 1H), 3.69-3.86 (m, 2H), 2.67-2.78 (m, 2H), 1.51-1.74 (m, 4H), 1.32-1.40 (m, 2H)。

以下为实施例 51-111 中得到的化合物的结构。



实施例 51: $Q^1=4$ -吗啉代羰基-1-丁炔基

实施例 52: $Q^1=3$ -二甲氨基-1-丙炔基

5 实施例 53: $Q^1=4$ -二乙基氨基甲酰基-1-丁炔基

实施例 54: $Q^1=4$ -羧基-1-丁炔基

实施例 55: $Q^1=$ 氰基

实施例 58: $Q^1=$ 吗啉基羰基

实施例 65: $Q^1=4$ -氨基甲酰基-1-丁炔基

10 实施例 66: $Q^1=3$ -氨基-1-丙炔基

实施例 67: $Q^1=3$ -乙基脲基-1-丙炔基

实施例 68: $Q^1=3$ -甲磺酰氨基-1-丙炔基

实施例 69: $Q^1=4$ -(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1-丁炔基

实施例 71: $Q^1=$ 吗啉基羰基-乙炔基

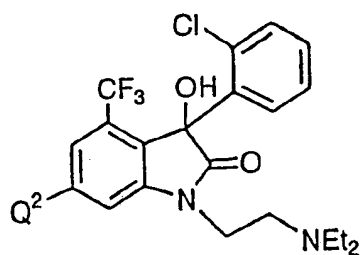
15 实施例 79: $Q^1=$ 乙氧基羰基

实施例 80: $Q^1=$ 二甲基氨基甲酰基

实施例 81: $Q^1=(2$ -羟乙基)氨基甲酰基

实施例 82: $Q^1=$ 羟甲基

实施例 83: $Q^1=$ 甲基氨基甲酰基



实施例 70: $Q^2=4$ -吗啉代羰基-1-丁炔基

实施例 75: $Q^2=3$ -甲磺酰氨基-1-丙炔基

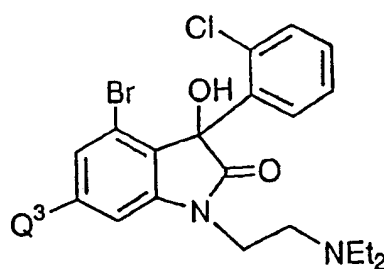
实施例 77: $Q^2=4$ -(2-羟基乙基氨基甲酰基)-1-丁炔基

5

实施例 89: $Q^2=3$ -(2-氧代-1-咪唑烷基)-1-丙炔基

实施例 90: $Q^2=3$ -(2-氧代-1,3-噁唑啉-3-基)-1-丙炔基

实施例 93: $Q^2=3$ -乙基脲基-1-丙炔基



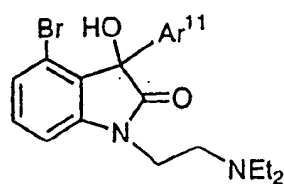
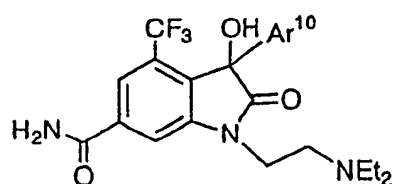
10

实施例 84: $Q^3=$ 氨基甲酰基

实施例 85: $Q^3=3$ -乙基脲基-1-丙炔基

实施例 86: $Q^3=3$ -(2-氧代-1-咪唑烷基)-1-丙炔基

实施例 87: $Q^3=3$ -(2-氧代-1,3-噁唑啉-3-基)-1-丙炔基



实施例 56: Ar^{10} =2-萘基

实施例 97: Ar^{11} =3-吡啶基

实施例 78: Ar^{10} =2-氯苯基

实施例 98: Ar^{11} =3-喹啉基

实施例 91: Ar^{10} =2,4-二氯苯基

实施例 99: Ar^{11} =2-苯并[b]噻吩基

实施例 92: Ar^{10} =2,4-二氟苯基

实施例 100: Ar^{11} =2-苯并[b]呋喃基

实施例 94: Ar^{10} =2,5-二氯苯基

实施例 101: Ar^{11} =3-苯并[b]噻吩基

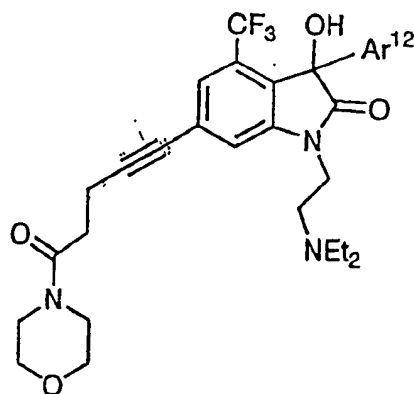
实施例 107: Ar^{10} =2-氟苯基

实施例 102: Ar^{11} =3-噻吩基

实施例 103: Ar^{11} =3-呋喃基

实施例 104: Ar^{11} =2-吡啶基

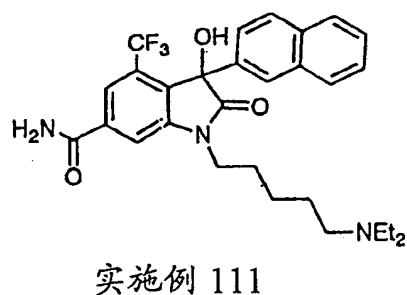
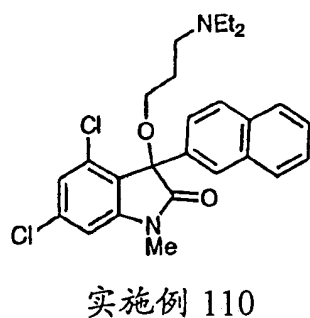
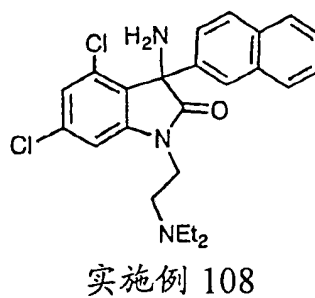
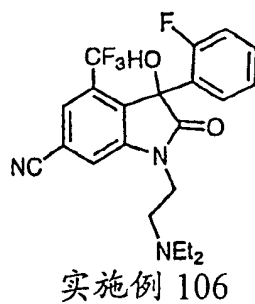
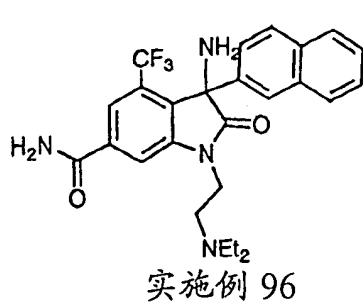
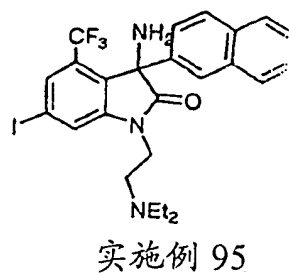
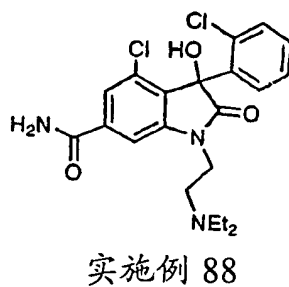
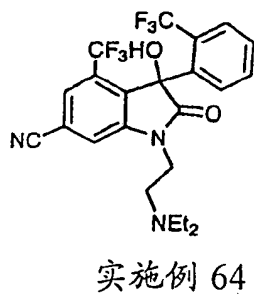
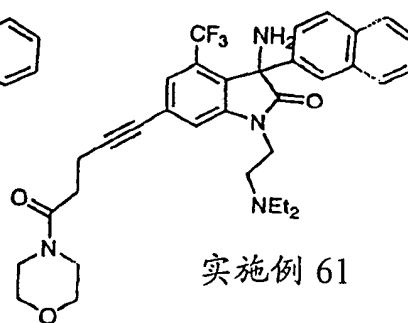
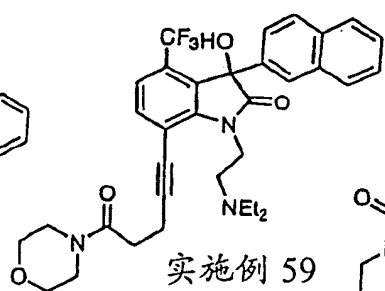
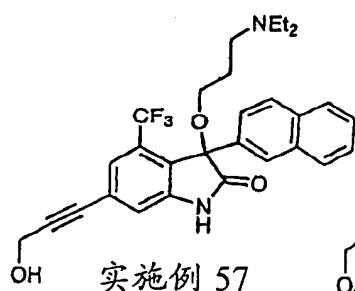
实施例 105: Ar^{11} =3-苯并噻唑基



实施例 62: Ar^{12} =2-氟苯基

实施例 63: Ar^{12} =2-三氟苯基

实施例 109: Ar^{12} =苯基



实验 1

生物实验

根据文献中说明的方法(R. G. Smith 等, Science, 260, 1640 (1993)), 对本发明化合物进行体外大鼠垂体细胞生长激素释放活性评估。

5 将从7周龄的 Wistar/ST 雄性大鼠中摘除的脑垂体用 HBSS (Hank 氏平衡盐溶液)洗涤 3 次, 然后用剪刀剪成小碎块(约 1mm^2)。将这些组织转移至 15 mL 圆底离心管中, 用 HBSS (10 mL x 3)洗涤。加入酶溶液(每脑垂体 0.1 mL), 在 37°C 水浴中进行细胞分散约 20-30 分钟, 10 期间每 5 分钟通过用移液管连续将该混悬液吸上吸下来混合该消化混合液。室温下, 以 1200 rpm 速度, 将得到的细胞混悬液离心 2-3 分钟, 弃去上清液。加入培养基, 在室温下, 以 1200 rpm 速度, 将得到的细胞混悬液离心 2-3 分钟, 弃去上清液。再将该过程重复 2 次。以每孔 2×10^4 细胞的量, 将一等份(0.1 mL)所得到的细胞混悬液加入 15 到 96-孔滴定板的每孔中, 然后在 37°C 、5% CO_2 下, 孵育 5 日。

弃去培养基, 加入试验培养基(0.1 mL)。继续孵育 1.5 小时, 用试验培养基洗涤细胞。加入试验化合物溶液(0.1 mL), 在孵育器内的 5% CO_2 下, 在 37°C 进行反应 15 分钟。回收上清液, 通过 RIA (放射性免疫试验)测定存在的 GH 含量。将一等份该溶液用 RIA 缓冲液稀释至 0.05 mL, RIA 缓冲液由含有 1% BSA、0.1% NaN_3 和 25 mM EDTA 20 的 PBS (pH 7.3)组成。将稀释的溶液、 ^{125}I -标记的 GH 溶液(0.05 mL, 约 10,000 cpm)和抗大鼠 GH 兔抗血清(1:10,000)(0.05 mL)加入到 96-孔滴定板的每孔中进行 RIA, 在 4°C 下, 将混合液孵育 3 日。加入含有蛋白质 A 的细胞膜部分, 再将该混合液放置 20 分钟, 离心。弃去 25 上清液, 沉淀用 RIA 缓冲液洗涤。测定沉淀中 ^{125}I 含量。从通过用 GH 标准品制得的标准曲线中计算样品中 GH 浓度。

从以下方程中, 用回归计算确定试验化合物的 EC_{50} 值, 其中 X

是试验化合物的浓度, Y 是试验中 GH 的浓度, B 是 EC_{50} 值。C 是指在无试验化合物下回归计算出的 GH 浓度, $A + C$ 指当最大量的试验化合物存在时, 回归计算出的 GH 浓度。

$$Y = AX/(B + X) + C$$

- 5 此处所用的培养基由含有 10%马血清、2.5%牛胎血清、1%非必需氨基酸、0.01%链霉素和青霉素(100 IU/mL)的 DMEM (Dulbecco 氏改良 Eagle 氏培养基)组成。通过加入 25 mM HEPES 缓冲液, 将上述培养基调节至 pH 7.3, 将得到的溶液用作试验培养基。将一定量的试验化合物溶于 DMSO 中, 在该阶段化合物的浓度比试验的终浓度
- 10 高 1000 倍, 将一等份(0.001 mL)加入到试验培养基(1 mL)中。将得到的混合液用作试验化合物溶液。将胶原酶(400 mg)、I 型脱氧核糖核酸酶(1 mg)和 BSA (1 g)溶于含有 0.8% NaCl、0.037% KCl、0.9%葡萄糖、0.01%链霉素、青霉素(100 IU/mL)和 0.7 mM Na_2HPO_4 的 25 mM HEPES 缓冲液(pH 7.4, 40 mL)和 10 mg/mL $CaCl_2$ 水溶液(0.226 mL)
- 15 中。通过加入 25 mM HEPES 缓冲液, 将得到的溶液调节至终体积 50 mL, 通过 0.00022 mm 滤膜过滤除菌。将得到的混合液用作酶溶液。

在以上说明的条件下, 评估实施例 21、70、74 和 91 化合物的 GH 释放效能, 其 EC_{50} 值分别为 4、5、0.5 和 1.2 nM。

20

实验 2

生物活性

- 25 给 11 周龄的 F 344/N 大鼠(6/组)口服实施例 74 化合物(10 mg/kg/日 x 2)9 日, 测定每只大鼠体重增加量。服药组表明其体重有明显增加 $19.5 \pm 2.1g$ ($p < 0.01$), 而服蒸馏水组为 $13.5 \pm 2.3g$ 。

制剂实施例

片剂制备

将实施例 91 化合物(10 mg)、乳糖(72.5 mg)、玉米淀粉(30 mg)

和羧甲基纤维素钙(5 mg)混合, 用羟丙基纤维素(2 mg)的水溶液制团, 然后与硬脂酸镁混合。将得到的混合物压成 120 mg 片剂。

工业适用性

- 5 本发明可提供用作生长激素释放剂的 2-羟基吡啶衍生物或其前药或其药学上可接受的盐。