

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D209/08

[12] 发 明 专 利 说 明 书

C07D209/10 C07D209/30

C07D209/42 C07D401/12

C07D403/12 A61K 31/405

A61K 31/445 A61K 31/55

A61K 31/495



[21] ZL 专利号 97113496.0

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 1106383C

[22] 申请日 1997.4.18 [21] 申请号 97113496.0

[30] 优先权

[32] 1996. 4. 19 [33] US [31] 633974

[32] 1997. 4. 4 [33] US [31] 833271

[71] 专利权人 美国家用产品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 C · P · 米勒 M · D · 科林尼

B · D · 特兰 A · A · 沙特利

审查员 冯吾战

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

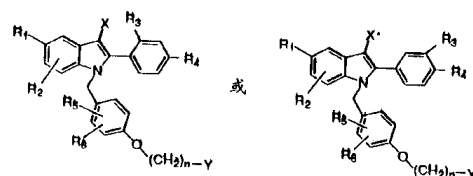
代理人 王其灏

权利要求书 9 页 说明书 122 页

[54] 发明名称 雌性激素剂

[57] 摘要

本发明涉及新的 2—苯基—1—[4—(2—氨基乙氧基)苄基]吲哚化合物以及药物组合物,它可以用作雌性激素剂,和应用这些化合物治疗的方法,该化合物具有如下通式结构。



其中 R_7 和 R_8 独立地选自 H, C_1 - C_6 烷基;

b) 含有最多两个选自 -O-, -NH-, -N(C_1 - C_4 烷基)-, -N=, 和 -S(O)_m-组成的一组杂原子的五员饱和的杂环, 其中 m 是 0-2 的整数;

5 c) 含有最多两个选自 -O-, 任选地被 1-3 个独立地选自自由氢, 羟基, C_1 - C_4 烷基取代的 -NH-, 组成的一组杂原子的六员饱和的杂环;

d) 含有最多两个选自 -O-, -NH-, -N(C_1 - C_4 烷基)-, -N=, 和 -S(O)_m-组成的一组杂原子的七员饱和的杂环, 其中 m 是 0-2 的整数; 或

10 e) 含有 6-12 个碳原子, 桥连或稠合的双环杂环, 并含有一个选自 -O-, -NH-, -N(C_1 - C_4 烷基)-, 和 -S(O)_m-组成的一组杂原子, 其中 m 是 0-2 的整数。

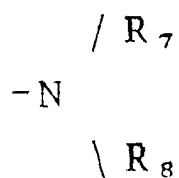
2、权利要求1 的化合物或其药用盐, 其中:

R_1 选自 H, OH 或其 C_1 - C_4 酯或烷基醚, 或卤素;

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , 和 R_6 独立地选自 H, OH 或其 C_1 - C_4 酯或烷基醚, 卤素, 氰基, C_1 - C_6 烷基, 或三氟甲基, 条件是当 R_1 是 H 时, R_2 不是 OH;

X 选自 H, C_1 - C_6 烷基, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 卤素;

Y 是如下部分:



R_7 和 R_8 独立地选自 H, C_1 - C_6 烷基。

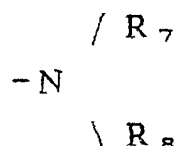
3. 权利要求1的化合物或其药用盐, 其中:

R_1 是 OH;

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , 和 R_6 独立地选自 H, OH 或其 $C_1 - C_4$ 酯或烷基醚, 卤素, 氰基, $C_1 - C_6$ 烷基, 或三氟甲基, 条件是当 R_1 是 H 时, R_2 不是 OH;

X 选自基团 Cl, NO_2 , CN, CF_3 , 或 CH_3 ;

Y 是如下部分:



R_7 和 R_8 独立地选自 H、 $C_1 - C_6$ 烷基。

4、权利要求1的化合物, 是 4 - {3 - 甲基 - 1 - [4 - (2 - 哌啶 - 1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶 - 2 - 基} 苯酚 盐酸盐。

5、权利要求1的化合物, 是 3 - 甲基 - 2 - 苄基 - 1 - [4 - (2 - 哌啶 - 1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶 - 5 - 醇 盐酸盐。

6、权利要求1的化合物, 是 4 - {5 - 甲氧基 - 3 - 甲基 - 1 - {4 - [2 - (哌啶 - 1 - 基) 乙氧基] 苄基} - 1 H - 吡啶 - 2 - 基} 苯酚或其药用盐。

7、权利要求1的化合物, 是 2 - (4 - 甲氧基苄基) - 3 - 甲基 - 1 - {4 - [2 - (哌啶 - 1 - 基) 乙氧基] 苄基} - 1 H - 吡啶 - 5 - 醇或其药用盐。

8、权利要求1的化合物, 是 5 - 甲氧基 - 2 - (4 - 甲氧基苄基) - 3 - 甲基 - 1 - [4 - (2 - 哌啶 - 1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶 盐酸盐。

9、权利要求1的化合物, 是 1 - [4 - (2 - 氮杂环庚烷 - 1 - 基乙氧基) 苄基] - 5 - 甲氧基 - 2 - (4 - 甲氧基苄基) - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶 盐酸盐。

10、权利要求1的化合物, 是 2 - (4 - 乙氧基苄基) - 3 - 甲基 - 1 - [4 - (2 - 哌啶 - 1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶 - 5 - 醇或其药用

盐。

11、权利要求1的化合物，是1 - [4 - (2 - 氮杂环庚烷-1 - 基乙氧基) 苄基] - 2 - (4 - 乙氧基苯基) - 3 - 甲基-1 H - 吡啶或其药用盐。

12、权利要求1的化合物，是4 - {5 - 氟-3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶-2 - 基} 苯酚 盐酸盐。

13、权利要求1的化合物，是1 - [4 - (2 - 氮杂环庚烷-1 - 基乙氧基) 苄基] - 3 - 甲基-2 - 苯基-1 H - 吡啶-5 - 醇 盐酸盐。

14、权利要求1的化合物，是2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 吡咯烷-1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

15、权利要求1的化合物，是1 - [4 - (2 - 氮杂环庚烷-1 - 基乙氧基) 苄基] - 2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基-1 H - 吡啶-5 - 醇 盐酸盐。

16、权利要求1的化合物，是1 - [4 - (2 - 氮杂环庚烷-1 - 基乙氧基) 苄基] - 2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基-1 H - 吡啶-5 - 醇乙酸盐。

17、权利要求1的化合物，是1 - [4 - (2 - 氮杂辛环-1 - 基乙氧基) 苄基] - 2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基-1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

18、权利要求1的化合物，是2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 二甲基-1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

19、权利要求1的化合物，是2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 二乙基-1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

20、权利要求1的化合物，是1 - [4 - (2 - 二丙基氨基乙氧基) 苄基] - 2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基-1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

21、权利要求1的化合物，是1 - [4 - (2 - 二丁基氨基乙氧基) 苄基] - 2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基-1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

22、权利要求1的化合物，是1 - [4 - (2 - 二异丙基氨基乙氧基)

苄基] -2 - (4 - 羟基苯基) -3 - 甲基 -1 H - 吡啶 -5 - 醇或其药用盐。

23、权利要求1 的化合物, 是1 - {4 - [2 - (丁基甲基氨基) 乙氧基] 苄基] -2 - (4 - 羟基苯基) -3 - 甲基 -1 H - 吡啶 -5 - 醇或其药用盐。

24、权利要求1 的化合物, 是2 - (4 - 羟基苯基) -3 - 甲基 -1 - {4 - [2 - (2 - 甲基哌啶 -1 - 基) 乙氧基] 苄基} -1 H - 吡啶 -5 - 醇或其药用盐。

25、权利要求1 的化合物, 是2 - (4 - 羟基苯基) -3 - 甲基 -1 - {4 - [2 - (3 - 甲基哌啶 -1 - 基) 乙氧基] 苄基} -1 H - 吡啶 -5 - 醇或其药用盐。

26、权利要求1 的化合物, 是2 - (4 - 羟基苯基) -3 - 甲基 -1 - {4 - [2 - (4 - 甲基哌啶 -1 - 基) 乙氧基] 苄基} -1 H - 吡啶 -5 - 醇 盐酸盐。

27、权利要求1 的化合物, 是1 - {4 - [2 - (3, 3 - 二甲基哌啶 -1 - 基) 乙氧基] 苄基} -2 - (4 - 羟基苯基) -3 - 甲基 -1 H - 吡啶 -5 - 醇或其药用盐。

28、权利要求1 的化合物, 是1 - {4 - [2 - ((顺式) -2, 6 - 二甲基哌啶 -1 - 基) 乙氧基] 苄基} -2 - (4 - 羟基苯基) -3 - 甲基 -1 H - 吡啶 -5 - 醇或其药用盐。

29、权利要求1 的化合物, 是2 - (4 - 羟基苯基) -1 - {4 - [2 - (4 - 羟基哌啶 -1 - 基) 乙氧基] 苄基} -3 - 甲基 -1 H - 吡啶 -5 - 醇和其药用盐。

30、权利要求1 的化合物, 是 (1 S, 4 R) -1 - {4 - [2 - (2 - 氮杂双环 [2.2.1] 庚 -2 - 基) 乙氧基] 苄基} -2 - (4 - 羟基苯基) -3 - 甲基 -1 H - 吡啶 -5 - 醇和其药用盐。

31、权利要求1 的化合物, 是2 - (4 - 羟基苯基) -3 - 甲基 -1 - {4 - [2 - (1, 3, 3 - 三甲基 -6 - 氮杂双环 [3.2.1] 辛 -6 - 基) 乙氧基] 苄基} -1 H - 吡啶 -5 - 醇和其药用盐。

32、权利要求1 的化合物, 是2 - (4 - 氟苯基) -3 - 甲基 -1 - [4 - (2 - 哌啶 -1 - 基乙氧基) 苄基] -1 H - 吡啶 -5 - 醇 盐酸盐。

33、权利要求1的化合物, 是1 - [4 - (2 - 氮杂庚环-1 - 基乙氧基) 苄基] - 2 - (4 - 氟苯基) - 3 - 甲基-1 H - 吡啶-5 - 醇和其药用盐。

34、权利要求1的化合物, 是2 - (3 - 甲氧基-4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶-5 - 醇 盐酸盐。

35、权利要求1的化合物, 是2 - 苯并 [1, 3] 间二氧杂环戊烯-5 - 基-3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶-5 - 醇 盐酸盐。

36、权利要求1的化合物, 是2 - (4 - 异丙氧基苯基) - 3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶-5 - 醇 盐酸盐。

37、权利要求1的化合物, 是1 - [4 - (2 - 氮杂庚环-1 - 基乙氧基) 苄基] - 2 - (4 - 异丙氧基苯基) - 3 - 甲基-1 H - 吡啶-5 - 醇 盐酸盐。

38、权利要求1的化合物, 是2 - (4 - 环戊氧基苯基) - 3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

39、权利要求1的化合物, 是3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] - 2 - (4 - 三氟甲基苯基) - 1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

40、权利要求1的化合物, 是3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] - 2 - 对甲基苯基-1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

41、权利要求1的化合物, 是2 - (4 - 氟苯基) - 3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶-5 - 醇 盐酸盐。

42、权利要求1的化合物, 是2 - (2, 4 - 二甲氧基苯基) - 3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

43、权利要求1的化合物, 是2 - (3 - 羟基苯基) - 3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

44、权利要求1的化合物, 是1 - [4 - (2 - 氮杂庚环-1 - 基乙氧基) 苄基] -2 - (3 - 羟基苯基) -3 - 甲基-1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

45、权利要求1的化合物, 是2 - (3 - 氟-4 - 羟基苯基) -3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] -1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

46、权利要求1的化合物, 是2 - (3 - 氟-4 - 羟基苯基) -3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 氮杂庚环-1 - 基乙氧基) 苄基] -1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

47、权利要求1的化合物, 是2 - (3 - 甲氧基苯基) -3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] -1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

48、权利要求1的化合物, 是3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] -2 - (4 - 三氟甲氧基苯基) -1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

49、权利要求1的化合物, 是3 - 氟-2 - (4 - 羟基苯基) -1 - [4 - (2 - 吡咯烷-1 - 基乙氧基) 苄基] -1 H - 吡啶-5 - 醇 盐酸盐。

50、权利要求1的化合物, 是除去苄基醚给出3 - 氟-2 - (4 - 羟基苯基) -1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] -1 H - 吡啶-5 - 醇 盐酸盐。

51、权利要求1的化合物, 是3 - 氟-2 - (4 - 羟基苯基) -1 - [4 - (2 - 氮杂庚环-1 - 基乙氧基) 苄基] -1 H - 吡啶-5 - 醇 盐酸盐。

52、权利要求1的化合物, 是3 - 氟-2 - (4 - 羟基-2 - 甲基苯基) -1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] -1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

53、权利要求1的化合物, 是2 - (4 - 羟基苯基) -3 - 乙基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] -1 H - 吡啶-5 - 醇 盐酸盐。

54、权利要求1的化合物, 是5 - 羟基-2 - (4 - 羟基苯基) -1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] -1 H - 吡啶-3 - 甲腈 盐酸盐。

55、权利要求1的化合物, 是1 - [4 - (2 - 氮杂庚环-1 - 基乙氧基) 苄基] - 5 - 羟基 - 2 - (4 - 羟基苯基) - 1 H - 吡啶-3 - 甲腈 盐酸盐。

56、权利要求1的化合物, 是1 - [4 - (2 - 氮杂庚环-1 - 基乙氧基) 苄基] - 2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基-1 H - 吡啶-5 - 醇二丙酸酯 盐酸盐。

57、权利要求1的化合物, 是1 - [4 - (2 - 氮杂庚环-1 - 基乙氧基) 苄基] - 2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基-1 H - 吡啶-5 - 醇二新戊酸酯 盐酸盐。

58、权利要求1的化合物, 是2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基-1 - [4 - [3 - (哌啶-1 - 基) 丙氧基] 苄基] - 1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

59、权利要求1的化合物, 是2 - (4 - 羟基苯基) - 1 - [3 - 甲氧基-4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] - 3 - 甲基-1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

60、权利要求1的化合物, 是2 - (4 - 羟基苯基) - 1 - [3 - 甲氧基-4 - (2 - 氮杂庚环-1 - 基乙氧基) 苄基] - 3 - 甲基-1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

61、权利要求1的化合物, 是2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶-5 - 醇二新戊酸酯或其药用盐。

62、权利要求1的化合物, 是2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶-5 - 醇或其药用盐。

63、权利要求1的化合物, 是2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基-1 - [4 - (2 - 哌啶-1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶-5 - 醇甲碘化物。

64 、权利要求1 的化合物, 是2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基 - 1 - [4 - (2 - 二甲基 - 1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶 - 5 - 醇甲碘化物。

65 、一种药物组合物, 包含权利要求1 的化合物, 或其药用盐, 和药用载体或赋形剂。

66 、权利要求1 化合物或其药用盐在制造用于治疗或预防哺乳动物骨损失、雌性激素缺乏引起或与其有关的病症或综合症、心血管病、由子宫内膜或子宫内膜类组织的增生或非正常发展、作用或生长引起的疾病的药物上的用途。

雌 性 激 素 剂

本发明涉及新的可用作雌性激素剂的2-苯基-1-[4-(2-氨基乙氧基)苄基]吲哚化合物,以及药物组合物和应用这些化合物的治疗方法。

对于绝经后妇女的骨损失预防的激素置换治疗有先例。普通方案要求用含有雌酮,雌三醇,乙炔基雌二醇或从天然来源分离的共轭雌性激素(即从Wyeth-Ayerst得到的Premarin[®]共轭雌性激素)的制剂补充雌性激素。对某些患者,由于在子宫组织上非对抗雌性激素(未以与孕激素混和形式给出的雌性激素)的增生作用而禁忌。此增生作用与增加子宫内膜异位和/或子宫内膜癌的危险有关。非对抗雌性激素对乳房组织的作用不是很清楚,但有某些关联。对于可以保持骨头不伤害作用,同时使子宫和乳房的增生作用最小化的雌性激素的需要是很显然的。某些非甾类反雌性激素已经显示出在卵巢切除的大鼠模型以及在人体临床试验中保持骨质。例如,三苯氧胺(由Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware 生产的Novadex[®]牌柠檬酸三苯氧胺)对于治疗乳房癌是有用的姑息剂,并已被证明在人体内发挥在骨头上的雌性激素激动剂类的作用。然而,也只是在子宫内部分激动,这是由某些相关引起的。Raloxifene,一种苯并噻吩反雌性激素,已经在卵巢切除的大鼠模型中显示比三苯氧胺更低程度地刺激子宫生长,同时保持不伤害骨头的能力。组织选择性雌性激素的合适的综述参见论文“Tissue-Selective Actions Of Estrogen Analogs”, Bone Vol. 17, No.4, 1995年10月, 181S-190S。

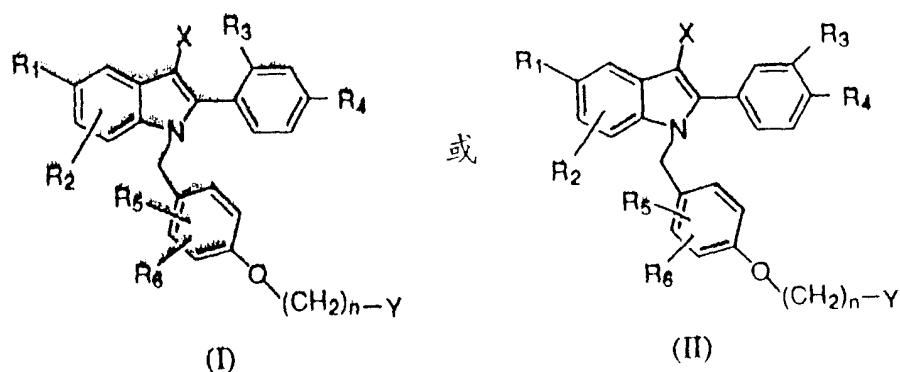
吲哚作为雌性激素拮抗剂的应用已由Von Angerer, Chemical Abstracts, Vol. 99, No. 7 (1983), Abstract No. 53886u。也参见, J. Med. Chem. 1990, 33, 2635-2640; J. Med. Chem. 1987, 30, 131-136。也参见Ger. Offen., DE 3821148 A1 891 228 和 WO96/03375。这些现有技术化合物与本发明化合物享有某些结构相似性,但在功能上不同。对于含有碱性胺的化合物,没有苯基使侧链弯曲。对于这些化合物报道的数据指明它们与本发明化合物相比具有与雌性激素受体更弱的结合,而且报道的含有碱性侧链的化合物在大鼠

子宫中显示亲子宫作用。选自在WO 9 6 / 0 3 3 7 5 中列出的化合物族的一个化合物具有苄基，但没有碱性侧链。些化合物的大多数落入最好特征为“纯反雌性激素”的化合物类别中。许多目前描述的化合物，由于其特定的侧链，在子宫中作为纯反雌性激素，然而在骨头和心血管系统中显示很强的雌性激素作用。对于本文所述的现有技术化合物，没有这类作用被证明。

WO A 9 5 1 7 3 8 3 (Kar bio AB) 描述了带有长链的吲哚反雌性激素。另一相关专利WO A 9 3 1 0 7 4 1 描述了带有掺杂其它侧链的一般字码的5 - 羟基吲哚。WO 9 3 / 2 3 3 7 4 (Otsuka Pharmaceuticals, Japan) 描述了与本发明不同的化合物; 其中在下面本文式I 和I I 中的R₃ 被定义为烷硫基, 参考文献没有披露在具有与由本发明提供的化合物相同结构的吲哚氮上具有链的这类化合物。其中要求保护的侧链与本文所述的类似, 该化合物是酰胺: 酰化的吲哚在本发明中不要求保护。

在式 (I) 和 (I I) 中所示一般结构类型的2 - 苯基吡啶是可用于治疗与雌性激素缺乏有关的疾病的雌性激素激动剂/拮抗剂。本发明化合物对雌性激素受体显示很强的结合。体外试验, 包括Ishikawa碱性磷酸酶试验和E R E转变感染试验, 显示这些化合物是反雌性激素, 具有很小至没有固有的动情力, 并且它们已被证明可以完全拮抗 17β -雌二醇的作用, 同时当单独以剂量给药时, 在大鼠子宫试验中显示很小或没有子宫刺激。另外, 一些这类化合物在卵巢切除的大鼠中可以抑制骨损失, 同时显示很小或没有子宫刺激。这些化合物也降低在卵巢切除的动物中常见的体重增加并降低总的胆固醇水平。

本发明包括如下的式I 或I I 的化合物和其药用盐:



其中:

R_1 选自H, OH或其 $C_1 - C_{12}$ 酯(直链或支链)或其 $C_1 - C_{12}$ (直链或支链或环状)烷基醚, 或卤素; 或 $C_1 - C_4$ 卤代醚包括三氟甲基醚和三氟甲基醚。

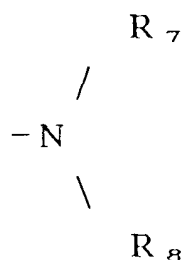
R_2, R_3, R_4, R_5 , 和 R_6 独立地选自H, OH或其 $C_1 - C_{12}$ 酯(直链或支链)或其 $C_1 - C_{12}$ 烷基醚(直链或支链或环状); 或卤素, 或 $C_1 - C_4$ 卤代醚包括三氟甲基醚和三氟甲基醚, 氟基, $C_1 - C_6$ 烷基(直链或支链), 或三氟甲基, 条件是当 R_1 是H时, R_2 不是OH。

X选自H, $C_1 - C_6$ 烷基, 氟基, 硝基, 三氟甲基, 卤素;

n 是2 或3 ;

Y 选自:

a) 如下部分:



其中 R_7 和 R_8 独立地选自H, $C_1 - C_6$ 烷基, 或非强制性地被CN, $C_1 - C_6$ 烷基(直链或支链), $C_1 - C_6$ 烷氧基(直链或支链), 卤素, -OH, $-CF_3$, 或 $-OCF_3$ 取代的苯基;

b) 含有最多两个选自由 $-O-$, $-NH-$, $-N(C_1 - C_4 \text{ 烷基})-$, $-N=$, , 和 $-S(O)_m-$ 组成的一组杂原子的五员饱和, 不饱和或部分不饱和的杂环, 其中m是0 -2 的整数, 非强制性地被1 -3 个独立地选自由氢, 羟基, 卤素, $C_1 - C_4$ 烷基, 三卤甲基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, 三卤甲氧基, $C_1 - C_4$ 酰氧基, $C_1 - C_4$ 烷硫基, $C_1 - C_4$ 烷基亚磺酰基, $C_1 - C_4$ 烷基磺酰基, 羟基($C_1 - C_4$)烷基, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONH$, R_1- , $-NH_2$, $C_1 - C_4$ 烷基氨基, 二($C_1 - C_4$)烷基氨基, $-NH$, SO_2R_1- , $-NHCO R_1-$, $-NO_2$, 和非强制性地被1 -3 个($C_1 - C_4$)

烷基取代的苯基组成的一组取代基取代;

c) 含有最多两个选自由 $-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$, $-N=$, 和 $-S(O)_m-$ 组成的一组杂原子的六员饱和, 不饱和或部分不饱和的杂环, 其中 m 是 $0-2$ 的整数, 非强制性地被 $1-3$ 个独立地选自由氢, 羟基, 卤素, C_1-C_4 烷基, 三卤甲基, C_1-C_4 烷氧基, 三卤甲氧基, C_1-C_4 酰氧基, C_1-C_4 烷基硫基, C_1-C_4 烷基亚磺酰基, C_1-C_4 烷基磺酰基, 羟基 (C_1-C_4) 烷基, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_1$, $-NH_2$, C_1-C_4 烷基氨基, 二 (C_1-C_4) 烷基氨基, $-NHHSO_2R_1-$, $-NHCOOR_1-$, $-NO_2$, 和非强制性地被 $1-3$ 个 (C_1-C_4) 烷基取代的苯基组成的一组取代基取代;

d) 含有最多两个选自由 $-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$, $-N=$, 和 $-S(O)_m-$ 组成的一组杂原子的七员饱和, 不饱和或部分不饱和的杂环, 其中 m 是 $0-2$ 的整数, 非强制性地被 $1-3$ 个独立地选自由氢, 羟基, 卤素, C_1-C_4 烷基, 三卤甲基, C_1-C_4 烷氧基, 三卤甲氧基, C_1-C_4 酰氧基, C_1-C_4 烷基硫基, C_1-C_4 烷基亚磺酰基, C_1-C_4 烷基磺酰基, 羟基 (C_1-C_4) 烷基, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_1-$, $-NH_2$, C_1-C_4 烷基氨基, 二 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 氨基, $-NHHSO_2R_1-$, $-NHCOOR_1-$, $-NO_2$, 和非强制性地被 $1-3$ 个 (C_1-C_4) 烷基取代的苯基组成的一组取代基取代; 或

e) 含有 $6-12$ 个碳原子, 桥连或稠合的双环杂环, 并含有最多两个选自由 $-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$, 和 $-S(O)_m-$ 组成的一组杂原子, 其中 m 是 $0-2$ 的整数, 非强制性地被 $1-3$ 个独立地选自由氢, 羟基, 卤素, C_1-C_4 烷基, 三卤甲基, C_1-C_4 烷氧基, 三卤甲氧基, C_1-C_4 酰氧基, C_1-C_4 烷基硫基, C_1-C_4 烷基亚磺酰基, C_1-C_4 烷基磺酰基, 羟基 (C_1-C_4) 烷基, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONHR_1-$, $-NH_2$, C_1-C_4 烷基氨基, 二 $(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 氨基, $-NHHSO_2R_1-$, $-NHCOOR_1-$, $-NO_2$, 和非强制性地被 $1-3$ 个 (C_1-C_4) 烷基取代的苯基组成的一组取代基取代;

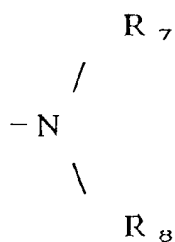
更优选的本发明化合物是具有上述一般结构 I 或 I I 的化合物和其药用盐, 其中:

R_1 选自H, OH或其 $C_1 - C_{12}$ 酯或烷基醚, 或卤素;

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 和 R_6 独立地选自H, OH或其 $C_1 - C_{12}$ 酯或烷基醚, 卤素, 氟基, $C_1 - C_6$ 烷基, 或三卤甲基, 优选三氟甲基, 条件是当 R_1 是H时, R_2 不是OH;

X选自H, $C_1 - C_6$ 烷基, 氟基, 硝基, 三氟甲基, 卤素;

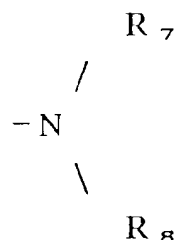
Y是如下部分:



R_7 和 R_8 独立地选自H, $C_1 - C_6$ 烷基, 或被 $-(CH_2)_p-$ 结合, 其中p是2至6的整数, 以形成环, 该环非强制性地被最多三个选自氢, 羟基, 卤素, $C_1 - C_4$ 烷基, 三卤甲基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, 三卤甲氧基, $C_1 - C_4$ 烷硫基, $C_1 - C_4$ 烷基亚磺酰基, $C_1 - C_4$ 烷基磺酰基, 羟基($C_1 - C_4$)烷基, $-CO_2H$, $-CN$, $-CONH(C_1 - C_4)$, $-NH_2$, $C_1 - C_4$ 烷基氨基, $C_1 - C_4$ 二烷基氨基, $-NHSO_2(C_1 - C_4)$, $-NHCO(C_1 - C_4)$, 和 $-NO_2$ 的一组取代基取代。

由上面提到的缩合的 R_7 和 R_8 形成的环可包括, 但不限于, 氮杂环丙烷, 氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶, 六亚甲基胺或七亚甲基胺环。

最优选的本发明化合物是具有上述一般结构I 或I I 的化合物和其药用盐, 其中 R_1 是OH; $R_2 - R_6$ 如上定义; X选自Cl, NO_2 , CN, CF_3 , 或 CH_3 ; 而Y是如下部分:



R_7 和 R_8 缩合在一起为 $-(CH_2)_r-$ ，其中 r 是4至6的整数，以形成环，该环非强制性地被最多三个选自氢，羟基，卤素， C_1-C_4 烷基，三卤甲基， C_1-C_4 烷氧基，三卤甲氧基， C_1-C_4 烷基硫基， C_1-C_4 烷基亚磺酰基， C_1-C_4 烷基磺酰基，羟基 (C_1-C_4) 烷基， $-CO_2H$ ， $-CN$ ， $-CONH(C_1-C_4)$ 烷基， $-NH_2$ ， C_1-C_4 烷基氨基，二 (C_1-C_4) 烷基氨基， $-NHSO_2(C_1-C_4)$ 烷基， $-NHCO(C_1-C_4)$ 烷基，和 $-NO_2$ 组成的一组取代基取代。

在本发明的另一方案中，当 R_7 和 R_8 缩合在一起为 $-(CH_2)_p-$ ，其中 p 是2至6，优选4至6的整数时，这样形成的环非强制性地由1-3个选自由 C_1-C_3 烷基，三氟甲基，卤素，氢，苯基，硝基， $-CN$ 组成的一组取代基取代。

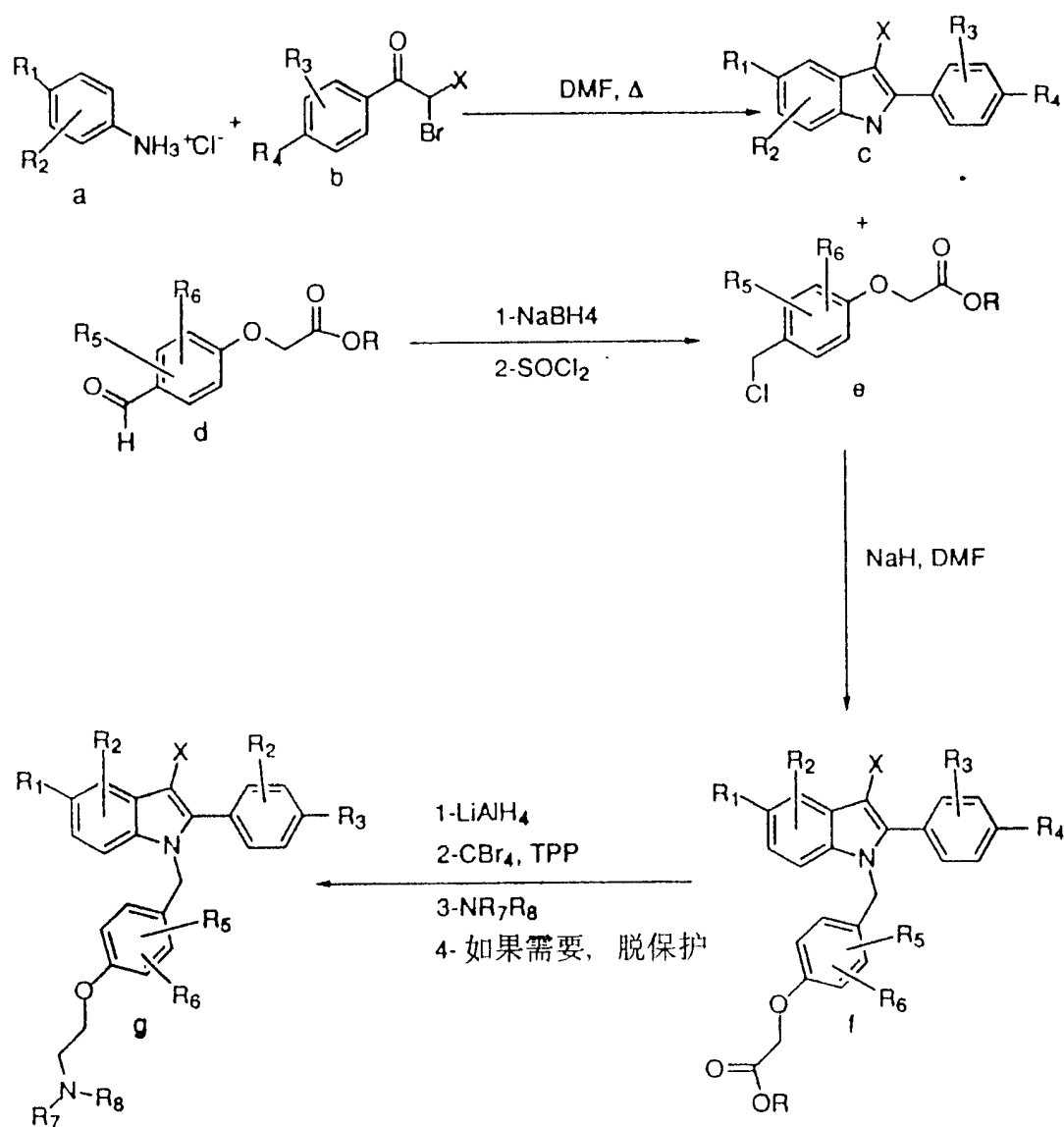
本发明包括酚基的硫酸酯，氨基磺酸酯和磺酸酯。硫酸酯可以容易地通过游离的酚化合物与三氧化硫与胺如吡啶，三甲胺，三乙胺等等的配合物反应而制备。氨基磺酸酯可以通过在合适的碱如吡啶存在下用需要的氨基或烷基氨基或二烷基氨基氨基磺酰氯处理游离的酚化合物而制备。磺酸酯可以通过游离的酚与合适的烷基磺酰氯在合适的碱如吡啶存在下反应而制备。另外，本发明包括在酚上含有磷酸酯以及二烷基磷酸酯的化合物。磷酸酯可以通过酚与合适的氯代磷酸酯反应而制备。二烷基磷酸酯可被水解产生游离的磷酸酯。亚磷酸酯也被要求保护，其中酚与所需的二烷基亚磷酰氯反应产生所需的酚的二烷基亚磷酸酯。

本发明包括从与无机酸或有机酸加成反应形成的可接受的盐形式。无机酸如盐酸，氢溴酸，氢碘酸，硫酸，磷酸，硝酸，以及有机酸如乙酸，丙酸，柠檬酸，马来酸，苹果酸，酒石酸，邻苯二甲酸，丁二酸，甲磺酸，甲苯磺酸，萘磺酸，樟脑磺酸，苯磺酸是有用的。已知具有碱性氮原子的化合物可以与许多不同的酸（质子酸和非质子酸）结合，因而经常优选地将本发明化合物以酸加成盐的形式给药。另外本发明包括本文化合物的季铵盐。它们可以通过侧链的亲核性胺与合适的反应活性烷基化剂如烷基卤或苄基卤反应而制备。

方法

本发明化合物可以根据下面图解1 在一般意义上合成。

图解1

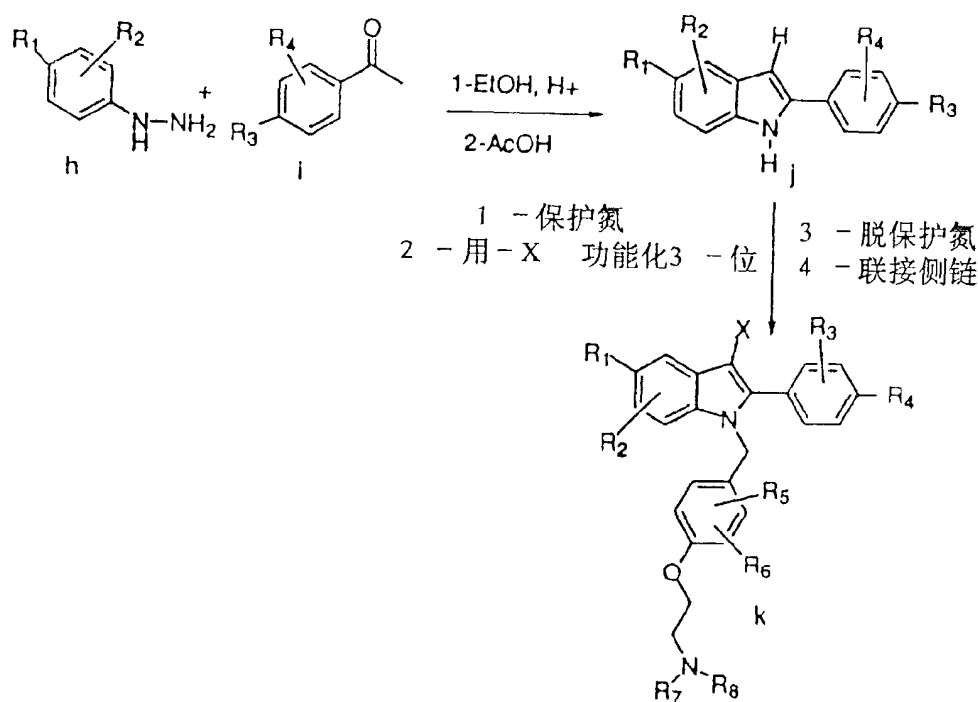


起始吲哚的合成通过适当取代的 α -溴代酮 (b) 与所需的苯胺 (a) 在 DMF 中加热形成吲哚 (c) 而完成。产物然后用苄基氯 (e) 烷基化给出取代的吲哚 (f)。苄基氯 (e) 可以容易地从醛 (d) 以给出的2步合成。产物 (g) 可以从 (f) 通过还原酯, 将醇转化为溴化物, 用所需的胺在合适的

溶剂如THF或DMF中置换溴化物,最后,如果需要,脱保护。当 R_1 或 R_2 都是保护的酚时需要脱保护。优选的保护基是可以方便地通过几种常规方法,尤其是氢解除去的苄基。

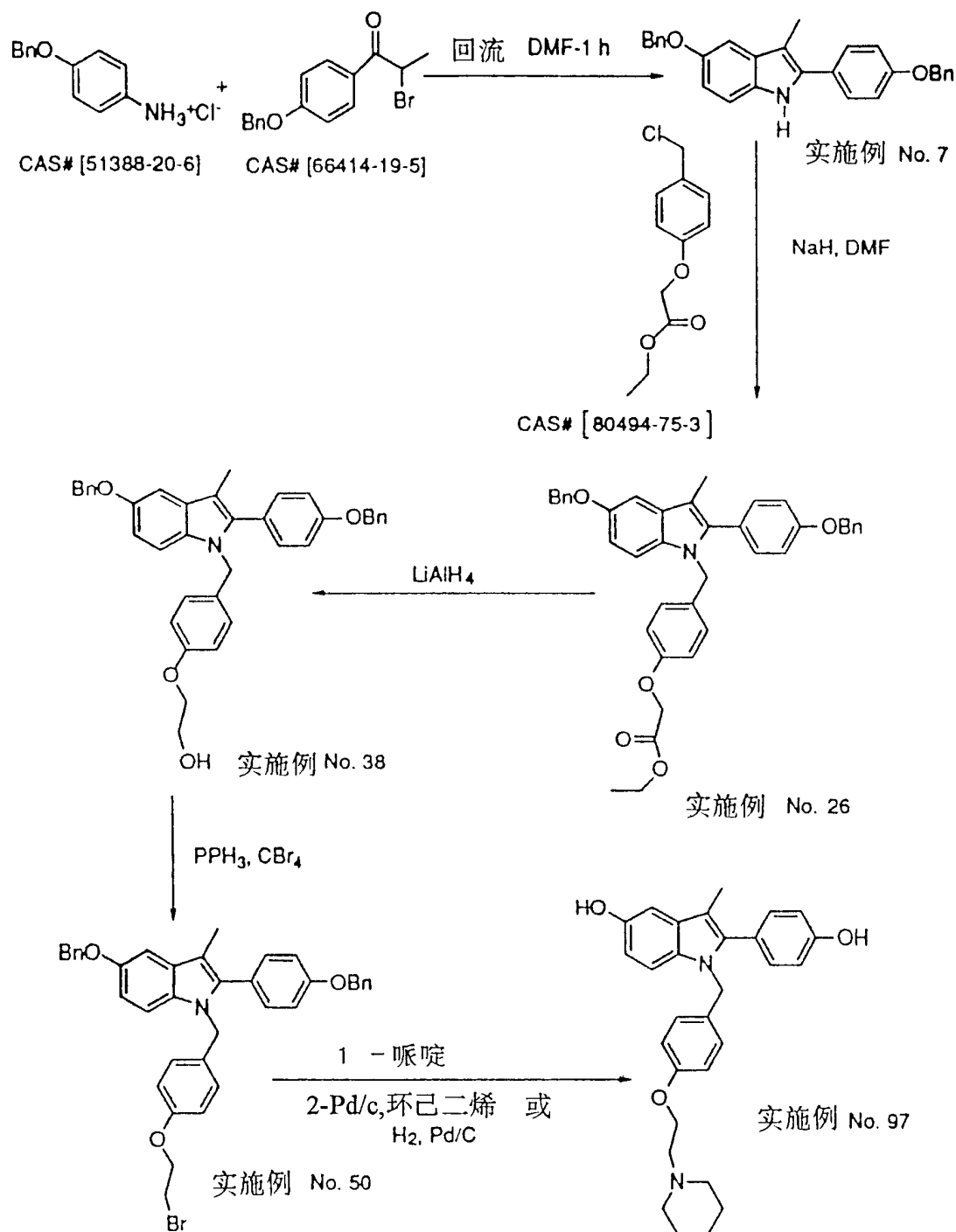
对于 $X = H$, 卤素, 三氟甲基, 氰基, 硝基的化合物的合成, 在图解2中所示的另一合成是优选的。在3-位卤素的形成可以容易地用如N-氯代丁二酰胺, N-溴代丁二酰胺, 或N-碘代丁二酰胺之类试剂进行。所得的3-碘吲哚化合物可被用作通过用钯催化剂和双三氟甲基汞(I I)的偶合反应转化为3-三氟甲基化合物的前体。在3-位有氰基的化合物可通过亲电氰基化, 或3-位被甲酰化(例如用甲酰基iminium盐), 然后将甲酰基转化为肟, 随后脱水为腈而制备。另外, 3-氰基化合物可以通过3-未取代的吲哚与氯代磺酰基异氰酸酯反应, 接着与三乙胺反应而合成。在3-位有硝基的化合物可通过用亚硝酸钠和乙酸处理吲哚而制备。对本专业熟悉的技术人员将认识到这些途径不是限制性的, 其它途径也可得到。

图解2



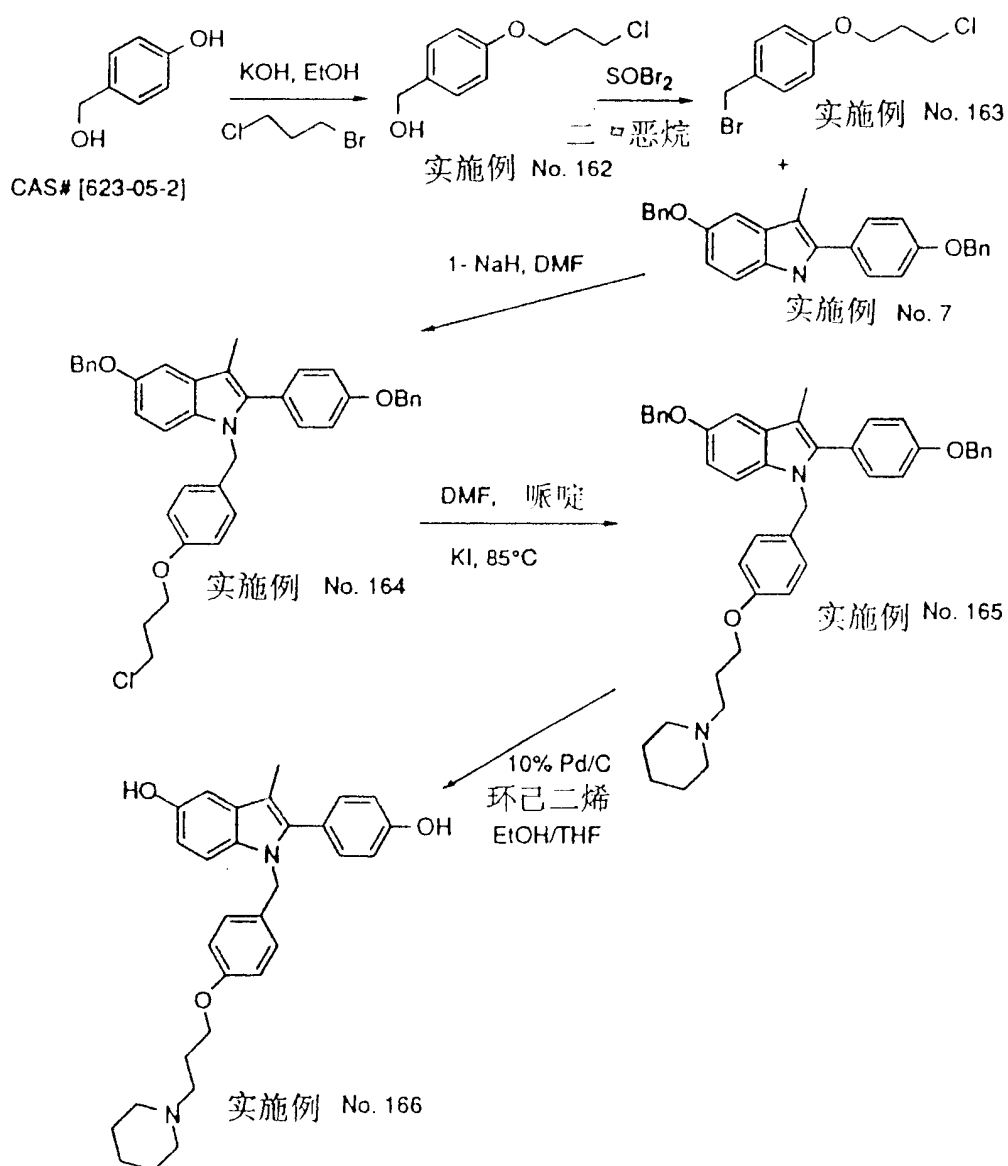
选择的代表性例子在下面图解中给出:

图解3



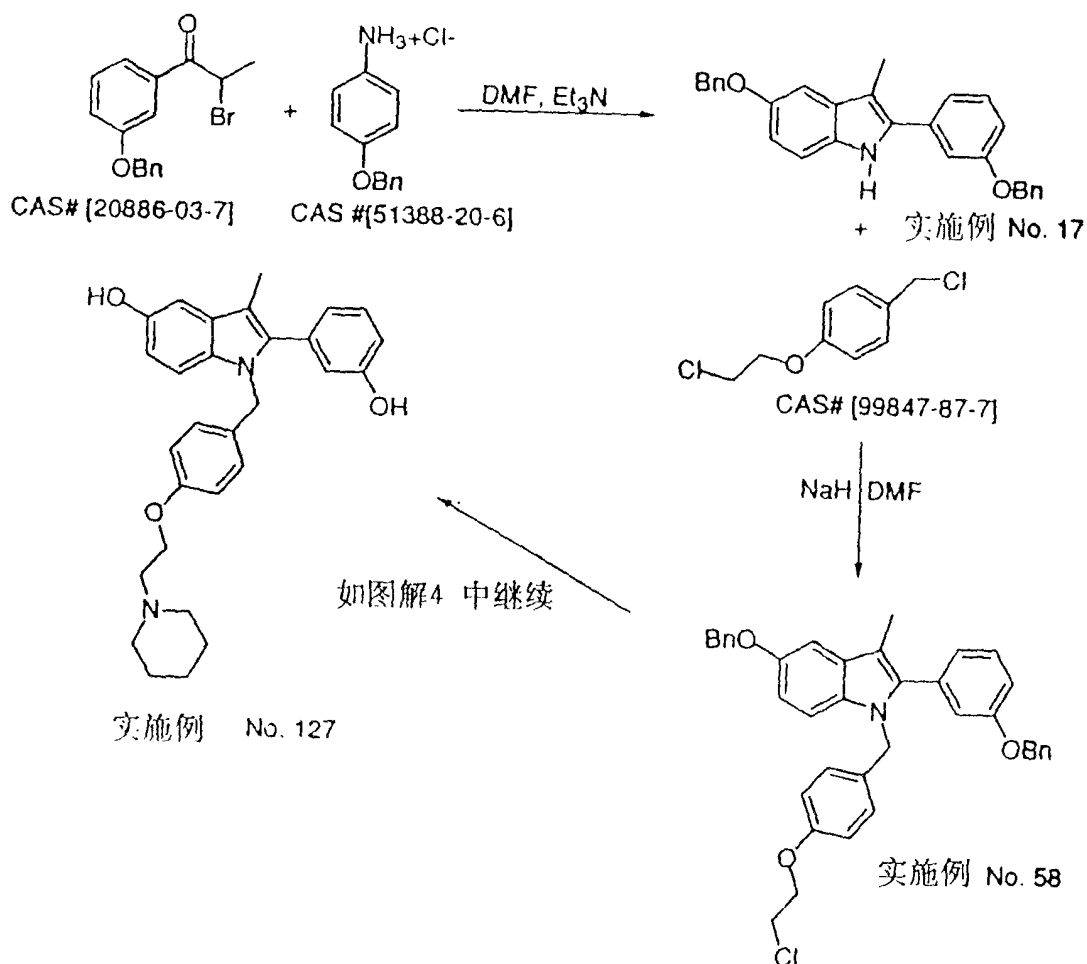
在氧和碱性胺之间带3 - 碳链 (实施例166) 的类似物的合成可以如图解4 所示完成。

图解4



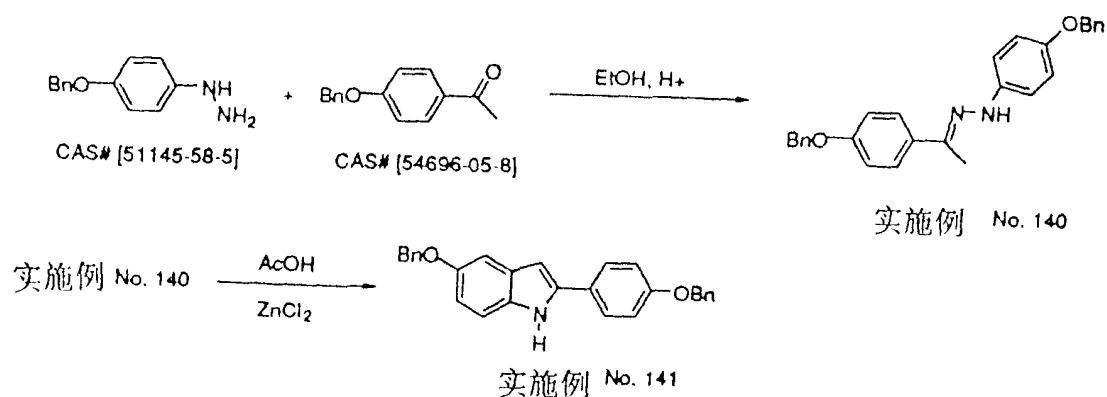
在图解4 中所示的合成工艺可用于类似于图解3 中实施例No. 97 的带两个碳链的化合物。示于图解4 a 中用于实施例No. 127 的合成。

图解4 a



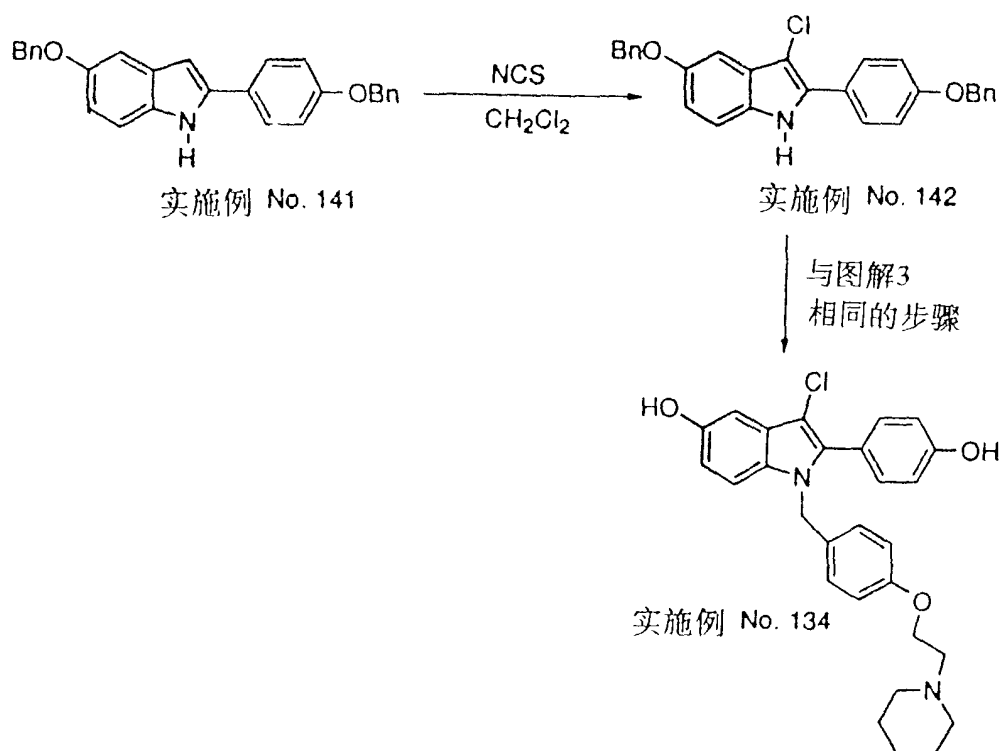
在吲哚的3 -位带有另外取代基 (CN, Cl) 的吲哚的合成也用3 -未取代的吲哚No. 141 作前体。该吲哚通过Fisher 法用从4 -苄氧基乙酰苯 CAS No. [54696-05-8] 和4 -苄氧基苯基肼CAS No. [51145-58-5] 缩合衍生的脒合成。脒No. 140 然后在乙酸中用氯化锌环化给出所需的吲哚No. 141。此合成可在图解5 中见到。

图解5



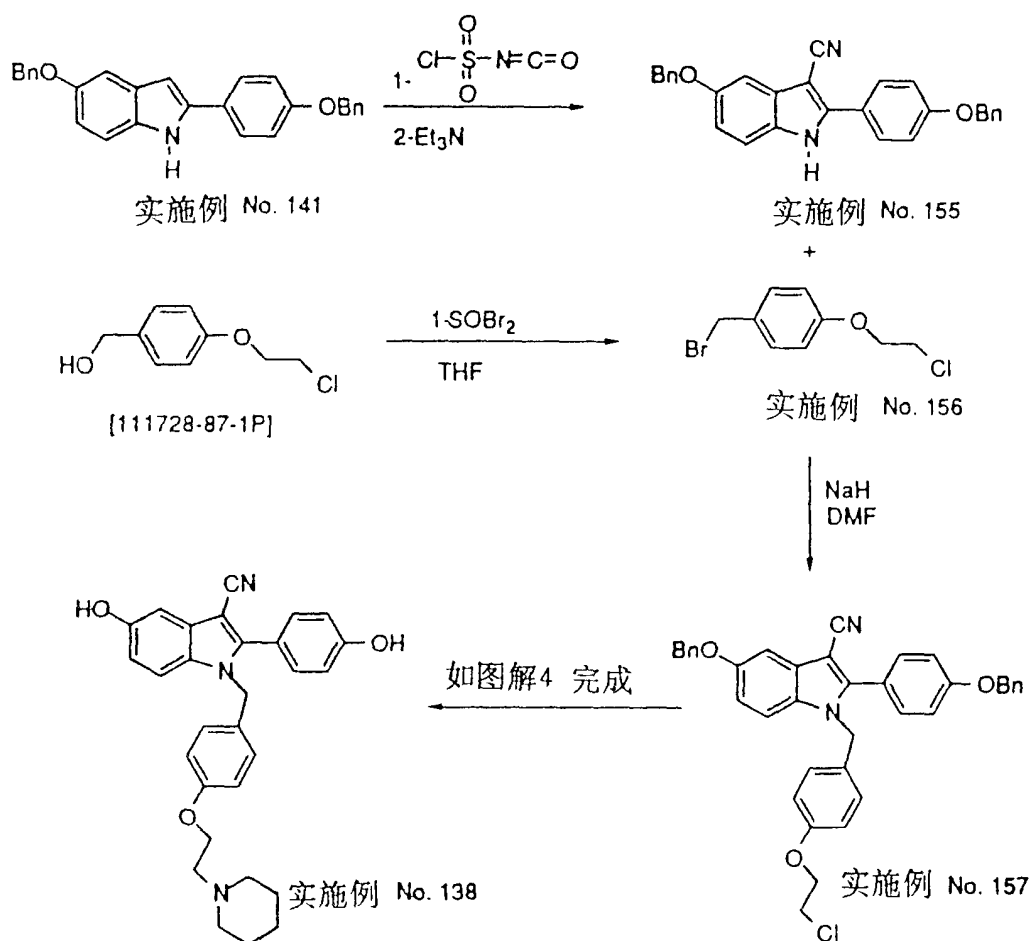
3-氯代吲哚化合物的合成由实施例No. 134证明, 并且示于下面的图解6中。得自图解5的吲哚No. 141用N-氯代琥珀酰亚胺氯化。这样得到的3-氯吲哚No. 142以类似于图解3的方式变为最终产物。

图解6



3-氰基同类物如图解7 中所示从前体吲哚No.141 合成。前体吲哚No.141 与氯代磺酰异氰酸酯反应, 接着加入三乙胺产生了一氰基吲哚No.155。侧链通过用亚硫酸溴在THF中将CAS No.[111728-87-1]的苄基醇转化为苄基溴No.156而制得。吲哚在DMF 中用氯化钠用侧链烷基化给出中间体No.157。然后可以用类似于图解4 中所示的方式变为最终产物No.138。

图解7



本发明化合物是选择性的雌性激素激动剂并对雌性激素受体显示很高的亲

和性。然而，与许多雌性激素不同，这些化合物的许多不引起子宫湿重的增加。这些化合物在子宫中是反雌性激素，并可以在子宫组织中完全拮抗雌性激素的营养作用。由于这些化合物的组织选择性，它们可用于治疗或预防由雌性激素缺乏（在诸如骨头或心血管的某些组织中）或雌性激素过量（在子宫中或乳腺中）引起或与其有关的病症或综合症。它们也可被用于由子宫内膜或子宫内膜类组织的增生或非正常发展，作用或生长引起的疾病或病症的治疗方法。

本发明化合物具有通过降低胆固醇和预防骨损失而表现如雌性激素激动剂的能力。这些化合物可用于许多由雌性激素作用和雌性激素过量或缺乏引起的许多疾病，包括骨质疏松，前列腺肥大，男性型秃发，阴道和皮肤萎缩，粉刺，机能失调性子宫出血，子宫内膜息肉，良性乳房疾病，子宫平滑肌瘤，子宫内膜异位，卵巢癌，不育症，乳腺癌，子宫内膜异位，子宫内膜癌，多囊卵巢综合症，心血管疾病，避孕，阿尔茨海默病，识别衰退和其它CNS病症，以及某些癌症，包括黑瘤，前列腺癌，结肠癌，CNS癌，等等。另外，这些化合物可被用于绝经前妇女的避孕，以及对绝经后妇女的激素替换治疗，或其它雌性激素缺乏状态，其中雌性激素补充是有益的。它们也可被用于其中闭经是有利的病态，如白血病，子宫内膜脱离，慢性肾或肝病或血凝固疾病或病症。

本发明的化合物也可被用于治疗 and 预防在新骨组织的个体形成和旧骨组织的再吸收中的不平衡产生的骨损失，导致净的骨损失。这类骨缺失在个体范围内，尤其绝经后的妇女，已进行两侧卵巢切除术的妇女，接受或已接受外延皮质类固醇治疗术的妇女，经历性腺

生殖器机能障碍的妇女，患Cushing's综合症的妇女。对于骨头，包括牙齿和口腔骨头的特殊需要，替换也可用这些化合物在骨折，缺损骨结构的个体，和接受与骨头有关的手术和/或假体植入的个体中着手。除上述问题之外，这些化合物也可被用于治疗骨关节炎，血钙过少，血钙过高，Paget's病，骨软化，骨钙质缺乏，骨髓瘤和对骨组织有害作用的其它癌症形式。治疗列于本文的疾病的方法被理解为向需要这类治疗的个体施用药学有效量的一种或多种本发明化合物或其药用盐。本发明也包括利用一个或多个本发明化合物，和/或其药理学上可接受的盐，单独或与一个或多个药理学上可接受的载体或赋形剂等形成的组合物。

已知这些化合物给药的剂量，制度和模式将随疾病和被治疗的个体而变化，

并将进行医生的评判。优选的是本文的一种或多种化合物在低剂量开始给药，并增加，直至达到所需的效果。

这些化合物的有效给药可以在约0.1 mg /天至约1,000 mg /天。优选约10 mg /天至约600 mg /天，更优选地，给药将从约50 mg /天至约600 mg /天，以单剂量或二份或多份剂量。这类剂量可以用任何指引本文活性化合物到受者的血流中的方式给药，包括口服，植入，非肠胃（包括静脉内，腹膜内和皮下注射），直肠，阴道，和经皮的。为了本文的目的，经皮给药被理解为包括穿过身体表面和包括上皮和粘膜组织的身体通道内衬的所有给药。这类给药可以用本发明化合物或其药用盐，以洗剂，乳膏，泡沫，补片，悬浮剂，溶液，和栓剂（直肠和阴道）进行。

含本发明活性化合物的口服制剂可包含任何常用口服形式，包括片剂，胶囊，颊的形式，锭剂，糖锭和口服液，悬浮液或溶液。胶囊可含有活性化合物与惰性填料和/或稀释剂如药用淀粉（玉米，马铃薯或木薯淀粉），糖，人造甜味剂，粉状纤维素，如晶状和微晶纤维素，面粉，明胶，树胶，等等的混合物。有用的片剂可通过常规压片法制造，有湿粒化或干粒化法，并用药用稀释剂，粘合剂，润滑剂，崩解剂，分散或稳定化剂，包括，但不限于，硬脂酸镁，硬脂酸，滑石，月桂酸硫酸钠，微晶纤维素，羧甲基纤维素钙，聚乙烯基吡咯烷酮，明胶，藻酸，阿拉伯胶，黄蓍胶，柠檬酸钠，硅酸盐复合物，碳酸钙，甘油，糊精，蔗糖，山梨醇，磷酸二钙，硫酸钙，乳糖，高岭土，甘露糖醇，氯化钠，滑石，干淀粉和粉末状糖。本文的口服制剂可用标准缓释或定时释放制剂以改变活性化合物的吸收。栓剂制剂可由传统材料，包括可可脂，加或不加改变栓剂熔点的蜡，和甘油制造。水溶性栓剂基质，如各种分子量的聚乙二醇，也可被应用。

Aldrich Sure SealTM 溶剂，无水，不经进一步纯化，可被用于本文所述的反应，并可从Aldrich Chemical Company 得到。所有反应都在氮气气氛中进行。色谱用230-400目硅胶 (Merch Grade 60, Aldrich Chemical Company) 进行。薄层色谱用得自EM Science 的硅胶60 F254 进行。

¹H NMR 谱由 Bruker AM-400 或 Bruker DPX-300 仪器在 DMSO 中得到，化学位移以 ppm 报道。熔点用 Thomas-Hoover 仪测定并未经校正。IR 谱由 Perkin-Elmer 衍射光栅或 Perkin-Elmer 784 分光光度计记录。质谱由 Kratos MS

50 或 Finnigan 8230 质谱仪记录。元素分析由 Perkin - Elmer 2400 元素分析仪得到。报道 C H N 的化合物在给出的式子理论值的 0.4 % 以内, 除非另外表达。化合物命名法通常通过用 Beilstein AutonomTM 程序实现。

α - 溴代酮类的合成

方法a

α - 溴代酮类的合成一般通过简单地将起始的苯基酮溶于乙醚 (0.05 - 0.10 M), 并在室温下, 滴加 1.1 当量溴。反应可通过原料消耗的 TLC 监测。反应物通过用碳酸氢钠水溶液洗, 接着用 10 % 亚硫酸钠水溶液洗。醚层用食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥。浓缩反应混合物以良好的产率和纯度产生溴代酮类。溴代酮类“原样”(未经纯化或表征) 用于下一步。

3 - 甲基吲哚

图解8

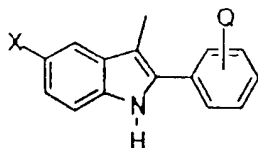
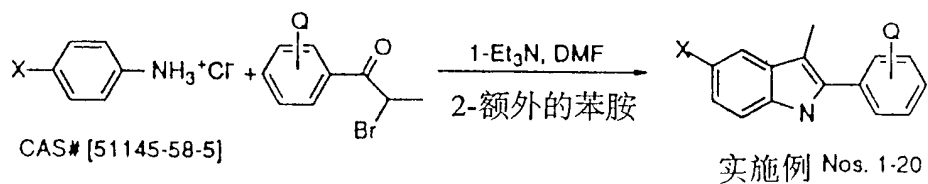


表1

No. 1	H	H
No. 1 a	F	OBn
No. 2	H	4'-OBn

表1 (续)

No .3	OB n	H
No .4	OB n	4' - OMe
No .5	OMe	4' - OMe
No .6	OB n	4' - OE t
No .7	OB n	4' - OB n
No .8	OB n	4' - F
No .9	OB n	3' - OMe , 4' - OB n
No .10	OB n	3' , 4' - OCH ₂ O -
No .11	OB n	4' - O - i P r
No .12	OB n	4' - O - C p
No .13	OB n	4' - CF ₃
No .14	OB n	4' - CH ₃
No .15	OB n	4' - Cl
No .16	OB n	2' - OMe , 4' - OMe
No .17	OB n	3' - OB n
No .18	OB n	4' - OB n , 3' - F
No .19	OB n	4' - OMe
No .20	OB n	4' - OCF ₃

方法1

举例说明实施例No. 7

5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 苄氧基苯基) - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶

将-烧瓶内装入4 - 苄氧基苯胺盐酸盐CAS No. [5 1 1 4 5 - 5 8 - 5] (4 5 g , 0 . 2 3 m o l) , 4 ' - 苄氧基 - 2 - 溴代苯基丙酰苯CAS No. [6 6 4 1 4 - 1 9 - 5] (2 1 g , 0 . 0 6 6 m o l) , 和5 0 m l D M F 。反应被加热回流3 0 分钟,然后冷至室温,然后分配于2 5 0 m l E t O A C 和1 0 0 m l 1 N H C l (a q) 中。E t O A C 用N a H C O ₃ (a q) 和食盐水洗,然后Mg S O ₄ 干燥。溶液被浓缩,残余物溶于C H ₂ C l ₂ , 加入己烷沉淀出2 5 g 粗固体。固体被溶于C H ₂ C l ₂ , 并蒸发到硅胶上, 用C H ₂ C l ₂ /己烷 (1 : 5) 层析产生9 . 2 g 棕褐色固体。

(33%): Mp=150-152°C; ¹H NMR(DMSO) 10.88 (s, 1H), 7.56 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.48 (d, 4H, J=7.9Hz), 7.42-7.29(m, 6H), 7.21 (d, 1H, J= 7 . 0 Hz), 7.13 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.08 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.94 (dd, 1H, J=8.8, 2.4 Hz), 5.16 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.33 (s, 3H); IR (KBr) 3470, 2880, 2820, 1620 cm⁻¹; MS eI m/z 419.

实施例2 (示于图解8 中)

也举例说明实施例7

所用试剂与方法1 相同,所不同的是在此方法中额外使用三乙胺。在2 0 0 m l D M F 中的溴代酮 CAS No. [6 6 4 1 4 - 1 9 - 5] (5 0 . 0 g , 0 . 1 6 m o l) 用苯胺盐酸盐CAS No. [5 1 1 4 5 - 5 8 - 5] (4 4 g , 0 . 2 2 m o l) 处理,反应用氮气清洗约1 0 分钟。加入三乙胺 (5 4 . 6 m l) , 反应在1 2 0 °C加热2 小时。T L C 分析 (E t O A C /己烷) 显示原料已消失,形成了一个更极性的点。将反应混合物冷却,加入额外的4 8 g 苯胺盐酸盐。反应被加热至1 5 0 °C2 小时。加入另5 g 苯胺盐酸盐,反应在1 5 0 °C再加热3 0 分钟。将反应混合物冷却至室温,然后倒入约1 . 5 升水中,用2 升乙酸乙酯萃取。如果需要, 将固体用额外的乙酸乙酯溶解。乙酸乙酯层用1 升1N N a O H 水溶液, 1 升水, 盐水洗涤, 然

后硫酸镁干燥并过滤。有机层被浓缩而产生粗固体，与500 ml 甲醇搅拌并过滤。此固体然后与500 ml 乙醚搅拌并过滤。固体另外与甲醇和乙醚搅拌，直至白色，并具有与方法1 中No.7 所述类似的熔点。反应产生36 g 产物。

吲哚类的物理数据

按照图解2 中所列步骤，用方法2，使用合适的取代了的溴代酮（按前述制得）和苯胺（商业上可得；Aldrich）作原料合成了下述3-甲基吲哚衍生物（No. 1 - No.20）。

实施例No.1 2-苯基-3-甲基-1H-吲哚

Mp=90 - 94°C; ^1H NMR (DMSO) 11.13 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 2.40 (s, 3H); MS eI m/z 207 (M⁺).

实施例No. 1a 5-氟-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1H-吲哚

MP = 143 - 146 °C

实施例No.2 2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1H-吲哚

Mp=118 - 120°C; ^1H NMR (DMSO) 11.03 (s, 1H), 7.57 (dd, 2H, J=2.0Hz, 6.6Hz), 7.48 - 7.46 (m, 3H), 7.44 - 7.28 (m, 4H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 7.0 - 6.95 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); MS eI m/z 313 (M⁺).

实施例 No.3 5-苄氧基-2-苯基-3-甲基-1H-吲哚

Mp=141-144°C; ^1H NMR (DMSO) 10.98 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H),

7.51-7.44 (m, 4H, 7.42 - 7.28 (m, 4H), 7.23 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.10 (d, 1H, J=2.5Hz), 6.80 (d, 1H, J=6.0Hz), 5.10 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); MS eI m/z 313 (M⁺).

实施例No. 4 5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶

Mp=158°C; ¹H NMR 10.85 (brs, 1H), 7.56 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.48 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.21 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.09- 7.04 (m, 3H), 6.79 (dd, 1H, J=8.8Hz), 5.11 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); IR (Br) 3400, 2900, 1610cm⁻¹; MS eI m/z 343 (M⁺); 计算 C₂₃H₂₁NO₂+0.25 H₂O的CHN

实施例No. 5 5 - 甲氧基 - 2 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶

Mp=139 - 142 °C ; ¹H NMR (DMSO) 10.85 (s, 1H), 7.57 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.19 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.04 (d, 2H, J=6.8Hz), 6.96 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.71 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.4Hz), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); MS eI m/z 267 (M⁺) 计算C₁₇H₁₇NO₂的CHN

实施例No. 6 5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶

Mp=143 - 145°C; ¹H NMR (DMSO) 10.86 (s, 1H), 7.54 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.46 (d, 2H, J=7.3 Hz), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, J= 8.6 Hz), 7.05 (d, 1H), 7.03 (d, 2H, J= 8. 8 Hz), 6.79 (dd, 1H, J=8.6 Hz, J=2.4 Hz), 5.10 (s, 2H), 4.07 (q, 2H, J=6.8Hz), 2.32 (s, 3H), 1.34 (t, 3H, J=7.0 Hz); MS eI m/z 357 (M⁺).

实施例No. 8 5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 氟 - 苯基) - 3 - 甲基
- 1 H - 吡啶

Mp = 132°C; ^1H NMR (DMSO) 11.0 (s, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.49 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 5H), 7.23 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.10 (d, 1H, J=2.4 Hz), 6.82 (dd, 1H, J=8.2 2.4 Hz), 5.11 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); MS EI m/z 331; 计算 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FNO}$ 的CHN

实施例No. 9 5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 苄氧基 - 3 - 甲氧基 - 苯基)
- 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶

Mp=155 - 158°C; ^1H NMR (DMSO) 10.88 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 4H), 7.41 - 7.35 (m, 6H), 7.22 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.08 (d, 1H, J=2.2 Hz), 6.78 (dd, 1H, J=8.5 Hz, J=2.4 Hz), 5.13 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); MS eI m/z 449 (M+)

实施例No. 10 2 - 苯并[1, 3]间二氧杂环戊烯 - 5 - 基 - 5 - 苄氧基
- 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶

Mp= 142 - 145°C; ^1H NMR (DMSO) 10.86 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, J=7.0Hz), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 3H), 6.78 (dd, 1H, J=8.8 Hz, J=2.4 Hz), 6.06 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.31 (s, 3H); MS eI m/z 357 (M+); 计算 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 的CHN

实施例No. 11 5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 异丙氧基 - 苯基) - 3 - 甲基
- 1 H - 吡啶

Mp= 136 - 138 °C; ^1H NMR (DMSO) 10.86 (s, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.50- 7.47 (d, 2H, J=7.3 Hz), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.39- 7.28 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.06 (d, 1H, J=2.2Hz), 7.02 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.77 (dd, 1H, J=2.4Hz, 8.8Hz), 5.10 (s, 2H), 4.68- 4.62

(m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.28 (d, 6H, J=6.0Hz); MS eI m/z 371 (M+).

实施例No. 12 5-苄氧基-2-(4-环戊基氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp=161 - 167 °C; ^1H NMR (DMSO) 10.85 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.47 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.07 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.01 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.78 (dd, 1H, J=8.6Hz, 2.2Hz), 5.10 (s, 2H), 4.88 - 4.84 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 4H), 1.64 - 1.52 (m, 2H); IR (KBr) 3400, 2920, 1600 cm^{-1} ; MS eI m/z 397 (M+)
计算 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_2+0.25\text{H}_2\text{O}$ 的CHN.

实施例No. 13 5-苄氧基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

^1H NMR (DMSO) 11.0 (br s, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 4H), 7.48 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.15 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.87 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.4Hz), 5.12 (s, 2H), 2.42 (s, 3H);
计算 $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}$ 的CHN

实施例No. 14 5-苄氧基-2-(4-甲基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp= 144 -146°C; ^1H NMR (DMSO) 10.91 (s, 1H), 7.56 - 7.20 (m, 10H), 7.08 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.80 (dd, H, J=2.4 Hz, 8.6 Hz), 5.11 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.34 (s, 3H): MS eI m/z 327 (M+).

实施例No. 15 5-苄氧基-2-(4-氯-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 134 - 136°C; ^1H NMR (DMSO) 11.04 (s, 1H), 7.65 (d, 2H, J = 8.3Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.5Hz), 7.47 (d, 2H, J = 6.8Hz), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, J = 8.5Hz), 7.11 (d, 1H, J = 2.4Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz), 5.11 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); IR (KBr) 3380, 1210 cm^{-1} , MS eI m/z 347 (M⁺); 计算 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ CHN;

实施例No. 16 5 - 苄氧基 - 2 - (2, 4 - 二甲氧基 - 苯基) - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶

油; ^1H NMR (DMSO) 10.58 (s, 1H), 7.50 - 7.18 (m, 7H), 7.04 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 2.3 Hz, 8.6 Hz), 6.69 - 6.62 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

实施例No. 17 5 - 苄氧基 - 2 - (3 - 苄氧基 - 苯基) - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶

MP = 83 - 86 °C

实施例No. 18 5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 苄氧基 - 3 - 氟 - 苯基) - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶

Mp = 135 - 137°C; ^1H NMR (DMSO) 10.94 (s, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 13H), 7.22 (d, 1H, J = 8.6Hz), 7.10 (d, 1H, J = 2.2Hz), 6.81 (dd, 1H, J = 8.6Hz, 2.2Hz), 5.23 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); MS eI m/z 437 (M⁺) 计算 $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{FNO}_2$ 的CHN.

实施例No. 19 5 - 苄氧基 - 2 - (3 - 甲氧基 - 苯基) - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶

Mp= 107 - 109°C; ^1H NMR (DMSO) 11.00 (s, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.20 (m, 7H), 7.13 - 7.12 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 6.93 - 6.90 (dd, 1H, $J=2.3\text{Hz}$, $J=5.7\text{Hz}$), 6.86 - 6.82 (dd, 1H, $J=2.3\text{Hz}$, $J=6.3\text{Hz}$), 5.12 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); IR (KBr) 3400, 2900, 1600 cm^{-1} ; MS eI m/z 343 (M⁺); 计算 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ 的CHN

实施例No. 20 5 - 苄氧基 - 3 - 甲基 - 2 - (4 - 三氟甲氧基 - 苯基) - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶

Mp = 127-128°C; ^1H NMR (DMSO) 11.07 (s, 1H), 7.77-7.74 (dd, 2H, $J=1.8\text{Hz}$, $J=5.0$ Hz), 7.50 - 7.48 (d, 4H, $J=8.3$ Hz), 7.42 - 7.25 (m, 4H), 7.14 - 7.13 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 6.87 - 6.83 (dd, 1H, $J=2.3$ Hz, $J=6.3$ Hz), 5.13 (s, 2H), 2.37 (s, 3H); IR (KBr) 3360, 1600 cm^{-1} ; MS eI m/z 396 (M⁺) 计算 $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$ 的CHN

3 - 甲基吡啶乙酸乙酯

图解9

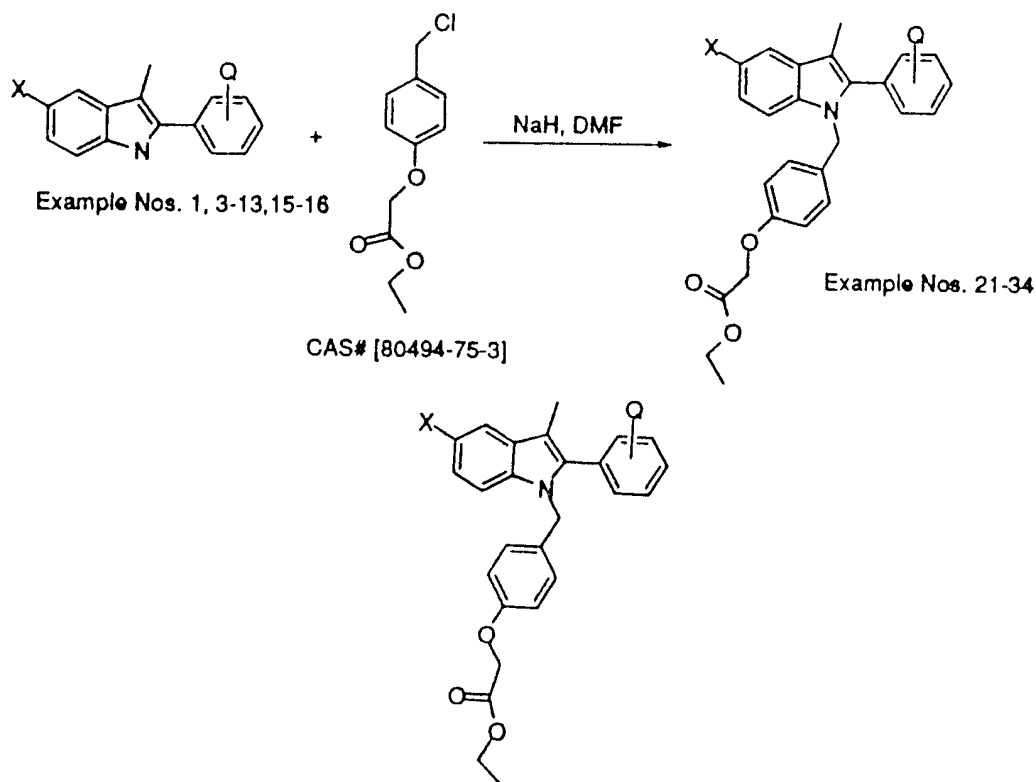


表2

实施例No.	X	O
No. 21	H	H
No. 22	OBn	H
No. 23	OBn	4'-OMe
No. 24	OMe	4'-OMe
No. 25	OBn	4'-OEt
No. 26	OBn	4'-OBn
No. 27	OBn	4'-F
No. 28	OBn	3', -OMe, 4'-OBn
No. 29	OBn	4'-O-iPr
No. 30	OBn	3', 4'-OCH ₂ O-
No. 31	OBn	4'-OCP
No. 32	OBn	4'-CF ₃
No. 33	OBn	4'-Cl
No. 34	OBn	2'-OMe, 4'-OMe

3 - 甲基吡啶乙酸乙酯实验步骤

合成方法3

以实施例NO.26 举例

{4 - [5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 苄氧基 - 苯基) - 3 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 基甲基] 苄氧基} 乙酸乙酯

将5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 苄氧基 - 苯基) - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶 (吡啶实施例NO.7) (32 g, 77 mmol) 的DMF (0.15 l) 溶液冷至0 °C并用氢氧化钠 (2.2 g, 89 mmol) 处理。将反应物搅拌20分钟, 然后加入苄基氯CAS NO. [80494-75-3] (29 g, 127 mmol) 并于室温将反应物搅拌18小时。将反应混合物倾入水中并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤乙酸乙酯和在硫酸镁上干燥。浓缩乙酸乙酯并用乙醚研制以得到21 g 白色体。浓缩滤液并用乙醚研制, 得到另外的7 g 白色固体, 总产量28 g:

Mp= 129 - 131°C; ¹H NMR (DMSO) 7.47 (d, 4H, J=7.2Hz), 7.39 (q, 4H, J= 7.9Hz), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.29 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.19 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.13- 7.09 (m, 4H), 6.80 (dd, 1H, J=8.8, 2.4 Hz), 6.73 (s, 4H), 5.16 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.11 (q, 2H, J=7.2 Hz), 2.15 (s, 3H), 1.16 (t, 3H, J=7.2Hz); MSeI m/z 612.

吡啶乙酸乙酯的物理数据

按照图解9, 用方法3, 用选自 (NO.1 - NO.16) 的合适的取代3 - 甲基吡啶作原料制备下述吡啶烷基化产物。

实施例No.21 {4 - [2 - 苯基 - 3 - 甲基吡啶 - 1 - 基甲基] - 苄氧基} 乙酸乙酯

油, ¹H NMR (DMSO) 7.57 - 7.30 (m, 7H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.77- 6.70 (m, 4H), 5.22 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.09 (q, 2H, J=7.2Hz),

2.20 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, J=7.0Hz); MS eI m/z 399 (M+).

实施例No. 22 {4 - [5 - 苄氧基 - 2 - 苯基 - 3 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 基甲基] - 苯氧基}乙酸乙酯

油; ^1H NMR (DMSO) 7.50 - 7.40 (m, 10H), 7.22 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.14 (d, 1H, J=2.5Hz), 6.83 (d, 1H, J=2.5Hz), 6.72 (s, 4H), 5.18 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.10 (q, 2H, J=7.2Hz), 2.16 (s, 3H), 1.14 (t, 3H, J=7.0Hz); MS eI m/z 505 (M+).

实施例No. 23 {4 - [5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 3 - 甲基吡啶 - 1 - 基甲基]苯氧基}乙酸乙酯

Mp = 90 - 96°C; ^1H NMR (DMSO) 7.47 (d, 2H, J=6.8Hz), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 7.19 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.12 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.03 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.80 (dd, 1H, J=8.8Hz, 2.4Hz), 6.74 (s, 4H), 5.16 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.11 (q, 2H, J=7.0Hz), 3.79 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.16 (t, 3H, J=7.0Hz); IR (KBr) 2990, 2900, 1760, 1610 cm^{-1} ; MS FAB m/z 536 (M+H+).

实施例No. 24 {4 - [5 - 甲氧基 - 2 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 3 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 基甲基]苯氧基}乙酸乙酯

Mp = 109-113°C; ^1H NMR (DMSO) 7.27 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.17 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.03 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.99 (d, 1H, J=2.5Hz), 6.78 - 6.70 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.11 (q, 2H, J=7.0Hz), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, J=7.1Hz); MS eI m/z 459 (M+)

实施例No. 25 {4 - [5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 3 -

甲基-吡啶-1-基甲基]-苯氧基}乙酸乙酯

Mp =113-115°C; ^1H NMR (DMSO) 7.45 (d, 2H, J=7.3 Hz), 7.40 -7.25 (m, 5H), 7.17 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.11 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.01 (d, 2H, J= 6.8Hz), 6.78 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.4Hz), 6.73 (s, 4H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.15 - 4.01 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.33 (t, 3H, J=5.7Hz), 1.16 (t, 3H, J=7.1Hz); MS eI m/z549 (M+).

实施例No.27 {4-[5-苄氧基-2-(4-氟苯基)]-3-甲基-吡啶-1-基甲基]-苯氧基}乙酸乙酯.

^1H NMR (DMSO) 7.50- 7.15 (m, 16H), 5.20 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.13 (q, 2H, J=7.1Hz), 2.18 (s, 3H), 1.20 (t, 3H, J=7.1Hz).

实施例No.28 {4-[5-苄氧基-2-(3-甲氧基-4-苄氧基)-3-甲基-吡啶-1-基甲基]苄氧基}乙酸乙酯

泡沫; ^1H NMR (DMSO) 7.50-7.30 (m, 10H), 7.22 (d, 2H, J=9.1Hz), 7.13 (d, 2H, J= 8.6Hz), 6.85 - 6.70 (m, 6H), 5.17 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.16 (t, 3H, J=7.0Hz).

实施例No.29 {4-[5-苄氧基-2-(4-异丙氧基-苯基)]-3-甲基-吡啶-1-基甲基]-苯氧基}乙酸乙酯

油; ^1H NMR (DMSO) 7.46 (d, 2H, J=7.7Hz), 7.42 - 7.28 (m, 3H), 7.25 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.17 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.11 (d, 1H, J=2.4 Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.79 (dd, 1H, J=2.4Hz, 8.8 Hz), 6.73 (s,

4H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.70 - 4.60 (m, 3H), 4.10 (q, 2H, J=7.0Hz), 2.15 (s, 3H), 1.27 (d, 6H, J=5.9Hz), 1.16 (t, 3H, J=7.1Hz); MS eI m/z 563 (M⁺).

实施例No. 30 {4 - [5 - 苄氧基 - 2 - (3, 4 - 亚甲二氧基苄氧基) - 3 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 基甲基] - 苯氧基}乙酸乙酯

油; ¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 2H, J=7.0 Hz), 7.37 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.00 (d, 1H, J=7.9Hz), 6.90 (d, 1H, 5.0 Hz), 6.82 - 6.75 (m, 6H), 6.07 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, J=7.0 Hz); Me eI m/z 549 (M⁺).

实施例No. 31 {4 - [5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 环戊氧基 - 苯基) - 3 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 基甲基] - 苯氧基}乙酸乙酯

MP= 96- 98°C; ¹H NMR (DMSO) 7.47 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.98 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.79 (dd, 1H, J=8.8 Hz, 2.4Hz), 6.74 (s, 5H), 5.15 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.86 - 4.80 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.13 (q, 2H, J=7.2Hz), 2.15 (s, 3H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 4H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.16 (t, 3H, J=7.0Hz); IR (KBr) 2950, 2910, 2890, 1760, 1610cm⁻¹; MS eI m/z 589 (M⁺); CHN计算C: 77.39 H: 6.67 N: 2.38 实测 c: 76.76 H:6.63 N:2.27.

实施例No. 32 {4 - [5 - 苄氧基 - 3 - 甲基 - 2 - (4 - 三氟甲基苯基) - 吡啶 - 1 - 基甲基]苯氧基}乙酸乙酯

Mp= 221°C; ¹H NMR (DMSO) 7.83 (d, 2H, J=8.1Hz), 7.60 (d, 2H, J=7.9Hz), 7.48 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.40 - 7.36 (m, 4H), 7.18 (d, 1H,

$J=2.4\text{Hz}$), 6.86 (dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4 Hz), 6.72 (s, 4H), 5.21 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.11 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.20 (s, 3H), 1.16 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$); IR (KBr) 2920, 1730 cm^{-1} ; MS eI m/z 573 (M^+); 计算 $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_4+0.25\text{H}_2\text{O}$ 的CHN.

实施例No. 33 {4-[5-苄氧基-2-(4-氯苯基)-3-甲基-咪唑-1-基甲基]-苯氧基}乙酸乙酯

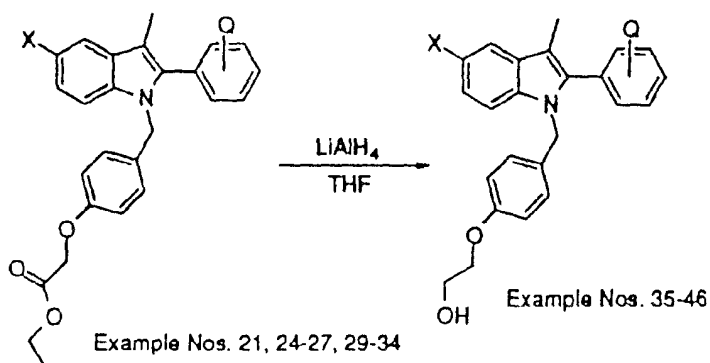
$\text{Mp} = 99-101^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.52 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.46 (d, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.42 - 7.38 (m, 4H), 7.36 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.14 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 6.83 (dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$), 6.72 (s, 4H), 5.18 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.11 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.16 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$); MS eI m/z 539 (M^+); 计算 $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClNO}_4$ 的CHN.

实施例No. 34 {4-[5-苄氧基-2-(2,4-二甲氧基)-3-甲基-咪唑-1-基甲基]苯氧基}乙酸乙酯

油; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.30 - 6.45 (m, 15H), 4.95 (s, 2H), 4.75 - 4.65 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.97 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.65 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.87 (3H), 1.01 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$).

3-甲基咪唑苯乙醇

图解10



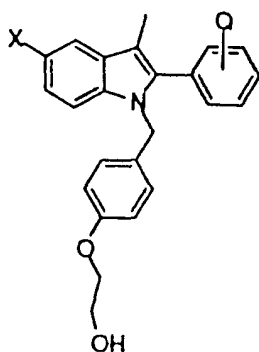


表3

实施例	X	O
No. 35	H	H
No. 36	OMe	4'-OMe
No. 37	OBn	4'-OEt
No. 38	OBn	4'-OBn
No. 39	OBn	4'-F
No. 40	OBn	3', 4'-OCH ₂ O-
No. 41	OBn	4'-O-iPr
No. 42	OBn	4'-OCp
No. 43	OBn	4'-CH ₃
No. 44	OBn	4'-CH ₃
No. 45	OBn	4'-Cl
No. 46	OBn	2'-OMe, 4'-OMe

3 - 甲基吲哚苯乙醇合成的实验步骤

方法4

以实施例NO.38 举例

2 - {4 - [5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 苄氧基 - 苯基) - 3 - 甲基 - 吲哚 - 1 - 基甲基] - 苯氧基}乙醇

将先前步骤得到的NO.26 (5.5 g, 8.8 mmol) 的THF

(50ml)溶液冷至0°C并滴加入LiAlH₄的THF溶液(10ml, 1M)。于0°C 30 分钟后将反应物小心地用水淬灭, 并在EtOAc和1NHCl间进行分配。用MgSO₄干燥 EtOAc, 浓缩, 并在硅胶上, 用EtOAc/己烷(2:3)进行色谱分离, 产出4.0g N0.38, 为白色泡沫:

¹H NMR (DMSO) 7.48-7.46 (m, 4H), 7.42-7.27 (m, 8H), 7.20 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.12-7.10 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H, j=8.8, 2.4Hz), 6.73 (s, 4H), 5.15 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.80 (t, 1H, J=5.5Hz), 3.86 (t, 2H, J=4.8Hz), 3.63 (q, 2H, J=5.3Hz), 2.15 (s, 3H).

吲哚苯乙醇的物理数据

按照图解10和方法4, 使用选自No. 21-No.34 的合适的取代的吲哚乙酯制得下述化合物。

实施例No. 35 2-{4-[2-苯基-3-甲基-吲哚-1-基甲基]-苯氧基}乙醇

油; ¹H NMR (DMSO) 7.57-7.32 (m, 7H), 7.13-7.02 (m, 2H), 6.74 (s, 4H), 5.21 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.20 (s, 3H); MS eI m/z 357 (M+).

实施例No.36 2-{4-[5-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基吲哚-1-基甲基]-苯氧基}乙醇

油; ¹H NMR (DMSO) 7.27 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.17 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.03 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.99 (d, 1H, J=2.5Hz), 6.78-6.70 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.80 (brs, 1H), 3.85 (t, 2H, J=5.0Hz), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (t, 2H, J=5.0Hz), 2.16 (s, 3H); MS eI m/z 417 (M+).

实施例No.37 2-{4-[5-苄氧基-2-(4-乙氧基-苯基)-3-甲基吲哚-1-基甲基]-苯氧基}乙醇

泡沫; ^1H NMR (DMSO) 7.45 (d, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.40-7.25 (m, 5H), 7.17 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.11 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.01 (d, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 6.78 (dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$), 6.73 (s, 4H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.80 (brs, 1H), 4.06 (q, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.85 (t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 3.63 (t, 2H, $J=4.8\text{Hz}$), 2.14 (s, 3H), 1.33 (t, 3H, $J=6.9\text{Hz}$); MS eI m/z 507 (M+).

实施例No.39 2-{4-[5-苄氧基-2-(4-氟-苯基)-3-甲基吡啶-1-基甲基]苯氧基}乙醇

^1H NMR (DMSO) 7.40-6.60 (m, 16H), 5.10 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.76 (t, 2H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.53 (t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 2.06 (s, 3H).

实施例No.40 2-{4-[5-苄氧基-2-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-甲基吡啶-1-基甲基]苯氧基}乙醇

油; ^1H NMR (DMSO) 7.45 (d, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.37 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.11 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.00 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 6.90 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 6.82-6.75 (m, 6H), 6.07 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.86 (t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 3.63 (t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 2.15 (s, 3H); MS eI m/z 507 (M+).

实施例No.41 2-{4-[5-苄氧基-2-(4-异丙氧基-苯基)-3-甲基吡啶-1-基甲基]苯氧基}乙醇

泡沫; ^1H NMR (DMSO) 7.46 (d, 2H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.42-7.28 (m, 3H), 7.25 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.17 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.11 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 6.99 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.79 (dd, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$), 6.73 (s, 4H), 5.14 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.80 (bs, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.85 (t, 2H, $J=4.8\text{Hz}$), 3.63 (t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$), 2.13 (s, 3H), 1.30

(d, 6H, J=5.9Hz); MS eI m/z 521(M⁺).

实施例No.42 2-{4-[5-苄氧基-2-(4-环戊基氧基苯基)-3-甲基-吡啶-1-基甲基]苯氧基}乙醇

Mp=129-131°C; ¹H NMR(DMSO) 7.47(d, 2H, J=7.2Hz), 7.38(t, 2H, J=7.2Hz), 7.33-7.28(m, 1H), 7.25(d, 2H, J=8.8Hz), 7.18(d, 1H, J=8.8Hz), 7.11(d, 1H, J=2.4Hz), 6.98(d, 2H, J=8.8Hz), 6.79(dd, 1H, J=8.8Hz, 2.4Hz), 6.74(s, 4H), 5.15(s, 2H), 5.11(s, 2H), 4.84-4.80(m, 1H), 4.79(t, 1H, J=5.7Hz), 3.86(t, 2H, J=4.8Hz), 3.63(q, 2H, J=5.1Hz), 2.15(s, 3H), 1.96-1.87(m, 2H), 1.77-1.65(m, 4H), 1.62-1.53(m, 2H); IR(KBr) 3490br, 2920, 1620cm⁻¹; MS eI m/z 547(M⁺).

实施例No. 43 2-{4-[5-苄氧基-2-(4-三氟甲基苯基)-3-甲基-吡啶-1-基甲基]苯氧基}乙醇

泡沫; ¹H NMR(DMSO) 7.83(d, 2H, J=8.1Hz), 7.59(d, 2H, J=7.9Hz), 7.47(d, 2H, J=8.3Hz), 7.42-7.36(m, 2H), 7.35-7.29(m, 2H), 7.18(d, 1H, J=2.4Hz), 6.87(dd, 1H, J=8.1Hz, 2.4Hz), 6.77-6.68(m, 4H), 5.21(s, 2H), 5.12(s, 2H), 4.81(br s, 1H), 3.85(t, 2H, J=5.1Hz), 3.63(t, 2H, J=5.1Hz), 2.19(s, 3H); MS eI m/z 531.

实施例No.44 2-{4-[5-苄氧基-2-(4-甲基苯基)-3-甲基吡啶-1-基甲基]苯氧基}乙醇

油; ¹H NMR(DMSO) 7.46(d, 2H, J=7.2Hz), 7.45-7.18(m, 8H), 7.12(d, 1H, J=2.4Hz), 6.81(dd, 1H, J=2.4Hz, 8.6Hz), 6.73(s, 4H), 5.15(s, 2H), 5.10(s, 2H), 4.80(bs, 1H), 3.85(t, 2H, J=4.8Hz), 3.63(t, 2H, J=4.9Hz), 2.34(s, 3H), 2.15(s, 3H); MS eI m/z 477(M⁺).

实施例No.45 2-{4-[5-苄氧基-2-(4-氯苯基)-3-甲基-吡啶-1-基甲基]苯氧基}乙醇

Mp=110-113°C; ^1H NMR (DMSO) 7.52 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.46 (d, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.38 (m, 4H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.14 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 6.83 (dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$), 6.76-6.70 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.85 (t, 2H, $J=5.2\text{Hz}$), 3.63 (t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 2.16 (s, 3H); MS eI m/z 497 (M^+).

实施例No.46 2-{4-[5-苄氧基-2-(2,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-吡啶-1-基甲基]苯氧基}乙醇

油; ^1H NMR (DMSO) 7.46 (d, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 3H), 6.82-6.72 (m, 5H), 6.68 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 6.61 (dd, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 8.3Hz), 5.0 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.85 (d, 1H, $J=6.3\text{Hz}$), 4.69 (d, 1H, $J=6.3\text{Hz}$), 3.63 (t, 2H, $J=6.9\text{Hz}$), 3.58 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.40 (t, 2H, $J=6.9\text{Hz}$), 1.80 (s, 3H).

3-甲基吲哚苯乙基溴的数据
图解11

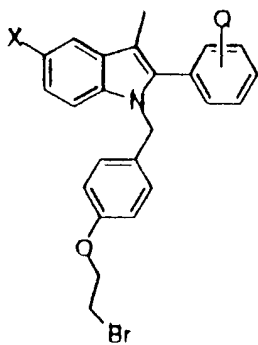
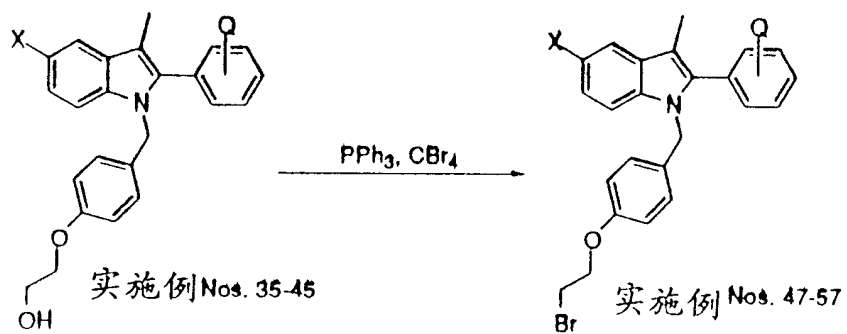


表4

实施例No.	<u>X</u>	<u>Q</u>
No. 47	H	H
No. 48	OMe	4'-OMe
No. 49	OBn	4'-OEt
No. 50	OBn	4'-OBn
No. 51	OBn	4'-F
No. 52	OBn	3',4'-OCH ₂ O-
No. 52a	OBn	3'-OMe, 4'-OBn
No. 53	OBn	4'-O-iPr
No. 54	OBn	4'-OCp
No. 55	OBn	4'-CF ₃
No. 56	OBn	4'-CH ₃
No. 57	OBn	4'-Cl

3-甲基吲哚苯乙基溴的实验步骤

合成方法5

以实施例No. 50举例

实施例No. 50

5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-1-[4-(2-溴乙氧基)-苄基]-3-甲基-1H-吲哚

向实施例No.38(3.3g, 5.8mmol)的THF(50ml)溶液中加入 CBr_4 (2.9g, 8.7mmol)和 PPH_3 (2.3g, 8.7mmol)。将反应物于室温搅拌3小时, 然后浓缩并在硅胶上进行色谱分离, 用EtOAc/己烷(1:4)至EtOAc进行梯度洗脱, 得到3.2g白色固体

Mp=131-134°C; ^1H NMR(DMSO) 7.64-7.30(m, 10H), 7.29(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.12-7.09(m, 3H), 6.80(dd, 1H, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 6.77-6.73(m, 4H), 5.16(s, 2H), 5.13(s, 2H), 5.11(s, 2H), 4.20(t, 2H, $J=5.3\text{Hz}$), 3.73(t, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 2.15(s, 3H); MS FAB 613/633 ($\text{M}+\text{H}^+$, Br存在).

吲哚苯乙基溴的物理数据

按照方法5中所述的图解11, 用选自No.35-No.45的合适地取代了的吲哚制得下述化合物。

实施例No.47 1-[4-(2-溴乙氧基)苄基]-2-苯基-3-甲基-1H-吲哚

油; ^1H NMR(DMSO) 7.57-7.32(m, 7H), 7.13-7.02(m, 2H), 6.74(s, 4H), 5.21(s, 2H), 4.19(t, 2H, $J=5.2\text{Hz}$), 3.71(t, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 2.20(s, 3H); MS EI m/z 419(M^+).

实施例No.48 5-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-溴乙氧基)-苄基]-3-甲基-1H-吲哚

油; ^1H NMR(DMSO) 7.27(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.17(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.03

(d, 2H, J=8.6Hz), 6.99(d, 1H, J=2.5Hz), 6.80-6.69(m, 5H), 5.14(s, 2H), 4.19(t, 2H, J=5.4Hz), 3.78(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.72(t, 2H, J=5.5 Hz), 2.16(s, 3H); MS eI m/z 479 (M⁺).

实施例No. 49 5-苄氧基-2-(4-乙氧基-苯基)-1-[4-(2-溴乙氧基)苄基]-3-甲基-1H-吡啶

Mp=118-120°C; ¹H NMR(DMSO) 7.45(d, 2H, J=7.3Hz), 7.41-7.26(m, 5H), 7.17(d, 1H, J=8.8Hz), 7.11(d, 1H, J=2.2Hz), 7.01(d, 2H, J=6.8Hz), 6.78(dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.4Hz), 6.78-6.74(m, 4H), 5.15(s, 2H), 5.10(s, 2H), 4.22-4.18(m, 2H), 4.04(q, 2H, J=6.8Hz), 3.72(t, 2H, J=5.5Hz), 2.14(s, 3H), 1.33(t, 3H, J=7.0Hz); MS eI m/z 569 (M⁺).

实施例No. 51 5-苄氧基-1-[4-(2-溴乙氧基)苄基]-2-(4-氟苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp=114-116°C; ¹H NMR(DMSO) 7.47(m, 2H), 7.45-7.20(m, 8H), 7.14(d, 1H, J=2.4Hz), 6.83(dd, 1H, J=2.7Hz, 9.0Hz), 6.80-6.70(m, 4H), 5.16(s, 2H), 5.11(s, 2H), 4.19(t, 2H, J=5.27Hz), 3.72(t, 2H, J=6.4Hz), 2.15(s, 3H); MS eI m/z 543 (M⁺); 计算C₃₁H₂₇BrFNO₂的CHN

实施例 No. 52 2-苯并[1, 3]二氧杂环戊基([1, 3] dioxyl)-5-基-5-苄氧基-1-[4-(2-溴乙氧基)苄基]-3-甲基-1H-吡啶

Mp=133-136°C; ¹H NMR(DMSO) 7.45(d, 2H, J=7.0Hz), 7.41-7.38(m, 2H), 7.35-7.30(m, 1H), 7.19(d, 1H, J=8.8Hz), 7.11(d, 1H, J=2.2Hz), 7.00(d, 1H, J=7.9Hz), 6.90(d, 1H, 1.4Hz), 6.82-6.78(m, 2H), 6.77(s, 4H), 6.07(s, 2H), 5.16(s, 2H), 5.10(s, 2H), 4.20(t, 2H, J=5.5Hz), 3.73(t, 2H, J=5.2Hz), 2.15(s, 3H); MS eI m/z 569 (M⁺).

实施例No.52a 5-苄氧基-1-[4-(2-溴乙氧基)苄基]-2-(3-甲氧基-4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

泡沫; ^1H NMR (DMSO) 7.47-7.42 (m, 4H), 7.40-7.30 (m, 6H), 7.20 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.12-7.10 (m, 2H), 6.86-6.84 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.78 (s, 4H), 5.17 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.20 (t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 3.72 (t, 2H, $J=5.4\text{Hz}$), 3.63 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); MS FAB m/z 662 ($M+H^+$).

实施例No.53 5-苄氧基-1-[4-(2-溴-乙氧基)苄基]-2-(4-异丙氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶

$Mp=125-128^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO) 7.46 (d, 2H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.42-7.28 (m, 3H), 7.25 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.17 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.11 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 6.99 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.79 (dd, 1H, $J=2.4\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$), 6.73 (s, 4H), 5.14 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.19 (t, 2H, $J=5.3\text{Hz}$), 3.72 (t, 2H, $J=4.4\text{Hz}$), 2.13 (s, 3H), 1.30 (d, 6H, $J=5.9\text{Hz}$); MS eI m/z 583 (M^+).

实施例No.54 5-苄氧基-1-[4-(2-溴乙氧基)苄基]-2-(4-环戊基氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

$Mp=110-112^\circ\text{C}$; 7.47 (d, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.38 (t, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.25 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.18 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.11 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 6.98 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.79 (dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.78-6.74 (m, 4H), 5.16 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.20 (t, 2H, $J=5.3\text{Hz}$), 3.73 (t, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 2.15 (s, 3H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 4H), 1.63-1.56 (m, 2H); IR (KBr) 2950, 2910, 1610 cm^{-1} ; MS eI m/z 609, 611 (M^+ , Br存在).

实施例No.55 5-苄氧基-1-[4-(2-溴乙氧基)苄基]-3-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)-1H-吡啶

Mp=106-109°C; ^1H NMR(DMSO) 7.83(d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.60(d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.35-7.29(m, 2H), 7.48(d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.39(t, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.18(d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 6.87(dd, 1H, $J=9.0\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.77-6.71(m, 4H), 5.22(s, 2H), 5.12(s, 2H), 5.20(t, 2H, $J=5.3\text{Hz}$), 3.72(t, 2H, $J=5.3\text{Hz}$), 2.20(s, 3H); IR(KBr) 2910, 2850, 1620 cm^{-1} ; MS eI m/z 595, 593(M^+)

实施例No.56 5-苄氧基-1-[4-(2-溴乙氧基)苄基]-3-甲基-2-(4-甲基苯基)-1H-吡啶

Mp=82-95°C; ^1H NMR(DMSO) 7.46(d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.45-7.18(m, 8H), 7.12(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 6.81(dd, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 8.6Hz), 6.73(s, 4H), 5.15(s, 2H), 5.10(s, 2H), 4.19(t, 2H, $J=5.3\text{Hz}$), 3.72(t, 2H, $J=4.4\text{Hz}$), 2.34(s, 3H), 2.15(s, 3H); MS eI m/z 539(M^+).

实施例No.57 5-苄氧基-1-[4-(2-溴乙氧基)苄基]-3-甲基-2-(4-氯苯基)-1H-吡啶

^1H NMR(DMSO) 7.52(d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.46(d, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.38(m, 4H), 7.36(m, 1H), 7.25(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.14(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 6.83(dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, $J=2.5\text{Hz}$), 6.72(m, 4H), 5.17(s, 2H), 5.11(s, 2H), 4.19(t, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 3.72(t, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 2.16(s, 3H); MS eI m/z 559(M^+).

用作中间体的某些3-甲基吲哚苯乙基氯的数据

图解12

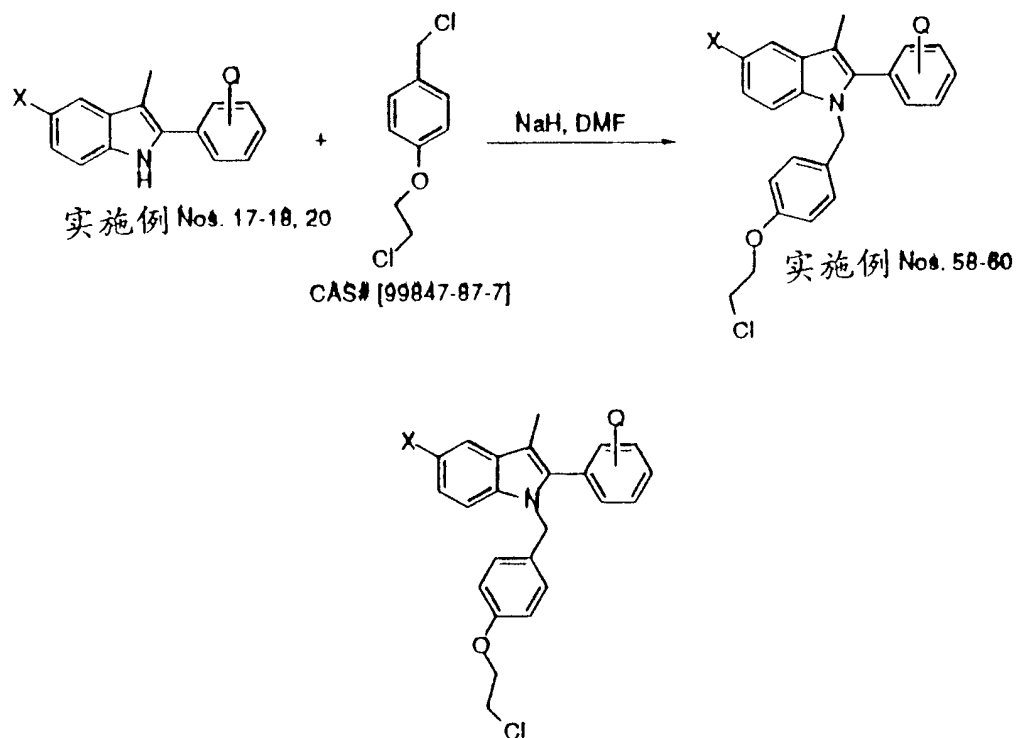


表5

实施例No.	<u>X</u>	<u>Q</u>
No. 58	OBn	3'-OBn
No. 59	OBn	3'-F, 4'-OBn
No. 60	OBn	4'-OCF ₃

3-甲基吲哚苯乙基氯的实验步骤

合成方法5a

以实施例No.58举例

5-苄氧基-2-(3-苄氧基苯基)-1-[4-(2-氯乙氧基)苄基]-3-甲基-1H-吲哚

向9.7g(0.0231mol)5-苄氧基-3-甲基-2-(3-苄氧基苯基)-1H-吲哚(吲哚实施例No.17)的80ml无水DMF溶液中加入0.85g氯化钠(60%在矿物油中)。使该混合物搅拌30分钟(至不再有泡出现)后,加入4.8g 1-氯甲基-4-(2-氯乙氧基)苯CAS No.[99847-87-7]。将反应混合物于室温反应过夜。将200ml乙酸乙酯加入反应混合物中,然后用水(3×100ml)洗涤。收集有机溶液,用饱和盐水洗涤,除去溶剂,在硫酸镁上干燥,过滤,在旋转蒸发器中蒸发至干。将产物在乙酸乙酯中重结晶。

Mp=125-127°C; ^1H NMR(DMSO) 7.48-7.46(d, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.40-7.35(m, 7H), 7.33-7.28(m, 2H), 7.23-7.21(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.13-7.12(d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.07-7.04(m, 1H), 6.94-6.92(d, 2H, $J=6.1\text{Hz}$), 6.83-6.80(dd, 1H, $J=2.5\text{Hz}$, $J=6.3\text{Hz}$), 6.78-6.72(m, 4H), 5.14(s, 2H), 5.11(s, 2H), 5.04(s, 2H), 4.13-4.10(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$), 3.86-3.84(t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$), 2.14(s, 3H); IR 3420, 2900 cm^{-1} ; MS eI m/z 587 (M^+); 计算 $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{ClON}_3$ 的CHN

吲哚苯乙基氯化物的物理数据

按照方法5a中所述的图解12, 使用合适地取代了的

吲哚No.18, No.20

实施例No.59 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-3-氟苯基)-1-[4-(2-氯乙氧基)苄基]-3-甲基-1H-吲哚

Mp=88-91°C; ^1H NMR(DMSO) 7.49-7.43(m, 4H), 7.43-7.28(m, 7H), 7.26-7.21(m, 2H), 7.13-7.09(m, 2H), 6.88-6.72(m, 5H), 5.21(s, 2H), 5.18(s, 2H), 5.11(s, 2H), 4.13(t, 2H, $J=5.2\text{Hz}$), 3.87(t, 2H, $J=5.2\text{Hz}$), 2.16

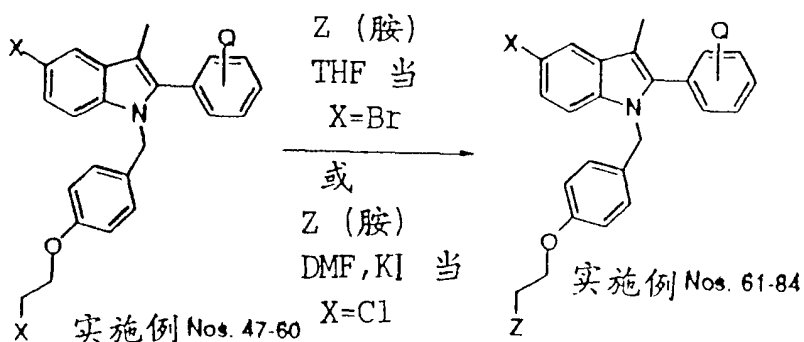
(s, 3H); MS eI m/z 605 (M⁺); 计算C₃₈H₃₃ClFNO₃的CHN

实施例No.60 5-苄氧基-1-[4-(2-氯乙氧基)苄基]-3-甲基-2-(4-三氟甲氧基苄基)-1H-吡啶

Mp=108-110°C; ¹H NMR (DMSO) 7.49-7.48 (m, 6H), 7.40-7.25 (m, 4H), 7.17-7.16 (d, 1H, J=2.9Hz), 6.88-6.84 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 5.14-5.13 (d, 2H, J=2.3Hz), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 3H); IR 3400, 2900, 1600cm⁻¹; MS eI m/z 566 (M⁺); 计算C₃₂H₂₇ClF₃NO₃+0.25H₂O的CHN

氨基乙氧基吡啶

图解13



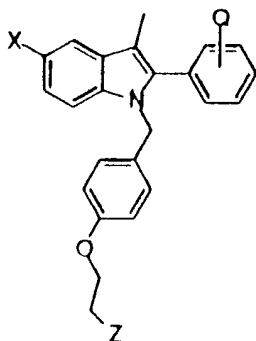


表6

实施例 No.	X	Q	Z
No. 61	OBn	4'-OEt	
No. 62	OBn	H	
No. 63	OBn	4'-OBn	
No. 64	OBn	4'-OBn	
No. 65	OBn	4'-OBn	

表 6(续)

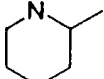
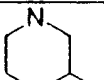
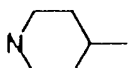
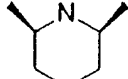
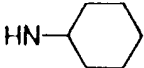
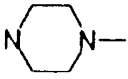
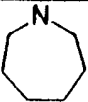
实施例 No.	X	Q	Z
No. 66	OBn	4'-OBn	
No. 66a	OBn	4'-OBn	
No. 67	OBn	4'-OBn	
No. 68	OBn	4'-OBn	
No. 69	OBn	4'-OBn	
No. 70	OBn	4'-OBn	
No. 71	OBn	4'-OBn	
No. 71a	OBn	4'-OBn	
No. 72	OBn	4'-F	

表 6(续)

实施例 No.	X	Q	Z
No. 72a	OBn	4'-F	
No. 72b	OBn	4'-Cl	
No. 73	OBn	3',4'-OCH ₂ O-	
No. 74	OBn	4'-O-iPr	
No. 75	OBn	4'-CH ₃	
No. 76	OBn	3'-OBn	
No. 77	OBn	3'-OBn	
No. 78	OBn	4'-OBn,3'-F	
No. 79	OBn	4'-OBn,3'-F	

表 6(续)

实施例 No.	X	Q	Z
No. 80	OBn	3'-OMe	
No. 81	OBn	4'-OCF ₃	
No. 82	OBn	4'-OBn	
No. 83	OBn	4'-OBn	
No. 84	OBn	3'-OMe	

3-甲基氨基乙氧基吡啶合成实验步骤

方法6

以实施例No. 63举例

溴化物的取代

5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

用哌啶(5.0ml, 50mmol)处理实施例No. 50(3.2g, 5.0mmol)的THF(50ml)溶液并加热至回流。5小时后, 浓缩反应混合物并置于EtOAc中, 用饱和NaHCO₃洗涤, 在MgSO₄上干燥并在硅胶上进行柱色谱分离, 用EtOAc/己烷至EtOAc进行梯度洗脱。产物(2.7g)为白色固体, Mp=93-95°C

^1H NMR (DMSO) 7.48-7.46 (m, 4H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.29 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.19 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.12-7.10 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 6.73 (s, 4H), 5.15 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.93 (t, 2H, $J=5.7\text{Hz}$), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.41-2.30 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.47-1.42 (m, 4H), 1.36-1.32 (m, 2H); MS FAB 637 ($\text{M}+\text{H}^+$).

可替换的步骤

方法6a

氯化物的取代

以产物No.76举例的合成

实施例No.76 5-苄氧基-2-(3-苄氧基苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

向1.1g (0.00953mol) 5-苄氧基-2-(3-苄氧基苯基)-1-[4-(2-氯乙氧基)苄基]-3-甲基-1H-吡啶(实施例58)的10ml DMF溶液中加入1.1ml (0.0112mol) 哌啶和0.93g (0.0561mol) 碘化钾。将反应混合物加热至 $\sim 40-50^\circ\text{C}$ 4小时。将反应混合物冷至室温后, 加入150ml 乙酸乙酯, 并将该混合物用水 ($3\times 100\text{ml}$) 洗涤。收集有机溶液, 用饱和盐水洗涤, 除去, 在硫酸镁上干燥, 过滤并蒸发至产出1.0g 纯化后的产物。

$\text{Mp}=125-126^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO) 7.48-7.45 (d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.41-7.35 (m, 7H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.23-7.21 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.13-7.12 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.83-6.80 (dd, 1H, $J=2.4\text{Hz}, J=6.3\text{Hz}$), 6.75-6.70 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.93-3.90 (t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 2.56-2.53 (t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 2.49-2.48 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.46-1.40 (m, 4H), 1.35-1.31 (m, 2H); IR (KBr) $3400, 2900\text{cm}^{-1}$; MS eI m/z 636 (M^+); 计算 $\text{C}_{43}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3+0.25\text{H}_2\text{O}$ 的CHN.

胺取代化合物的物理数据

按图解13, 用方法6制得下述化合物。除用方法6a制备的实施例No.76-No.84外。

实施例No.61 5-苄氧基-2-(4-乙氧基苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

Mp=188-191°C; ^1H NMR (DMSO) 7.45 (d, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.40-7.25 (m, 5H), 7.17 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.11 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.01 (d, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 6.78 (dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$), 6.73 (s, 4H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.05 (q, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 3.93 (t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 2.55 (t, 2H, $J=5.7\text{Hz}$), 2.41-2.35 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.46-1.40 (m, 4H), 1.38-1.30 (m, 5H); MS eI m/z 574 (M⁺).

实施例 No.62 5-苄氧基-2-苯基-3-甲基-1-[4-(2-氮杂庚环-1-基(azepan-1-yl)乙氧基)苄基]-1H-吡啶

油; ^1H NMR (DMSO) 7.50-7.43 (m, 4H), 7.42-7.37 (m, 5H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.22 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.14 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 6.81 (d, 1H, $J=6.6\text{Hz}$), 6.72 (s, 4H), 5.18 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.90 (t, 2H, $J=6.1\text{Hz}$), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.58-1.43 (m, 8H); MS eI m/z 544 (M⁺).

实施例No.64 5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-甲基-1-[4-(2-氮杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

Mp=106-107°C; ^1H NMR (DMSO) 7.47 (d, 4H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.29 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.19 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.14-7.10 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.73 (s, 4H), 5.15 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.90 (t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 2.76 (t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 2.64-2.56 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.58-1.44 (m, 8H); MS FAB m/z 651 (M+H⁺).

实施例No.65 5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-甲基-1-[4-(2-二异丙氧基-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

Mp=148-150°C; ^1H NMR (DMSO) 7.47 (d, 4H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.28 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.19 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.13-7.08 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.76-6.68 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.75 (t, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.95 (m, 2H), 2.67 (t, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.15 (s, 3H), 0.93 (d, 12H, $J=6.4\text{Hz}$); MS FAB m/z 653 ($M+H^+$).

实施例No.66 5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-甲基-1-[4-(2-丁基-甲基氨基-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

Mp=101-104°C; ^1H NMR (DMOS) 7.45 (d, 4H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.40-7.25 (m, 8H), 7.19 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.12-7.08 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H, $J=6.5\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$), 6.72 (s, 4H), 5.14 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.91 (t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, 7.2Hz); MS eI M/z 638 (M^+).

实施例No.66a 5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-甲基-1-{4-(二甲基氨基)乙氧基}苄基]-1H-吡啶

MP=123-124°C

实施例No.67 5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-甲基-1-{4-[2-(2-甲基哌啶-1-基)乙氧基]苄基}-1H-吡啶

MP=121°C

实施例No.68 5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-甲基-1-{4-[2-(3-甲基哌啶-1-基)乙氧基]苄基}-1H-吡啶

MP=90°C

实施例No.69 5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-甲基-1-{4-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基]苄基}-1H-吡啶

Mp=98°C; ^1H NMR(DMSO) 7.46(d, 4H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.42-7.36(m, 4H), 7.36-7.31(m, 2H), 7.28(d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.12-7.10(m, 3H), 6.80(dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.73(s, 4H), 5.15(s, 2H), 5.13(s, 2H), 5.11(s, 2H), 3.93(t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 2.85-2.78(m, 2H), 2.62-2.56(m, 2H), 2.15(s, 3H), 1.97-1.87(m, 2H), 1.55-1.47(m, 2H), 1.30-1.20(m, 1H), 1.15-1.02(m, 2H), 0.85(d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$); MS esI m/z 651 (M+1)+.

实施例No.70 5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-甲基-1-{4-[2-((顺)-2,6-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苄基}-1H-吡啶

Mp=106-107°C; ^1H NMR(DMSO) 7.46(d, 4H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.42-7.36(m, 4H), 7.37-7.31(m, 2H), 7.29(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.18(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.14-7.09(m, 3H), 6.80(dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.72(s, 4H), 5.14(s, 2H), 5.13(s, 2H), 5.11(s, 2H), 3.84(t, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.84(t, 2H, $J=6.6\text{Hz}$), 2.44-2.37(m, 2H), 2.15(s, 3H), 1.60-1.43(m, 3H), 1.32-1.18(m, 1H), 1.16-1.06(m, 2H), 1.01(d, 6H, $J=6.2\text{Hz}$).

实施例No.71 5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-甲基-{4-[2-(1,3,3-三甲基-6-氮杂双环[3.2.1]辛-6-基)乙氧基]苄基}-1H-吡啶

MP=107°C; MS ESI m/z 705 (M+1)+

实施例No.71a (1S, 4R)-5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-甲基-{4-[2-(2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙氧基]苄基}-1H-吡啶

用于取代氯化物的(1S,2R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷按Syn. Comm. 26(3),

577-584(1996)中所列出的步骤制得。

Mp=95-100°C; ^1H NMR(DMSO) 7.32-6.55(m, 21H), 5.10-4.90(m, 6H), 3.69(t, 2H, J=5.9Hz), 2.65-2.5(m, 3H), 2.10(s, 2H), 2.0(s, 3H), 1.50-1.0(m, 7H).

实施例No.72 5-苄氧基-2-(4-氟苯基)-3-甲基-1-[4-(2-氮杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

油; ^1H NMR(DMSO) 7.50-7.43(m, 2H), 7.42-7.33(m, 4H), 7.32-7.20(m, 4H), 7.13(d, 1H, J=2.4Hz), 6.83(dd, 1H, J=2.4Hz, 6.7Hz), 6.71(s, 4H), 5.14(s, 2H), 5.11(s, 2H), 3.89(t, 2H, J=5.9Hz), 3.20(m, 4H), 2.74(t, 2H, J=6.0Hz), 2.15(s, 3H), 1.60-1.40(m, 8H); MS eI m/z 562(M⁺).

实施例No.72a 5-苄氧基-2-(4-氟苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

油; ^1H NMR(DMSO) 7.32-6.53(m, 16H), 5.00(s, 2H), 4.96(s, 2H), 3.77(t, 2H, J=5.8Hz), 3.22-3.14(m, 4H), 2.40(t, 2H, J=5.8Hz), 2.0(s, 3H), 1.29-1.17(m, 6H).

实施例No. 72b 5-苄氧基-2-(4-氟苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

油; ^1H NMR(DMSO) 7.52(d, 2H, J=8.6Hz), 7.46(d, 2H, J=6.8Hz), 7.41-7.37(m, 4H), 7.35-7.29(m, 1H), 7.25(d, 1H, J=9.0Hz), 7.14(d, 1H, J=2.4Hz), 6.83(dd, 1H, J=8.8Hz, 2.5Hz), 6.72-6.65(m, 4H), 5.16(s, 2H), 5.11(s, 2H), 3.90(t, 2H, J=5.9Hz), 2.55(t, 2H, J=6.0Hz), 2.41-2.26(m, 4H), 2.16(s, 3H), 1.44-1.39(m, 4H), 1.38-1.29(m, 2H); MS eI m/z 564(M⁺).

实施例No.73 5-苄氧基-2-[3,4-亚甲二氧基苯基]-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

泡沫;¹H NMR(DMSO) 7.45(d, 2H, J=7.0Hz), 7.41-7.37(m, 2H), 7.33-7.29(m, 1H), 7.19(d, 1H, J=8.8Hz), 7.11(d, 1H, J=2.2Hz), 7.00(d, 1H, J=7.9Hz), 6.90(d, 1H, 1.4Hz), 6.82-6.78(m, 2H), 6.74(s, 4H), 6.07(s, 2H), 5.16(s, 2H), 5.10(s, 2H), 3.93(t, 2H, J=6.0Hz), 2.56(t, 2H, J=6.0Hz), 2.41-2.35(m, 4H), 2.15(s, 3H), 1.48-1.41(m, 4H), 1.38-1.28(m, 2H); MSeI m/z 574(M+).

实施例No.74 5-苄氧基-2-[4-异丙氧基苯基]-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

泡沫;¹H NMR(DMSO) 7.46(d, 2H, J=7.7Hz), 7.42-7.28(m, 3H), 7.25(d, 2H, J=8.7Hz), 7.17(d, 1H, J=8.7Hz), 7.11(d, 1H, J=2.4Hz), 6.99(d, 2H, J=8.6Hz), 6.79(dd, 1H, J=2.4Hz, 8.8Hz), 6.73(s, 4H), 5.14(s, 2H), 5.10(s, 2H), 4.70-4.60(m, 1H), 3.92(t, 2H, J=5.7Hz), 2.55(t, 2H, 5.7Hz), 2.40-2.30(bs, 4H), 2.15(s, 3H), 1.50-1.40(m, 4H), 1.40-1.30(m, 2H), 1.28(d, 6H, J=6.2Hz); MS eI m/z 588(M+).

实施例No.75 5-苄氧基-2-[4-甲基苯基]-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

油;¹H NMR(DMSO) 7.46(d, 2H, J=7.2Hz), 7.45-7.18(m, 8H), 7.12(d, 1H, J=2.4Hz), 6.81(dd, 1H, J=2.4Hz, 8.6Hz), 6.73(s, 4H), 5.15(s, 2H), 5.10(s, 2H), 3.92(t, 2H, J=5.9Hz), 2.55(t, 2H, J=5.9Hz), 2.45-2.30(m, 7H), 2.10(s, 3H), 1.50-1.40(m, 4H), 1.48-1.35(m, 2H); MS eI m/z 544(M+).

实施例No.77 1-[4-(2-氮杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-5-苄氧基-2-(3-苄氧基

苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp=103-105°C; ^1H NMR (DMSO) 7.47-7.45 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.41-7.35 (m, 7H), 7.32-7.29 (t, 2H, 7.0Hz), 7.23-7.21 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.13-7.12 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.75-6.73 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.90-3.87 (t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 2.76-2.73 (t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 2.49-2.48 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.51 (s, 8H); IR 3400, 2900cm^{-1} ; MS eI m/z 650 (M⁺); CHN计算 $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3$.

实施例No.78 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-3-氟苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

Mp=125-128°C; ^1H NMR (DMSO) 7.50-7.45 (m, 4H), 7.43-7.28 (m, 7H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 8.8Hz), 6.72 (s, 4H), 5.21 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.94 (t, 2H, $J=5.8\text{Hz}$), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.45-1.40 (m, 4H), 1.40-1.31 (m, 2H); MS eI m/z 654 (M⁺); CHN计算 $\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{FN}_2\text{O}_3$.

实施例No.79 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-3-氟苯基)-3-甲基-1-[4-(2-氮杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

Mp=122-124°C; ^1H NMR (DMSO) 7.50-7.28 (m, 10H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.88-6.76 (m, 2H), 6.70 (s, 4H), 5.22 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.92-3.86 (m, 2H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.60-1.4 (m, 8H); MS eI m/z 668 (M⁺); CHN 计算 $\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{FN}_2\text{O}_3$.

实施例No.80 5-苄氧基-2-(3-甲氧基苯基)-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-3-甲基-1H-吡啶

Mp 86-87°C; ^1H NMR(DMSO) 7.50-7.49(m, 2H), 7.46-7.31(m, 4H), 7.24-7.21(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.15-7.14(d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$), 7.00-6.93(m, 2H), 6.88-6.81(m, 2H), 6.75(s, 4H), 5.18(s, 2H), 5.12(s, 2H), 3.96-3.92(t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 3.71(s, 3H), 2.59-2.55(t, 2H, $J=5.8\text{Hz}$), 2.37(s, 4H), 2.18(s, 3H), 1.49-1.42(m, 4H), 1.37-1.34(m, 2H); MS eI m/z 561 (M⁺); 计算 $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3+0.25\text{H}_2\text{O}$ 的CHN

实施例NO.81 5-苄氧基-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-2-(4-三氟甲氧基苯基)-1H-吡啶

Mp=107-108°C; ^1H NMR(DMSO) 7.52-7.45(m, 6H), 7.41-7.26(m, 4H), 7.17-7.16(d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$), 6.87-6.84(dd, 1H, $J=2.3\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$), 6.75-6.68(m, 4H), 5.18(s, 2H), 5.13(s, 2H), 3.95-3.91(t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 2.58-2.54(t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 2.38-2.34(m, 4H), 2.17-2.15(s, 3H), 1.49-1.42(m, 4H), 1.35-1.34(d, 2H, $J=4.9\text{Hz}$); IR 3400, 2900, 1600cm^{-1} ; MS eI m/z 615 (M⁺); 计算 $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 的CHN

实施例No.82 (2-{4-[5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-甲基吡啶-1-基甲基]-苯氧基}乙基)环己基胺

Mp=87-90°C; ^1H NMR(DMSO) 7.46(dd, 4H, $J=6.9\text{Hz}$, 0.6Hz), 7.42-7.27(m, 9H), 7.19(d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 7.14-7.08(m, 3H), 6.80(dd, 1H, $J=6.4\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.75-6.70(m, 4H), 5.15(s, 2H), 5.13(s, 2H), 5.13(s, 2H), 3.89(t, 2H, $J=5.6$), 2.84(m, 2H), 2.48(m, 1H), 2.14(s, 3H), 1.80(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.61(m, 1H), 0.96-1.19(m, 5H); MS eI m/z 650 (M⁺); 计算 $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4$ 的CHN

实施例No.83 5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-甲基-1-{4-甲基哌嗪-1-基}乙氧基]苄基]-1H-吡啶

Mp=88-91°C; ^1H NMR(DMSO) 7.47(m, 4H), 7.26-7.42(m, 8H), 7.19(d, 1H, $J=8.8$), 7.10-7.12(m, 3H), 6.80(q, 1H, $J=6.3\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.73(m, 4H), 5.15(s, 2H), 5.13(s, 2H), 5.11(s, 2H), 3.94(t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 2.59(t, 2H), 2.42(m, 4H), 2.29(m, 4H), 2.15(s, 3H), 2.12(s, 3H); MS eI m/z 652(M⁺); CHN计算 $\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_3$.

实施例No.84 1-[4-(2-氮杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-5-苄氧基-2-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚

Mp=103-105°C; ^1H NMR(DMSO) 7.47-7.45(d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.41-7.35(m, 7H), 7.32-7.29(t, 2H, 7.0Hz), 7.23-7.21(d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.13-7.12(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.06-7.03(m, 1H), 6.95-6.91(m, 2H), 6.83-6.80(m, 1H), 6.75-6.73(m, 4H), 5.13(s, 2H), 5.11(s, 2H), 5.02(s, 2H), 3.90-3.87(t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 2.76-2.73(t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 2.49-2.48(m, 4H), 2.13(s, 3H), 1.51(s, 8H); IR 3400, 2900 cm^{-1} ; MS eI m/z 650(M⁺); 计算 $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3$ 的CHN

本文表11(ER受体数据表,以下)
化合物的数据和步骤

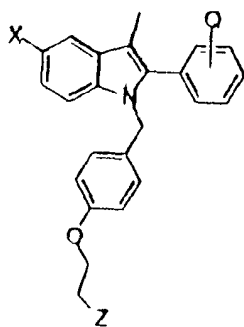


表7

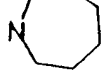
实施例 No.	X	Q	Z
No. 85	H	H	
No. 86	H	4'-OH	
No. 87	OH	H	
No. 88	OMe	4'-OH	
No. 89	OH	4'-OMe	
No. 90	OMe	4'-OMe	
No. 91	OMe	4'-OMe	
No. 92	OH	4'-OEt	
No. 93	OH	4'-OEt	
No. 94	F	4'-OH	
No. 95	OH	H	
No. 96	OH	4'-OH	
No. 97	OH	4'-OH	
No. 98	OH	4'-OH	

表7(续)

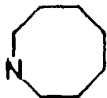
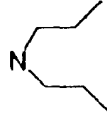
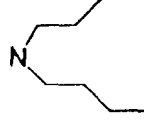
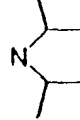
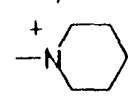
实施例 No.	X	Q	Z
No. 99	OH	4'-OH	
No. 100	OH	4'-OH	
No. 101	OH	4'-OH	
No. 102	OH	4'-OH	
No. 103	OH	4'-OH	
No. 104	OH	4'-OH	
No. 105	OH	4'-OH	
No. 106	OH	4'-OH	
No. 107	OH	4'-OH	
No. 108	OH	4'-OH	

表7(续)

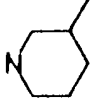
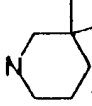
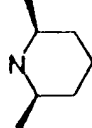
实施例 No.	X	Q	Z
No. 109	OH	4'-OH	
No. 110	OH	4'-OH	
No. 111	OH	4'-OH	
No. 112	OH	4'-OH	
No. 113	OH	4'-OH	
No. 114	OH	4'-OH	
No. 115	OH	4'-OH	
No. 116	OH	4'-F	
No. 117	OH	4'-F	
No. 118	OH	3'-OMe,4'-OH	
No. 119	OH	3',4'-OCH ₂ O-	

表7(续)

实施例 No.	X	Q	Z
No. 120	OH	4'-O-iPr	
No. 121	OH	4'-O-iPr	
No. 122	OH	4'-O-Cp	
No. 123	OH	4'-CF ₃	
No. 124	OH	4'-CH ₃	
No. 125	OH	4'-Cl	
No. 126	OH	2',4',-二甲氧基	
No. 127	OH	3'-OH	
No. 128	OH	3'-OH	
No. 129	OH	4'-OH,3'-F	
No. 130	OH	4'-OH, 3'-F	
No. 131	OH	3'-OMe	
No. 132	OH	4'-OCF ₃	

含苜基醚的吲哚的氢化

方法7

以实施例No.97举例

2-(4-羟基苯基)-3-甲基-1-[4-(2-吡啶-1-基乙氧基)苜基]-1H-吲哚-5-醇

用No.63(2.2g, 3.4mmol)的THF/EtOH溶液处理10% Pd/C(1.1g)在EtOH的悬浮液。加入环己二烯(6.0ml, 63mmol)并将反应物搅拌48小时。将催化剂通过硅藻土过滤并浓缩反应混合物并在硅胶上进行色谱分离, 用MeOH/CH₂Cl₂(1:19至1:10)进行梯度洗脱, 得到0.8g白色固体产物。

Mp=109-113°C; CHN计算C₂₉H₃₂N₂O₃+0.5H₂O; ¹H NMR 9.64(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.14(d, 2H, J=8.6Hz), 7.05(d, 1H, J=8.6Hz), 6.84(d, 2H, J=8.8Hz), 6.79(d, 1H, J=2.2Hz), 6.74(s, 4H), 6.56(dd, 1H, J=8.8, 2.4 Hz), 5.09(s, 2H), 3.95-3.93(m, 2H), 2.60-2.51(m, 2H), 2.39-2.38(m, 4H), 2.09(s, 3H), 1.46-1.45(m, 4H), 1.35-1.34(m, 2H); IR(KBr) 3350(br), 2920, 1620, 1510cm⁻¹; MS(EI)m/z456.

另一方面, 可将化合物溶于THF/EtOH溶液(或其它合适的溶剂)并用H₂和10% Pd/C使用气囊或Parr氢化器进行氢化。上述任一步骤都是有效的。在许多实施例中, 将化合物制成酸加成盐。制备HCl盐的步骤如下(方法8)。

方法8

将1.0g 上述氢化步骤得到的实施例No. 97 游离碱在大试验管中溶于20ml MeOH。用缓慢加入2.6ml 1.0N HCl, 然后加入4.0ml去离子水进行处理。将管子局部打开通向大气以促进缓慢蒸发溶剂。大约10分钟后, 开始出现结晶, 4小时后过滤溶液, 用水洗涤固体晶体。产物为0.42g白色晶片, 熔点184-185°C。母液再产出0.30g白色固体粗产物熔点177-182°C。计算出C₂₉H₃₂N₂O₃+ HCl+1H₂O的CNH。

另一方面, 可将化合物制成季铵盐。合成化合物No.107的实施步骤如下(

方法9)。

方法9

实施例No.107 2-(4-羟苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇甲碘化物

将0.8g实施例No.97溶于18ml THF中并用2ml甲基碘处理。将溶液加热至回流一小时。使反应物冷至室温并滤出固体，产生0.72g晶状固体。

Mp=214-217°C, 计算 $C_{29}H_{32}N_2O_3 + CH_3I + 0.5H_2O$ 的CHN

实施例No.106 2-(4-羟苯基)-3-甲基-1-[4-(2-二甲基-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇甲碘化物按类似No.106制备，只是使用No.100为原料：

Mp=245-250°C; 1H NMR (DMSO) 9.66 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.16 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.05 (d, 1H, J=8.8Hz), 6.84 (d, 1H, J=8.6Hz), 6.81-6.75 (m, 6H), 6.56 (dd, 1H, J=2.4Hz, 8.7Hz), 5.12 (s, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.70 (t, 2H, J=4.6Hz), 3.11 (s, 9H), 2.09 (s, 3H); IR (KBr) 3250, 1500, 1250; MS eI m/z 416 (M⁺); CHN 计算 $C_{26}H_{28}N_2O_3 + 1.09CH_3I + 0.8H_2O$.

最终脱保护化合物的物理数据

下述化合物或是游离碱，HCl盐或乙酸盐。按方法7中所列步骤，用合适的苄基醚为前体制备它们。当表1化合物不含自由苯酚官能度时，不须脱苄化且不用方法7。这些化合物(No.85, No.90-No.91)的物理数据也列于下面。

实施例No.85 4-{3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶}(HCl)

Mp=134-137°C; 1H NMR (DMSO) 10.33 (s, 1H), 7.56-7.38 (m, 6H), 7.32 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.14-7.0 (m, 2H), 6.80 (s, 4H), 5.24 (s, 2H), 4.28 (t, 2H, J=5.0Hz), 3.50-3.40 (m, 4H), 3.0-2.95 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.40-1.35 (m, 1H); IR 3400, 2900, 1510, 1250 cm^{-1} ; MS(+

) FAB m/z 425 [M+H]⁺; 计算 $C_{29}H_{32}N_2O + 1.0HCl + 1.0H_2O$ 的 CHN

实施例No.86 4-{3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-2-基}苯酚盐酸盐(HCl)

Mp=192-194°C; ¹H NMR (DMSO), 10.28 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H, J=7.0Hz, 0.7Hz), 7.18 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.86 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.80 (s, 4H), 5.20 (s, 2H), 4.28 (t, 2H, J=4.9Hz), 3.50-3.35 (m, 4H), 3.0-2.85 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.40-1.30 (m, 1H); IR 3400, 3100, 2600, 1500, 1225 cm⁻¹; MS eI m/z 440 (M⁺); 计算 $C_{29}H_{32}N_2O_2 + 1HCl$ 的 CHN

实施例No.87 3-甲基-2-苯基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)

Mp=228-230°C; ¹H NMR 10.1 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 5H), 7.10 (d, 1H, J=8.8Hz), 6.85-6.80 (m, 5H), 6.61 (d, 1H, J=8.8Hz), 5.15 (s, 2H), 4.25 (t, 2H, J=4.8Hz), 3.47-3.35 (m, 4H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.75-1.65 (m, 5H), 1.31-1.28 (m, 1H); MS eI m/z 440 (M⁺); 计算 $C_{29}H_{32}N_2O_2 + 1HCl + .33H_2O$ CHN; IR (KBr) 3200, 2500, 1450, 1200 cm⁻¹.

实施例No.88 4-{5-甲氧基-3-甲基-1-[4-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]苄基]-1H-吡啶-2-基}苯酚

Mpt=87-90°C; ¹H NMR (DMSO) 9.67 (s, 1H), 7.16 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.16 (1H buried), 6.98 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.85 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.73 (s, 4H), 6.69 (dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz), 5.13 (s, 2H), 3.94 (t, 2H, J=5.7Hz), 3.76 (s, 3H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.49-1.40 (m, 4H), 1.39-1.25 (m, 2H); IR (KBr) 3400 (br), 2920, 1610,

1520 cm^{-1} ; MS eI m/z 470; 计算 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3+0.1\text{H}_2\text{O}$ 的CHN

实施例No.89 2-(4-甲氧苯基)-3-甲基-1-[4-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]苄基]-1H-吡啶-5-醇

Mp=188-189 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO) 8.70 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.06 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.02 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.81 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.73 (s, 4H), 6.58 (dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz), 5.10 (s, 2H), 3.93 (t, 2H, J=5.9Hz), 3.79 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, J=5.9Hz), 2.41-2.32 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.47-1.41 (m, 4H), 1.34-1.31 (m, 2H); MS eI m/z 470; 计算 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3+0.1\text{H}_2\text{O}$ 的CHN

实施例No.90 5-甲氧基-2-(4-甲氧苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶(HCl)

Mp=188-191 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO) 10.35 (brs, 1H), 7.27 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.17 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.03 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.99 (d, 1H, J=2.5Hz), 6.82-6.78 (m, 4H), 6.71 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.5Hz), 5.17 (s, 2H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 4H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80-1.59 (m, 5H), 1.41-1.26 (m, 1H); IR (KBr) 2920, 1450, 1250 cm^{-1} ; MS eI m/z 484 (M⁺); 计算 $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3+1\text{HCl}$ 的CHN

实施例No.91 1-[4-(2-氮杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-5-甲氧基-2-(4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡啶(HCl)

Mp=161-163 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO) 10.65 (brs, 1H), 7.27 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.17 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.03 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.99 (d, 1H, J=2.5Hz), 6.82-6.77 (m, 4H), 6.71 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.5Hz), 5.17 (s, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.44-3.30 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.82-1.77 (m, 4H), 1.63-1.48 (m, 4H); MS eI

m/z 499 (M⁺); 计算C₃₂H₃₈N₂O₃+1HCl的CHN

实施例No.92 2-(4-乙氧苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇

Mp=173-175°C; ¹H NMR (DMSO) 8.69 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.04 (d, 1H, J=8.8Hz), 6.99 (dd, 2H, J=6.8Hz, J=2.0Hz), 6.80 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.73 (s, 4H), 6.59 (dd, 1H, J=8.5 J=2.2), 5.09 (s, 2H), 4.05 (q, 2H, J=7.03Hz), 3.93 (t, 2H, J=6.0Hz), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.45-1.41 (m, 4H), 1.38-1.30 (m, 5H); MS eI m/z 484 (M⁺); 计算C₃₁H₃₆N₂O₃+0.25H₂O的CHN

实施例No.93 1-[4-(2-氮杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-2-(4-乙氧苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp=133-135°C; ¹H NMR (DMSO) 8.69 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.04 (d, 1H, J=8.8Hz), 6.99 (dd, 2H, J=6.8Hz, J=2.0Hz), 6.80 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.73 (s, 4H), 6.59 (dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.2Hz), 5.09 (s, 2H), 4.05 (q, 2H, J=7.03Hz), 3.90 (t, 2H, J=6.1Hz), 2.75 (t, 2H, J=6.0Hz), 2.62-2.58 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.58-1.44 (m, 8H), 1.33 (t, 3H, J=7.0Hz); IR (KBr) 2930, 1470, 1250CM⁻¹; MS eI m/z 498 (M⁺); 计算C₃₂H₃₈N₂O₃的CHN

实施例No.94 4-{5-氟-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-2-基}苯酚(HCl)

Mp=223-225°C; ¹H NMR (DMSO) 10.30 (brs, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.17 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.88-6.79 (m, 7H), 5.20 (s, 2H), 4.28 (t, 2H, J=5.0Hz), 3.42-3.35 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 4H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.40-1.26 (m, 1H); MS eI m/z 458

(M⁺).

实施例No.95 1-[4-(2-氮杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-3-甲基-2-苯基-1H-吡啶-5-醇(HCl)

Mp=203-204°C; ¹H NMR(DMSO) 10.50(brs, 1H), 8.80(s, 1H), 7.50-7.38(m, 5H); 7.10(d, 1H, J=8.8Hz), 6.83-6.77(m, 5H), 6.60(d, 1H, J=6.6 Hz), 5.15(s, 2H), 4.26(t, 2H, J=5.2Hz), 3.45-3.35(m, 4H), 3.21-3.10(m, 2H), 2.12(s, 3H), 1.85-1.75(m, 4H), 1.70-1.51(m, 4H); MS eI m/z 454(M⁺); 计算C₃₀H₃₄N₂O₂+1HCl的CHN

实施例No.96 2-(4-羟苯基)-3-甲基-1-[4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇

Mp=105-110°C; 计算C₂₈H₃₀N₂O₃+0.4H₂O的CHN; ¹H NMR (DMSO) 9.65(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.15(d, 2H, J=8.6Hz), 7.05(d, 1H, J=8.6Hz), 6.84(d, 2H, J=2H), 6.79(d, 1H, J=2.4Hz), 6.56(dd, 1H, J=8.6, 2.2Hz), 6.74(s, 4H), 5.09(s, 2H), 3.95(t, 2H, J=5.7Hz), 3.39-3.23(m, 4H), 2.80-2.75(m, 2H), 2.09(s, 3H), 1.67-1.64(m, 4H); IR(KBr) 3410(br), 1620, 1510cm⁻¹; MS(EI) m/z 442

实施例No.98 1-[4-(2-氮杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-2-(4-羟苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇(HCl)

Mp=168-171°C; ¹H NMR(DMSO) 10.11(brs, 1H), 9.70(s, 1H), 8.71(s, 1H); 7.15(d, 2H, J=8.6Hz), 7.05(d, 1H, J=8.8Hz), 6.85(d, 2H, J=8.8Hz), 6.80-6.77(m, 5H), 6.56(dd, 1H, J=8.8Hz, 2.2Hz), 5.11(s, 2H), 4.26(t, 2H, J=4.6Hz), 3.48-3.30(m, 4H), 3.22-3.08(m, 2H), 2.09(s, 3H), 1.83-1.76(m, 4H), 1.67-1.48(m, 4H); IR(KBr) 3500br, 3250br, 2900, 1610; MS FAB m/z 471(M+H⁺); 计算C₃₀H₃₄N₂O₃+2.5H₂O+HCl的CHN

实施例No.98 乙酸盐

从丙酮和乙酸中沉淀No.98游离碱制备。

Mp=174-178°C

实施例No.99 1-[4-(2-氮杂辛环(Azocan)-1-基乙氧基)苄基]-2-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp=98-102°C; ^1H NMR(DMSO) 9.63(s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.15-7.13(m, 2H), 7.05(d, 1H, J=8.5Hz), 6.83(dd, 2H, J=2.0Hz, 6.6Hz), 6.79(d, 1H, J=2.2Hz), 6.73(s, 4H), 6.55(dd, 1H, J=2.2Hz, 8.6Hz), 5.08(s, 2H), 3.89(t, 2H, J=5.7Hz), 2.74(t, 2H, J=5.4Hz), 2.55(bs, 4H), 2.08(s, 3H), 1.55(s, 2H), 1.46(s, 8H); IR 3400, 2900, 1250 cm^{-1} ; MS eI m/z 484(M+); CHN计算 $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.30\text{H}_2\text{O}$.

实施例No.100 2-(4-羟基苯基)-3-甲基-1-[4-(2-二甲基-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇

Mp=95-105°C; IR(KBr) 3400br, 2900, 1610 cm^{-1} ; MS eI m/z 416(M+); 计算 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.5\text{H}_2\text{O}$ 的CHN

实施例No.101 2-(4-羟基苯基)-3-甲基-1-[4-(2-二乙基-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇

Mp=100-107°C; 计算for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.25\text{H}_2\text{O}$ CHN; ^1H NMR(DMSO) 9.64(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.14(d, 2H, J=8.6Hz), 7.05(d, 1H, J=8.8Hz), 6.84(d, 2H, J=8.6Hz), 6.79(d, 1H, 2.2Hz), 6.74(s, 4H), 6.56(dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz), 5.09(s, 2H), 3.95-3.85(m, 2H), 2.80-2.60(m, 2H), 2.58-2.40(m, 4H), 2.09(s, 3H), 0.93(t, 6H, J=7.0Hz); IR(KBr) 3410(br), 2950, 1610, 1510 cm^{-1} ; MS FAB 445(M+H).

实施例No.102 1-[4-(2-二丙基氨基乙氧基)苄基]-2-(4-羟基苯基)-3-甲基

-1H-吡啶-5-醇

Mp=83-86°C; ^1H NMR(DMSO) 9.64(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.14(d, 2H, J=8.6), 7.04(d, 1H, J=8.6Hz), 6.83(d, 2H, J=8.6Hz), 6.78(d, 1H, J=2.2Hz), 6.72(m, 4H), 6.55(dd, 1H, J=2.4Hz, 8.2Hz), 5.08(s, 2H), 3.88(t, 2H, J=6.0Hz), 2.80-2.63(m, 2H), 2.59-2.45(m, 4H), 2.10(s, 3H), 1.41-1.30(m, 4H), 0.79(t, 6H, J=7.3Hz); IR 3400, 2900, 1250; MS FAB m/z 473 [M+H⁺]; 计算 $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 + 2.20\text{H}_2\text{O}$ 的CHN

实施例No.103 1-[4-(2-二丁基氨基乙氧基)苄基]-2-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

泡沫; ^1H NMR(DMSO) 9.63(s, 1H), 8.66(s, 1H), 7.15(d, 2H, J=8.6Hz), 7.05(d, 1H, J=8.8Hz), 6.83(d, 2H, J=8.6Hz), 6.79(d, 1H, J=4.2Hz), 6.78-6.71(m, 4H), 6.55(dd, 1H, J=8.6Hz J=2.4Hz), 5.10(s, 2H), 3.88(t, 2H, J=5.5Hz), 2.68-2.62(m, 2H), 2.42-2.34(m, 4H), 2.08(s, 3H), 1.38-1.19(m, 8H), 0.82(t, 6H, J=7.2Hz); IR(KBr) 3400, 1450 cm^{-1} ; MS eI m/z 501 (M⁺).

实施例No.104 1-[4-(2-二异丙基氨基乙氧基)苄基]-2-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp=96-102°C; ^1H NMR(DMSO) 9.64(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.14(d, 2H, J=8.6Hz), 7.04(d, 1H, J=8.6Hz), 6.83(d, 2H, J=8.6Hz), 6.79(d, 1H, J=2.4Hz), 6.77-6.69(m, 4H), 6.56(dd, 1H, J=8.6Hz, 2.2Hz), 5.08(s, 2H), 3.75(t, 2H, J=7.0Hz), 3.01-2.92(m, 2H), 2.67(t, 2H, J=7.0Hz), 2.09(s, 3H), 0.93(d, 12H, 6.6Hz); IR(KBr) 3400br, 2940, 1620 cm^{-1} ; MS FAB m/z 473 (M+H⁺); 计算 $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.5\text{H}_2\text{O}$ 的CHN

实施例No.105 1-[4-[2-(丁基甲氨基)乙氧基]苄基]-2-(4-羟基苯基)-3-甲基

-1H-吡啶-5-醇

Mp=102-107°C; ^1H NMR (DMSO) 9.60 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.14 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.04 (d, 1H, J=8.6Hz), 6.82 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.78 (d, 1H, J=2.3Hz), 6.73 (s, 4H), 6.55 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.4Hz), 5.08 (s, 2H), 3.92 (t, 2H, J=6.0Hz), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.20 (brs, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, 7.2Hz); IR (KBr) 3420, 1460, 1230 cm^{-1} ; MS eI m/z 638 (M⁺).

实施例No.108 2-(4-羟基苯基)-3-甲基-1-{4-[2-(2-甲基哌啶-1-基)乙氧基]-苄基}-1H-吡啶-5-醇

Mp=121-123°C; ^1H NMR (DMSO) 9.65 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.14 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.04 (d, 1H, J=8.8Hz), 6.84 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.79 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.74 (s, 4H), 6.56 (dd, 1H, J=8.8Hz, 2.4Hz), 5.09 (s, 2H), 3.97-3.86 (m, 2H), 2.95-2.73 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.36-2.14 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.61-1.30 (m, 4H), 1.28-1.09 (m, 2H), 0.98 (d, 3H, J=5.1Hz); IR (KBr) 3400, 2920, 2850, 1610 cm^{-1} ; CHN 计算 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.25\text{H}_2\text{O}$

实施例No.109 2-(4-羟基苯基)-3-甲基-1-{4-[2-(3-甲基哌啶-1-基)乙氧基]-苄基}-1H-吡啶-5-醇

Mp=121-123°C; ^1H NMR (DMSO) 9.64 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.14 (dd, 2H, J=8.3Hz, 1.4Hz), 7.04 (dd, 1H, J=8.6Hz, 1.2Hz), 6.84 (dd, 2H, J=8.6Hz, 1.7Hz), 6.79 (s, 1H), 6.79 (s, 4H), 6.56 (d, 1H, J=8.6Hz), 5.08 (s, 2H), 3.94 (t, 2H, J=5.0Hz), 2.86-2.71 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.63-1.35 (m, 5H), 0.79 (d, 3H, J=5.2Hz); IR (KBr) 3400, 2910, 1625 cm^{-1} ; CHN 计算 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.25\text{H}_2\text{O}$.

实施例No.110 2-(4-羟基苯基)-3-甲基-1-{4-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基]苄基}-1H-吡啶-5-醇(HCl)

Mp=154-162°C; ^1H NMR(DMSO) 10.00(brs, 1H), 9.71(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.15(d, 2H, J=8.6Hz), 7.05(d, 1H, J=8.6Hz), 6.85(d, 2H, J=8.6Hz), 6.83-6.77(m, 4H), 6.57(dd, 1H, J=8.6Hz, 2.2Hz), 5.11(s, 2H), 4.27(t, 2H, J=4.8Hz), 3.51-3.35(m, 4H), 3.01-2.87(m, 2H), 2.09(s, 3H), 1.74(d, 2H, J=13.4Hz), 1.61-1.37(m, 4H), 0.88(d, 3H, J=6.4Hz); IR (KBr) 3410, 2910, 1620 cm^{-1} ; MS eI m/z 470(M+H⁺); CHN 计算 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{HCl} + 2\text{H}_2\text{O}$.

实施例No.111 1-{4-[2-(3,3-二甲基-哌啶-1-基)乙氧基]苄基}-2-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp=100°C; ^1H NMR(DMSO) 9.65(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.15(d, 2H, J=8.6Hz), 7.05(d, 1H, J=8.8Hz), 6.84(d, 2H, J=8.6Hz), 6.79(d, 1H, J=2.4Hz), 6.74(s, 4H), 6.56(dd, 1H, J=8.8, 2.4Hz), 5.09(s, 2H), 3.93(t, 2H, J=5.7Hz), 2.60-2.50(m, 2H), 2.37-2.25(m, 2H), 2.09(s, 3H), 2.10-1.99(m, 2H), 1.46(t, 2H, J=5.9Hz), 1.13(t, 2H, J=6.4Hz), 0.86(s, 6H); MS eI m/z 484.

实施例No.112 1-{4-[2-((顺)-2,6-二甲基哌啶-1-基)乙氧基]苄基}-2-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp=114-121°C; ^1H NMR(DMSO) 9.62(s, 1H), 8.64(s, 1H), 7.11(d, 2H, J=8.6Hz), 7.01(d, 1H, J=8.6Hz), 6.81(d, 2H, J=8.8Hz), 6.76(d, 1H, J=2.2Hz), 6.72-6.66(m, 4H), 6.53(dd, 1H, J=8.6Hz, 2.2Hz), 5.06(s, 2H), 3.86-3.72(m, 2H), 2.86-2.76(m, 2H), 2.43-2.35(m, 2H), 2.06(s, 3H), 1.78-1.59(m, 3H), 1.29-1.17(m, 1H), 1.12-0.92(m, 8H); IR(KBr) 3400 br, 2920, 1630 cm^{-1} ; MS FAB m/z 485(M+H⁺); 计算 $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$

+0.1丙酮+0.75H₂O的CHN

实施例No.113 2-(4-羟基苯基)-1-{4-[2-(4-羟基吡啶-1-基)乙氧基]苄基}-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp=80-90°C; ¹H NMR(DMSO) 9.66(s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.15(d, 2H, J=7.6Hz), 7.04(d, 1H, J=8.8Hz), 6.84(dd, 2H, J=2.0Hz, 6.6Hz), 6.78(d, 1H, 2.2Hz), 6.73(s, 4H), 6.55(dd, 1H, J=2.2Hz, 8.6Hz), 5.09(s, 2H), 4.50(d, 1H, J=4.2Hz), 3.92(t 2H, J=5.8Hz), 3.40(m, 2H), 2.72(m, 2H), 2.60(m, 2H), 2.10(s, 3H), 2.15-2.05(m, 1H), 1.75-1.63(m, 2H), 1.42-1.28(m, 2H); IR(KBr) 3400, 2900, 1250cm⁻¹; MS eI m/z 472(M⁺); CHN C₂₉H₃₂N₂O₄+0.11CH₂Cl₂的计算

实施例No.114 (1S, 4R)-1-{4-[2-(2-氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基)乙氧基]苄基}-2-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp=125-130°C; ¹H NMR(DMSO) 9.65(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.13(d, 2H, J=8.6Hz), 7.04(d, 1H, J=8.5Hz), 6.83(dd, 2H, J=2.0Hz, 6.6Hz), 6.78(d, 1H, J=2.2Hz), 6.73(s, 4H), 6.55(dd, 1H, J=2.2Hz, 8.6Hz), 5.08(s, 2H), 3.95-3.8(m, 2H), 2.90-2.70(3H), 2.30-2.20(m, 2H), 2.10(s, 3H), 1.70-1.60(m, 1H), 1.60-1.30(m, 4H), 1.25-1.15(m, 2H); IR(KBr) 3400, 2950, 1500; MS(+)FAB m/z 469[M+M]⁺; 计算C₃₀H₃₂N₂O₃+34EtOAc的CHN

实施例No.115 2-(4-羟基苯基)-3-甲基-1-{4-[2-(1.3.3-三甲基-6-氮杂-双环[3.2.1]辛-6-基)乙氧基]-苄基}-1H-吡啶-5-醇

Mp=98-100°C; ¹H NMR(DMSO) 9.64(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.14(d, 2H, J=8.6Hz), 7.05(d, 1H, J=8.6Hz), 6.84(d, 2H, J=8.6Hz), 6.79(d, 1H, J=2.4Hz), 6.75-6.69(m, 4H), 6.56(dd, 1H, J=8.6Hz, 2.4Hz), 5.08(s, 2H), 3.83(t, 2H, J=5.9Hz), 3.12-3.07(m, 1H), 2.94-2.87(m, 1H),

2.85(d, 1H, J=9.2Hz), 2.78-2.70(m, 1H), 2.17(d, 1H, J=9.2Hz), 2.09(s, 3H), 1.55-1.42(m, 2H), 1.29(q, 2H, J=13.6Hz), 1.14(s, 3H), 1.11-1.02(m, 2H), 0.96(s, 3H), 0.82(s, 3H); IR(KBr) 3400br, 2940, 2900, 1630cm⁻¹; MS ESI m/z 525(M+H⁺); 计算C₃₄H₄₀N₂O₃+0.5H₂O的CHN

实施例No.116 2-(4-氟苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)

Mp=201-203°C; ¹H NMR(DMSO) 10.22(s, 1H), 8.78(s, 1H), 7.45-7.35(m, 2H), 7.34-7.25(m, 2H), 7.11(d, 1H, J=8.6Hz), 6.90-6.70(m, 5H), 6.61(dd, 1H, J=2.4Hz, 8.8Hz), 5.15(s, 2H), 4.27(t, 2H, 4.8Hz), 3.50-3.34(m, 4H), 3.0-2.85(m, 2H), 2.10(s, 3H), 1.80(m, 5H), 1.40-1.25(m, 1H); MS eI m/z 458(M⁺); 计算C₂₉H₃₁FN₂O₂+1HCl的CHN

实施例No.117 1-[4-(2-氟杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-2-(4-氟苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp=181-184°C; ¹H NMR(DMSO) 10.68(s, 1H), 8.80(s, 1H), 7.50-7.36(m, 2H), 7.34-7.26(m, 2H), 7.12(d, 1H, J=8.8Hz), 6.86-6.73(m, 5H), 6.63(dd, 1H, J=2.2Hz, 8.5Hz), 5.13(s, 2H), 4.29(t, 2H, J=5.2Hz), 3.50-3.30(m, 4H), 3.20-3.08(m, 2H), 2.11(s, 3H), 1.90-1.70(m, 4H), 1.68-1.45(m, 4H); IR(KBr) 3500, 3100, 2910, 1450, 1250cm⁻¹; MS e/I m/z 472(M⁺); 计算C₃₀H₃₃FN₂O₂+1HCl的CHN

实施例No.118 2-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)

Mp=161-163°C; ¹H NMR(DMSO) 10.12(brs, 1H), 9.25(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.05(d, 1H, J=8.5Hz), 6.85-6.79(m, 8H), 6.57(dd, 1H, J=8.5Hz, J=2.2Hz), 5.13(s, 2H), 4.27(t, 2H, J=5.0Hz), 3.64(s, 3H), 3.44-3.37

(m, 4H), 2.93-2.85(m, 2H), 2.11(s, 3H), 1.80-1.60(m, 5H), 1.40-1.25(m, 1H); MS eI m/z 486(M⁺); 计算C₃₀H₃₄N₂O₄+1HCL+1H₂O的CHN; IR(KBr) 3190, 1470, 1230cm⁻¹.

实施例No. 119 2-苯并[1.3]二氧杂环戊烯-5-基-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)

Mp=122-125°C; ¹NMR(DMSO) 9.80(brs, 1H), 8.73(s, 1H), 7.07(d, 1H, J=8.7Hz), 7.02(d, 1H, J=8.0Hz), 6.89(d, 1H, J=1.7Hz), 6.80-6.75(m, 6H), 6.58(dd, 1H, J=6.4Hz, J=2.2Hz), 6.06(s, 2H), 5.13(s, 2H), 4.30-4.19(m, 2H), 3.51-3.30(m, 4H), 2.99-2.85(m, 2H), 2.10(s, 3H), 1.81-1.59(m, 5H), 1.41-1.26(m, 1H); MS eI m/z 484(M⁺); 计算C₃₀H₃₂N₂O₄+HCl+1.26H₂O的CHN

实施例No.120 2-(4-异丙氧基苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)

Mp=120-125°C; ¹NMR(DMSO) 10.18(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.25(d, 2H, J=8.6Hz), 7.04(d, 1H, J=8.8Hz), 6.99(d, 2H, J=8.8Hz), 6.82-6.80(m, 5H), 6.59(dd, 1H, J=2.2Hz, 8.6Hz), 5.12(s, 2H), 4.67-4.61(m, 3H), 4.27(t, 2H, J=4.8Hz), 3.50-3.35(m, 4H), 3.0-2.85(m, 2H), 2.10(s, 3H), 1.80-1.60(m, 5H), 1.40-1.25(m, 7H); IR(KBr) 3400, 3000, 1500, 1250; MS eI m/z 498(M⁺); 计算C₃₂H₃₈N₂O₃+1.0HCl+1.70H₂O的CHN

实施例No.121 1-[4-(2-氮杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-2-(4-异丙氧基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇(HCl)

Mp=120-125°C; ¹H NMR(DMSO) 10.36(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.26-7.23(m, 2H), 7.05(d, 1H, J=8.8Hz), 7.01-6.98(m, 2H), 6.85-6.75(m, 5H), 6.57(dd, 1H, J=2.2Hz, 8.6Hz), 5.12(s, 2H), 4.67-4.61(m, 1H), 4.27

(t, 2H, J=4.8Hz), 3.50-3.30(m, 4H), 3.20-3.10(m, 2H), 2.10(s, 3H), 1.85-1.75(m, 4H), 1.65-1.50(m, 4H), 1.27(d, 6H, J=6.1Hz); IR(KBr) 3400, 1500, 1250; MS eI m/z 512(M⁺); 计算C₃₃H₄₀N₂O₃+1.0HCl+1.5H₂O.

实施例No.122 2-(4-环戊氧基苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇

Mp=121-135°C; ¹H NMR(DMSO) 9.80(brs, 1H), 8.72(s, 1H), 7.24(d, 2H, J=8.8Hz), 7.05(d, 1H, J=8.8Hz), 6.98(d, 2H, J=8.8Hz), 6.83-6.78(m, 5H), 6.57(dd, 1H, J=8.8Hz, 2.4Hz), 5.13(s, 2H), 4.86-4.82(m, 1H), 4.25(t, 2H, J=4.8Hz), 3.50-3.38(m, 4H), 2.92(q, 2H, J=8.8Hz), 2.11(s, 3H), 1.98-1.85(m, 2H), 1.81-1.56(m, 11H), 1.41-1.29(m, 1H); IR(KBr) 3400, 2920, 1620cm⁻¹; MS eI m/z 524(M⁺); 计算C₃₄H₄₀N₂O₃+0.5H₂O的CHN

实施例No.123 3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-2-(4-三氟甲基苯基)-1H-吡啶-5-醇

Mp=174°C; ¹H NMR(DMSO) 8.8(s, 1H), 7.82(d, 2H, J=8.1Hz), 7.59(d, 2H, J=7.9Hz), 7.17(d, 1H, J=8.6Hz), 6.86(d, 1H, J=2.4Hz), 6.75-6.68(m, 4H), 6.65(dd, 1H, J=8.8Hz, 2.4Hz), 5.16(s, 2H), 3.93(t, 2H, J=5.7Hz), 2.62-2.56(m, 2H), 2.42-2.32(m, 4H), 2.15(s, 3H), 1.48-1.40(m, 4H), 1.39-1.29(m, 2H); IR(KBr) 3410, 2910, 2850, 1620cm⁻¹; MS eI m/z 508(M⁺); 计算C₃₀H₃₁F₃N₂O₂+0.25H₂O的CHN

实施例No.124 3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-2-对甲苯基-1H-吡啶-5-醇

Mp=162-164°C; ¹H NMR(DMSO) 8.70(s, 1H), 7.28-7.24(m, 4H), 7.07(d, 1H, J=8.4Hz), 6.81(d, 1H, J=2.2Hz), 6.73(s, 4H), 6.58(dd, 1H, J=

2.4Hz, 8.8Hz), 5.11 (s, 2H), 3.92 (t, 2H, J=5.9Hz), 2.55 (t, 2H, J=5.9Hz), 2.45-2.30 (m, 7H), 2.10 (s, 3H), 1.50-1.40 (m, 4H), 1.48-1.35 (m, 2H); IR (KBr) 3400, 2900, 1200; MS eI m/z 454 (M⁺); 计算C₃₀H₃₄N₂O₂的CHN

实施例No.125 2-(4-氯苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)

Mp=161-164°C; ¹H NMR (DMSO) 10.12 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.36 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.12 (d, 1H, J=8.8Hz), 6.85-6.75 (m, 5H), 6.63 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.4Hz), 5.14 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 4H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.83-1.61 (m, 5H), 1.37-1.25 (m, 1H); MS eI m/z 475 (M⁺); 计算C₂₉H₃₁ClN₂O₂+HCl+0.25H₂O的CHN

实施例No.126 2-(2,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇

Mp=85-92°C; ¹H NMR (DMSO) 8.62 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.01 (d, 1H, J=8.6Hz), 6.80-6.70 (m, 5H), 6.69 (d, 1H, 2.2Hz), 6.59 (dd, 1H, J=2.4Hz, 8.5Hz), 6.52 (dd, 1H, J=2.4Hz, 8.8Hz), 5.02 (d, 1H, J=6.5Hz), 4.83 (d, 1H, J=6.3Hz), 4.0-3.90 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 4H), 2.0 (s, 3H), 1.55-1.40 (m, 4H), 1.39-1.30 (m, 2H); IR (KBr) 3400, 2900, 1520, 1250; MS eI m/z 500 (M⁺); 计算C₃₁H₃₆N₂O₄+0.05CH₂Cl₂的CHN

实施例No.127 2-(3-羟基苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇

Mp=115-118°C; ¹H NMR (DMSO) 9.57 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.27-7.23 (t, 1H, J=8.1Hz), 7.06-7.04 (d, 1H, J=8.8Hz), 6.81-6.74 (m, 8H), 6.59

-6.56 (dd, 1H, J=2.3Hz, J=6.3Hz), 5.12 (s, 2H), 3.94-3.91 (t, 2H, J= 5.9Hz), 2.57-2.54 (t, 2H, J=5.8Hz), 2.36 (s, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.45- 1.41 (m, 4H), 1.34-1.33 (m, 2H); IR (KBr) 3400, 2900 cm^{-1} ; MS eI m/z 456 (M⁺); CHN 计算 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3+1.0\text{H}_2\text{O}$.

实施例No.128 1-[4-(2-氮杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-2-(3-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp=94-97°C; ^1H NMR (DMSO) 9.58 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.27-7.23 (t, 1H, J=7.9Hz), 7.07-7.04 (d, 1H, J=8.7Hz), 6.81-6.74 (m, 8H), 6.59-6.56 (dd, 1H, J=2.4Hz, J=6.3Hz), 5.12 (s, 2H), 3.9 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.54-1.50 (m, 8H); IR 3400, 2900 cm^{-1} ; MS eI m/z 470 (M⁺); 计算 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3+0.75\text{H}_2\text{O}+0.23$ 乙酸乙酯的CHN

实施例No.129 2-(3-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇

Mp=117-119°C; ^1H NMR (DMSO) 10.1 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.10-6.95 (m, 4H), 6.80 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.74 (s, 4H), 6.59 (dd, 1H, J=2.2Hz, 8.5Hz), 5.1 (s, 2H), 3.93 (t, 2H, J=5.9Hz), 2.56 (t, 2H, J=5.8Hz), 2.44-2.30 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.45-1.40 (m, 4H), 1.36-1.32 (m, 2H); MS eI m/z 475 (M⁺); 计算 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_3$ 的CHN

实施例No.130 2-(3-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1-[4-(氮杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇

Mp=88-91°C; ^1H NMR (DMSO) 10.10 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.12-6.94 (m, 4H), 6.80 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.74 (s, 4H), 6.58 (dd, 1H, J=2.2Hz, 8.5Hz), 5.10 (s, 2H), 3.91 (t, 2H, J=5.9Hz), 2.76 (t, 2H, J=5.9), 2.62-2.60 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.70-1.40 (m, 8H); MS eI m/z 488 (M⁺); CHN 计算 C_{30}H

$^{33}\text{FN}_2\text{O}_3$.

实施例No.131 2-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇

Mp=120-123°C; ^1H NMR (DMSO) 8.76 (s, 1H), 7.42-7.46 (t, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.12-7.09 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 2H), 6.76 (s, 4H), 6.63-6.60 (dd, 1H, $J=2.1\text{Hz}$, $J=6.5\text{Hz}$), 5.14 (s, 2H), 3.96-3.92 (t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 3.70 (s, 3H), 2.59-2.55 (t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 2.37 (s, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.49-1.44 (m, 4H), 1.35-1.34 (m, 2H); IR 3400, 2950, 1600cm^{-1} ; MS eI m/z 471 (M^+); 计算 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ 的CHN

实施例No.132 3-甲基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-2-(4-三氟甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-醇

Mp=122-125°C; ^1H NMR (DMSO) 8.80 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 4H), 7.17-7.14 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.85-6.84 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 6.75-6.69 (m, 4H), 6.66-6.62 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.95-3.92 (t, 2H, $J=5.8\text{Hz}$), 2.59-2.55 (t, 2H, $J=5.6\text{Hz}$), 2.49-2.38 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.47-1.44 (m, 4H), 1.36-1.34 (d, 2H, $J=4.8\text{Hz}$); IR 3400, 2900, 1600cm^{-1} ; MS eI m/z 525 (M^+); 计算 $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3+0.25\text{H}_2\text{O}$ 的CHN.

在吡啶3-位上被氟、乙基或氰基取代了的化合物的合成步骤和物理数据。

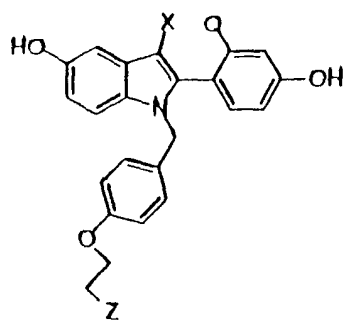


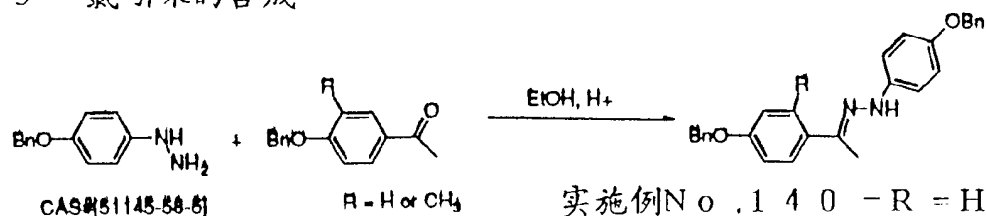
表8

实施例 No.	X	Q	Z
No. 133	Cl	H	
No. 134	Cl	H	
No. 135	Cl	H	
No. 136	Cl	CH ₃	
No. 137	Et	H	
No. 138	CN	H	
No. 139	CN	H	

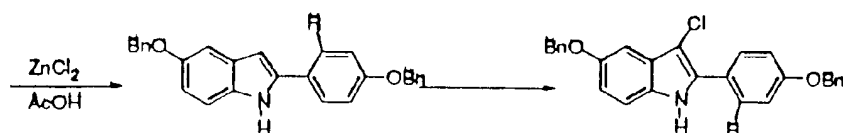
3-氯类似物 No. 133 - No. 136 的合成

图解1 4

3-氯吲哚的合成



实施例 No. 140



实施例 No. 142 - R = H

实施例 No. 141 - R = H

实施例 No. 143 - R = CH₃

实施例 No. 140 吲哚的生成

在纯乙醇 (800 ml) 中使 4-苄氧基苯基肼 CAS No. [51145-58-5] (50.0 g, 233.4 mmol) 与 4-苄氧基乙酰苯 CAS No. [54696-05-8] (63.0 g, 280.0 mmol) 混合。加入催化量的乙酸 (5 滴)。将反应物加热至回流 2.5 小时。在回流期间, 缩合产物从热溶液固化出。将反应物冷至室温。真空滤出所需产物, 为浅黄色固体 (85 g, 86%)。

Mp=165-174°C; ¹H NMR (DMSO) 8.91 (s, 1H), 7.68 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.48-7.32 (m, 10H), 7.12 (d, 2H, J=9Hz), 7.00 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.88 (d, 2H, J=9.0Hz)。5.11 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 2.17 (s, 3H); MS eI m/z 422 (M⁺)。

实施例No. 141 由脞生成吲哚: 5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-1H-吲哚

烧瓶中装入N-(4-苄氧基苯基)-N'-[1-(4-苄氧基苯基)-乙亚基]脞 (No. 140) (10.0 g, 23.7 mmol), ZnCl_2 (8.06 g, 59.17 mmol), 乙酸 (70 ml)。将反应烧瓶加热至105 °C不超过20分钟。加热期间, 用TLC细心监测反应物, 观察原料的消失。反应的进度由加热时从溶液中固化出产物来显示。然后将反应物冷至室温, 观察到更多的产物碎裂出来。将反应物倾入含乙醚 (100 ml) 和 H_2O (200 ml) 的分液漏斗中, 剧烈振动。不溶残留物为所需产物, 存在于乙醚中, 由真空过滤收集。产物通过在乙醚中研制来进一步纯化, 得到浅灰色固体 (4.4 g, 46%)。

Mp=202-204°C; ^1H NMR (DMSO) 11.24 (s, 1H), 7.73 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.45-7.27 (m, 6H), 7.25 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.12-7.04 (m, 3H), 6.77 (dd, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 8.6Hz), 6.65 (d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 5.14 (s, 2H), 5.08 (s, 2H); IR 3420, 3000, 1625 cm^{-1} ; MS EI m/z 405 (M^+); 计算 $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NO}_2 + 0.40 \text{H}_2\text{O}$ 的CHN。

实施例No. 142 氯化吲哚提供5-苄氧基-3-氯-2-(4-苄氧基苯基)-1H-吲哚

向烧瓶中装入5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-1H-吲哚No. 141 (8.0 g, 20.0 mmol) 和 CH_2Cl_2 (50 ml)。将反应物冷至0 °C并加入n-氯琥珀酰亚胺 (2.9 g, 22 mmol)。将反应物于0 °C搅拌20分钟。然后用10%亚硫酸钠溶液洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 并浓缩。向所得棕色固体中加入MeOH并将该混合物搅拌15分钟。过滤固体, 得到6.8 g 褐色固体 (78%)。

Mp=157-160°C; ^1H NMR (DMSO) 11.5 (s, 1H), 7.80 (d, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.42-7.28 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.01 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 6.88 (dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$), 5.17 (s, 2H), 5.13 (s, 2H); MS EI m/z 439 (M^+)。

实施例No. 143 5-苄氧基-3-氯-2-(2-甲基-4-苄氧基苯基)-1H吡啶

本吡啶的合成类似于吡啶No. 142 的接近的步骤;

Mp=¹H NMR (DMSO) 11.34 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 4H), 7.42-7.24 (m, 8H), 7.02 (dd, 2H, J=9.3Hz, J=2.4Hz), 6.95 (dd, 1H, J=8.4Hz, J=2.6Hz), 6.88 (dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.4Hz), 5.16 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.23 (s, 3H); MS eI m/z 453 (M⁺).

实施例No. 144 吡啶烷基化得到{4-[5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-氯-吡啶-1-基甲基]苯氧基}乙酸乙酯

本方法步骤按类似于方法3 中所列出的合成3-甲基吡啶乙酸乙酯的方法步骤完成。

Mp=90-94°C; ¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 4H, J=7.8Hz), 7.41-7.26 (m, 9H), 7.14 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.04 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.91 (dd, 1H, J=9.0Hz, J=2.5Hz), 6.80-6.74 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.12 (q, 2H, J=7.2Hz), 1.16 (t, 3H, J=7.5Hz); MS eI m/z 631 (M⁺).

实施例No. 145 还原No. 144 得到No. 145 2-[4-[5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-氯-吡啶-1-基甲基]-苯氧基]乙醇

本反应按类似于方法4 中所列出的合成3-甲基吡啶的反应完成, 化合物未纯化或表征鉴定, 但按所得的用于下一步骤。

实施例No. 146 溴化No. 145 得到苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-1-[4-(2-溴乙氧基)苄基]-3-氯-1H-吡啶

本反应按类似于方法5 中所列出的合成3-甲基吡啶的反应完成。

Mp=155-158°C; ¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 4H, J=7.8Hz), 7.41-7.25 (m, 9H),

7.14 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.04 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.91 (dd, 1H, J=9.0Hz, J=2.5Hz), 6.74 (s, 4H), 5.24 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.20 (t, 2H, J=5.3Hz), 3.74 (t, 2H, J=5.3Hz); MS eI m/z 651 (M⁺)。

实施例No. 147 用哌啶取代No. 146 得到5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 苄氧基苯基) - 3 - 氯 - 1 - [4 - (2 - 哌啶 - 1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶

本反应按类似于方法6 中所列出的合成3 - 甲基吡啶的反应完成, 用哌啶取代溴。

Mp 96-98°C; ¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 4H, J=7.8Hz), 7.40-7.30 (m, 9H), 7.14 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.04 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.91 (dd, 1H, J=9.0Hz, J=2.5Hz), 6.74 (s, 4H), 5.24 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.93 (t, 2H, J=6.0Hz), 2.56 (t, 2H, J=6.0Hz), 2.41-2.32 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 4H), 1.38-1.31 (m, 2H)。

实施例No. 148 5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 苄氧基苯基) - 3 - 氯 - 1 - [4 - (2 - 氮杂庚环 - 1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶

反应如上述完成, 但所用取代胺是六亚甲基胺。

Mp=94-97°C; ¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 4H, J=7.8Hz), 7.42-7.30 (m, 9H), 7.14 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.04 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.91 (dd, 1H, J=9.0Hz, J=2.5Hz), 6.74 (s, 4H), 5.24 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.93 (t, 2H, J=6.0Hz), 2.75 (t, 2H, J=6.0Hz), 2.63-2.59 (m, 4H), 1.58-1.44 (m, 8H); MS eI m/z 671 (M⁺)。

实施例No. 149 5 - 苄氧基 - 2 - (2 - 甲基 - 4 - 苄氧基苯基) - 3 - 氯 - 1 - [4 - (2 - 哌啶 - 1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶

制备本化合物的化应物类似于用于制备No. 147 的那些。

油; ^1H NMR(DMSO) 7.50-7.29(m, 11H), 7.17(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.05(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 7.02(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 6.93-6.85(m, 2H), 6.75-6.65(m, 4H), 5.14(s, 2H), 5.13(s, 2H), 5.07(m, 2H), 3.92(t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 2.55(t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 2.42-2.29(m, 4H), 1.94(s, 3H), 1.44-1.40(m, 4H), 1.38-1.34(m, 2H)。

实施例No. 133 3-氯-2-(4-羟苯基)-1-[4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)

如实施例No. 134所述合成。

Mp=233-235°C; ^1H NMR(DMSO) 10.50(s, 1H), 9.88(s, 1H), 9.01(s, 1H), 7.30-7.20(m, 3H), 6.90-6.80(m, 7H), 6.68(dd, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 8.8Hz), 5.20(s, 2H), 4.22(t, 2H, $J=4.8\text{Hz}$), 3.47(t, 2H, $J=4.8\text{Hz}$), 3.10(bm, 4H), 1.90(s, 4H); IR(KBr) 3400, 1625, 1475, 825 cm^{-1} ; MS eI m/z 462(M⁺); 计算 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3 + \text{HCl} + 1.75\text{H}_2\text{O}$ 的CHN。

实施例No. 134 除去苄基醚, 得到3-氯-2-(4-羟苯基)-1-[4-(2-吡啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)按类似方法7中所列出的3-甲基吡啶的步骤除去苄基醚。然后将本化合物转化为如方法8中前述的盐酸盐:

Mp=207-209°C; ^1H NMR(DMSO) 10.10(bs, 1H), 9.86(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.26(d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.22(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.87(d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.81-6.78(m, 5H), 6.65(dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$), 5.20(s, 2H), 4.27(t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 3.44-3.37(m, 4H), 3.00-2.85(m, 2H), 1.81-1.60(m, 5H), 1.41-1.26(m, 1H); IR(KBr) 3350, 1470, 1250 cm^{-1} ; MS eI m/z 476(M⁺); 计算 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3 + \text{HCl} + 1.5\text{H}_2\text{O}$ 的CHN。

实施例No. 135 3-氯-2-(4-羟苯基)-1-[4-(2-氮杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)

如No.134所述合成。

Mp=196-198°C; ^1H NMR(DMSO) 10.10(brs, 1H), 9.86(s, 1H), 9.07(s, 1H), 7.26(d, 2H, J=8.8Hz), 7.22(d, 1H, J=9.0Hz), 6.87(d, 2H, J=8.6Hz), 6.84-6.78(m, 5H), 6.65(dd, 1H, J=8.8Hz, J=2.2Hz), 5.20(s, 2H), 4.27(t, 2H, J=5.0Hz), 3.45-3.30(m, 4H), 3.21-3.10(m, 2H), 1.82-1.76(m, 4H), 1.65-1.46(m, 4H); MS eI m/z 491(M⁺);

计算 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3 + 1\text{HCl} + 1.37\text{H}_2\text{O}$ 的CHN, IR(KBr) 3400, 3200, 1450, 1125

实施例No.136 3-氯-2-(4-羟基-2-甲基苯基)-1-[4-(2-吡啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇

如No.134所述合成, 但该化合物不转化为盐。

泡沫; ^1H NMR(DMSO) 9.64(s, 1H), 9.01(s, 1H), 7.25(d, 1H, J=8.8Hz), 7.03(d, 1H, J=8.1Hz), 6.79(d, 1H, J=2.4Hz), 6.78-6.65(m, 7H), 5.06-4.92(m, 2H), 3.94(t, 2H, J=5.9Hz), 2.62-2.57(m, 2H), 2.42-2.32(m, 4H), 1.90(s, 3H), 1.48-1.40(m, 4H), 1.40-1.32(m, 2H); MS eI m/z 490(M⁺); IR(KBr) 3430, 2900, 1450 cm^{-1} ; 计算 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3 + 1.0\text{H}_2\text{O}$ 的CHN。

类似No.137 合成3-乙基吡啶

用完全类似前述得到3-甲基吡啶的实施例, 用方法a和2-8合成本化合物。唯一的区别是所用原料是4'-(苄氧基)-丁酰苯CAS No.[26945-71-1]而不是4'-(苄氧基)-苯丙酮。中间体的数据如下。

实施例No.150 5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-乙基-1H-吡啶

Mp=101-108°C; MS eI m/z 433(M⁺)。

实施例No. 151 {4-[5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-乙基-吡啶-1-基甲基]苯氧基}乙酸乙酯

Mp=72-75°C; MS eI m/z 625(M⁺).

实施例No. 152 2-{4-[5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-乙基吡啶-1-基甲基]苯氧基}乙醇

Mp=105-113°C; MS eI m/z 583(M⁺).

实施例No. 153 苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-1-[4-(2-溴乙氧基)苄基]-3-乙基-1H-吡啶

Mp=140°C(分解); MS eI m/z 647, 645(M⁺, Br存在).

实施例No. 154 5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-乙基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

Mp=92-96°C; ¹H NMR(DMSO) 7.47(d, 4H, J=7.2Hz), 7.42-7.39(m, 4H), 7.36-7.30(m, 2H), 7.27(d, 2H, J=8.6Hz), 7.18(d, 1H, J=8.8Hz), 7.14(d, 1H, J=2.4Hz), 7.10(d, 2H, J=8.8Hz), 6.79(dd, 1H, J=8.8Hz, 2.2Hz), 6.73(s, 4H), 5.13(s, 2H), 5.11(s, 4H), 3.93(t, 2H, J=5.9Hz), 2.62-2.53(m, 4H), 2.40-2.33(m, 4H), 1.49-1.42(m, 4H), 1.37-1.30(m, 2H), 1.10(t, 3H, J=7.2Hz); MS eI m/z 650(M+H⁺).

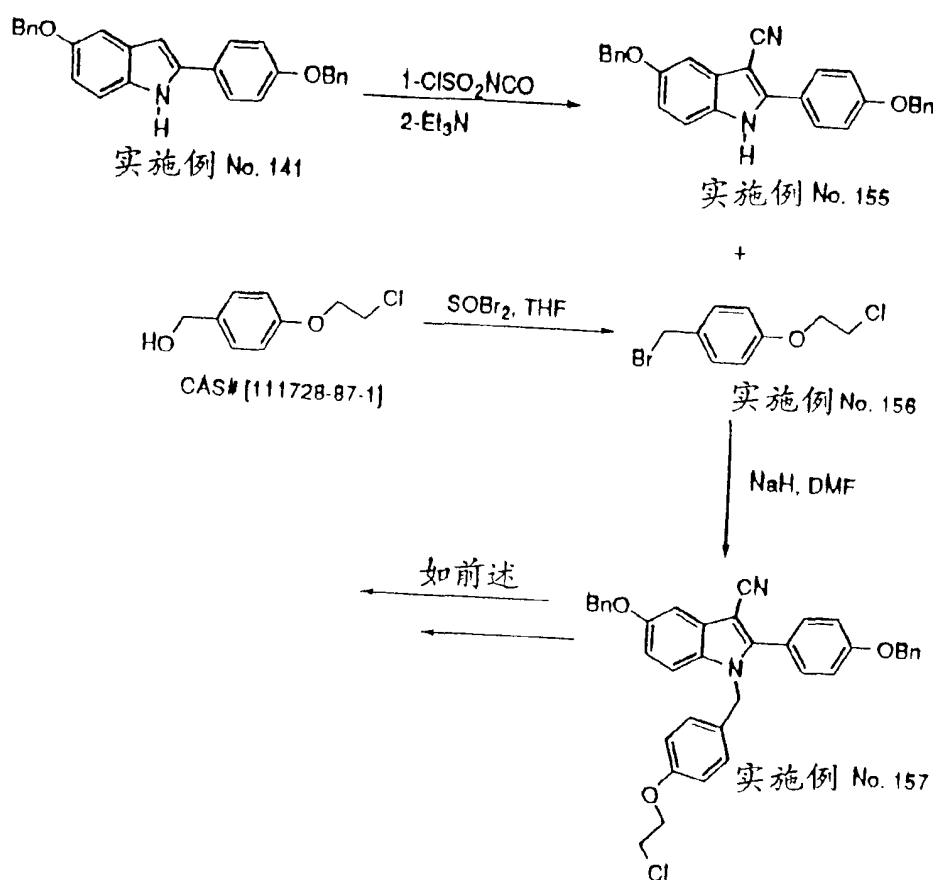
实施例No. 137 2-(4-羟基苯基)-3-乙基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)

Mp=160-164°C; ¹H NMR(DMSO) 9.78(br s, 1H), 9.69(s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.14(d, 2H, J=8.6Hz), 7.05(d, 1H, J=8.6Hz), 6.87-6.78(m, 7H), 6.56

(dd, 1H, $J=8.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 5.08(s, 2H), 4.25(t, 2H, $J=4.4\text{Hz}$), 3.45-3.38(m, 5H), 3.00-2.86(m, 2H), 2.57-2.50(m, 2H), 1.83-1.59(m, 5H), 1.41-1.28(m, 1H), 1.10(t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$); IR(KBr) 3400br, 3200br, 2920, 1610 cm^{-1} ; MS eI m/z 470; 计算 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3+\text{HCl}+1.5\text{H}_2\text{O}$ 的CHN。

图解1 5

合成3-氰基吲哚类似物



实施例No. 155 5-苄氧基-3-氟基-2-(4-苄氧基苯基)-1H-吡啶

在反应烧瓶中将5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-1H-吡啶No. 141 (5.90 g, 14.6 mmol) 与 CH_2Cl_2 (90 ml) 混合并冷却至0 °C以下(原料不完全溶于 CH_2Cl_2)。剧烈搅拌, 于45分钟, 将氯磺酰异氰酸酯 (2.26 g, 16.0 mmol) 的 CH_2Cl_2 (25 ml) 溶液滴加进去。将反应物于0 °C反应2小时, 同时用TLC测定不溶的N-氯磺酰胺中间体的形成。此期间后, 于45分钟, 于0 °C滴加入 Et_3N (1.47 g, 14.6 ml) 在 CH_2Cl_2 (25 ml) 中的溶液。当 Et_3N 的加入接近完成时, 不溶的残留物在反应溶液中变为可溶。使反应于0 °C再进行1小时并于室温再进行2小时。当反应时间过去后, 通过观察不溶固体产物的生成来判断反应完成。去除溶剂, 用甲醇研制纯化固体残留物, 得到 (4.0 g, 63.8%)。

Mp=238-242 °C; ^1H NMR(DMSO) 12.31(s, 1H), 7.88(d, 2H, J=8.8Hz), 7.48(d, 4H, J=7.25Hz), 7.55-7.30(m, 7H), 7.23(d, 2H, J=8.8Hz), 7.14(d, 1H, J=2.4Hz), 6.97(dd, 1H, J=2.2Hz), 5.20(s, 2H), 5.17(s, 2H); MS m/z 430(M⁺)。

实施例No. 156 4-(2-氯乙氧基)苄基溴

于0 °C向4-(2-氯乙氧基)苄基醇CAS No. [111728-87-1] (6.4 g, 34.31 mmol) 的二噁烷 (100 ml) 溶液中缓慢加入亚硫酸溴 (7.13 g, 34.31 mmol)。于0 °C将反应进行5分钟。用乙醚 (200 ml) 稀释反应混合物并用 H_2O (1×30 ml), 然后用 NaHCO_3 (2×25 ml), 和盐水 (30 ml) 洗涤。将有机萃取液在 MgSO_4 上干燥并浓缩。用硅胶色谱 (15% EtOAc/Hex) 纯化粗产物, 得到5.0 g (58%) 需要的产物。

Mp=64-66 °C; ^1H NMR(DMSO) 7.37(d, 2H, J=8.8Hz), 6.93(d, 2H, J=8.8Hz), 4.68(s, 2H), 4.24(t, 2H, J=5.05Hz), 3.93(t, 2H, J=5.27Hz); MS m/z

m/z 248 (M⁺).

实施例No. 157 苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-1-[4-(2-氯乙氧基)苄基]-3-氟基-1H-吡啶

于0℃将3-氟基吡啶原料No. 155 (2.86 g, 6.64 mmol) 在烧瓶中溶于DMF (25 ml) 并缓慢加入NaH (191.2 mg, 8 mmol)。将反应物于0℃搅拌20分钟。于0℃在分离反应烧瓶中装有在DMF (15 ml) 中的4-(2-氯乙氧基)苄基溴No. 156 (1.81 g, 7.28 mmol), 将上面制得的吡啶阴离子溶液缓慢以注射器加入。将反应物于0℃搅拌20分钟并使其至室温1小时。用数滴H₂O使反应淬灭。将反应混合物在EtOAc (2×100 ml) 和H₂O (80 ml) 间进行分配。用盐水 (80 ml) 洗涤有机萃取液, 在MgSO₄ 上干燥并浓缩。用乙醚研制来纯化粗产物, 得到白色固体产物 (2.80 g, 70.4%)。

Mp=160-162℃; ¹H NMR (DMSO) 7.53-7.28 (m, 13H), 7.23 (m, 3H), 6.97 (dd, 1H, J=2.4Hz, 9.0Hz), 6.86-6.78 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 5.18 (s, 4H), 4.15 (t, 2H, J=4.8Hz), 3.87 (t, 2H, J=5.3Hz); MS eI m/z 598 (M⁺).

实施例No. 158 和159

用类似于方法6中所列出的步骤, 使用上述No. 157 作原料, 完成用哌啶和六亚甲基胺取代氟基团。

实施例No. 158 5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-氟基-1-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

Mp=148-150℃; ¹H NMR (DMSO) 7.54-7.30 (m, 13H), 7.25-7.18 (m, 3H), 6.98 (dd, 1H, J=2.4Hz, 9.0Hz), 6.84-6.74 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 5.17 (s, 4H), 3.94 (t, 2H, 5.9Hz), 2.55 (t, 2H, 5.7Hz), 2.35 (bs, 4H), 1.50-1.40 (m, 4H), 1.38-1.25 (m, 2H); IR 3400, 2910, 2250, 1250 cm⁻¹; MS FAB 648 [M+H]⁺.

实施例No. 159 5-苄氧基-2-[(4-苄氧基苯基)-3-氟基-1-[4-(2-氮杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶

^1H NMR(DMSO) 8.60(br s, 1H), 7.60-7.28(m, 12H), 7.25-7.16(m, 3H), 6.97(dd, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 9.0Hz), 6.88-6.75(m, 4H), 5.35(s, 2H), 5.17(s, 4H), 3.92(t, 2H, $J=6.2\text{Hz}$), 3.08-3.00(m, 2H), 2.77(t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 2.63(t, 4H, $J=4.8\text{Hz}$), 1.78-1.68(m, 2H), 1.60-1.40(m, 4H); MS eI m/z 661(M^+).

实施例No. 138 和 139

用如方法7中所述的1, 4-环己二烯和10% Pd/c 通过氢转移除去苄基醚

实施例No. 138 5-羟基-2-[(4-羟基苯基)-1-[4-(2-吡啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶-3-腈(HCl)

Mp=173-175°C; ^1H NMR(DMSO) 10.40(s, 1H), 10.12(s, 1H), 9.40(s, 1H), 7.38(m, 2H), 7.30(d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.02-6.90(m, 3H), 6.88(s, 4H), 6.75(dd, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 9Hz), 5.33(s, 2H), 4.30(t, 2H, $J=4.8\text{Hz}$), 3.51-3.38(m, 4H); 2.92(m, 2H), 1.85-1.73(m, 4H), 1.68-1.59(m, 1H), 1.26-1.21(m, 1H); IR 3400, 2200, 1250 cm^{-1} ; MS eI m/z 467(M^+); 计算 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3+1.0\text{HCl}+1.0\text{H}_2\text{O}$ 的CHN。

实施例No. 139 1-[4-(2-氮杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-5-羟基-2-[(4-羟基苯基)-1H-吡啶-3-腈(HCl)]

Mp=160-163°C; ^1H NMR(DMSO) 10.22(s, 1H), 10.08(s, 1H), 9.35(s, 1H), 7.40-7.37(m, 2H), 7.30(d, 1H, 8.8Hz), 7.0-6.90(m, 3H), 6.87(s, 4H), 6.74(dd, 1H, $J=2.41\text{Hz}$, 9Hz), 5.33(s, 2H), 4.27(t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 3.50-3.30(m, 4H), 3.20(m, 2H), 1.85-1.70(m, 4H), 1.65-1.50(m, 4H);

IR 3300, 2200, 1250 cm^{-1} ; MS eI m/z 481 (M^+); 计算 $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3 + 1\text{HCl} + 1\text{H}_2\text{O}$ 的CHN。

吲哚的酯 No. 97 和 98

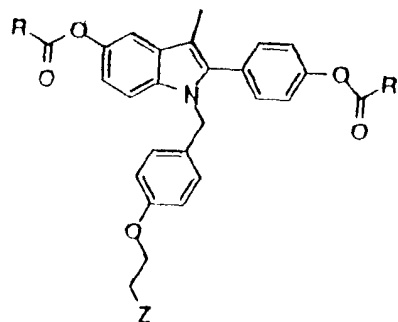


表 9

实施例No.	R	Z
No. 160	Et	
No. 161	t-Bu	
No. 162	t-Bu	

方法9

实施例No. 162 2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基 - 1 - [4 - (2 - 哌啶 - 1 - 基乙氧基) 苄基] - 1 H - 吡啶 - 5 - 醇二 - 新戊酸酯

将实施例No. 97 游离碱用作本合成的原料。用二异丙基乙胺 (0.7 g, 6.3 mmol) 和催化量的DMAP 处理在20 ml CH_2Cl_2 中的 No. 97 (1.0 g, 2.5 mmol)。将反应物冷至0 °C并用新戊酰氯 (0.7 ml, 5.6 mmol) 处理并使其升至室温, 搅拌过夜。用 CH_2Cl_2 稀释处理反应物并用水和盐水洗涤。经 MgSO_4 干燥后浓缩溶液并在硅胶 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:19) 上进行色谱分离, 得到橙色泡沫物质 (1.08 g)。然后将该物质置入15 ml 乙酸乙酯中并用2.5 ml 1 M $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ 溶液处理。加入己烷至该溶液转为混浊。产物以 HCl 盐沉淀出。将该物质从乙酸乙酯/己烷中重结晶, 产出0.42 g 纯No. 162:

$\text{Mp}=182\text{-}185^\circ\text{C}$; 计算 $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5+\text{HCl}+0.25\text{H}_2\text{O}$ 的CHN。

实施例No. 160 1 - [4 - (2 - 氮杂庚环 - 1 - 基乙氧基) 苄基] - 2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶 - 5 - 醇二丙酸酯 (HCl)
类似于实施例No. 162 制备化合物, 但所用原料为实施例No. 98 和所用酰化剂是丙酰氯:

$\text{Mp}=170.5\text{-}172^\circ\text{C}$; 计算 $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5+\text{HCl}+0.75\text{H}_2\text{O}$ 的CHN; MS FAB 605 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

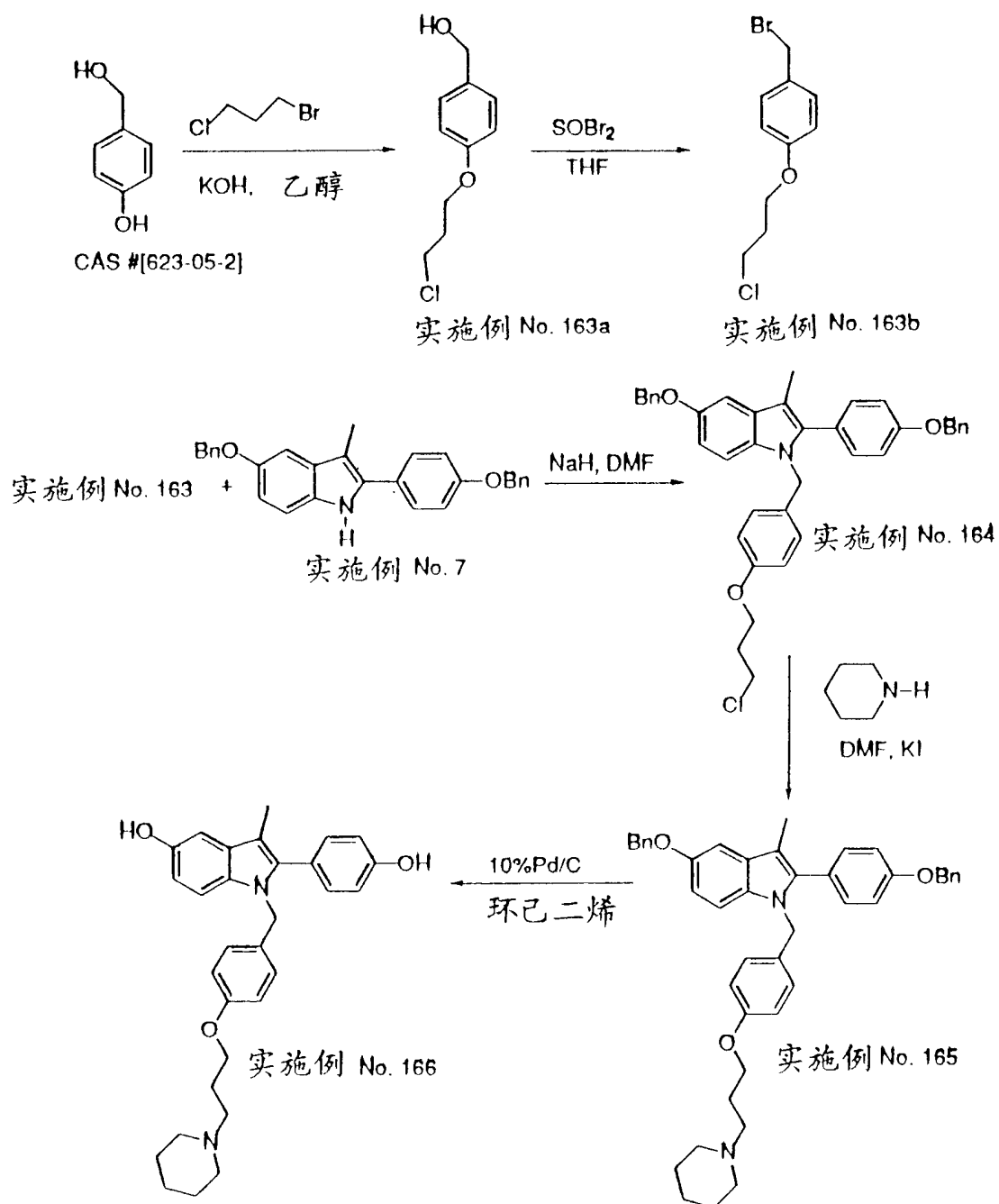
实施例No. 161 1 - [4 - (2 - 氮杂庚环 - 1 - 基乙氧基) 苄基] - 2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶 - 5 - 醇二新戊酸酯 (HCl):
类似实施例No. 162 制备本化合物, 但所用原料是实施例No. 98

$\text{Mp}=143\text{-}151^\circ\text{C}$; 计算 $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_5+\text{HCl}+0.75\text{H}_2\text{O}$ 的CHN。

实施例No. 166 试验

图解1 6

合成No. 1 6 6



实施例No. 166

2 - (4 - 羟基苯基) - 3 - 甲基 - 1 - {4 - [3 - (哌啶-1 - 基) 丙氧基] 苄基} - 1 H - 吡啶-5 - 醇

按照图解16和下面提供的步骤制备标题化合物。

方法11

实施例No. 163a 4 - (3 - 氯丙氧基) 苄醇

用1, 3 - 溴氯丙烷 (16.0 g, 100 mmol) 和氢氧化钾 (5.0 g, 89 mmol) 处理4 - 羟基苄醇CAS No. [623-05-2] (10 g, 80.5 mmol) 的乙醇 (70 ml) 溶液, 并回流2小时。将该溶液冷却并过滤, 然后浓缩滤液。将浓缩液置入乙醚中并用水, 盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥。在硅胶上, 用乙酸乙酯/ 己烷 (3 : 7) 对该物质进行色谱分离, 得到11.6 g 白色固体产物:

Mp=65°C; ^1H NMR (DMSO) 7.21 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.88 (d, 2H, J=8.8Hz), 5.03 (t, 1H, J=5.7Hz), 4.40 (d, 2H, J=5.5Hz), 4.05 (t, 2H, J=6.1Hz), 3.77 (t, 2H, J=6.4Hz); MS EI m/z 200.

方法12

实施例No. 163b 4 - (3 - 氯丙氧基) 苄基溴

将含4 - (3 - 氯丙氧基) 苄醇No. 162 (10.6 g, 52.8 mmol) 的二氯乙烷 (0.125 l) 溶液冷至0 °C并通过滴加入亚硫酸溴 (12.0 g, 58.0 mmol) 处理。10分钟后, 反应完成。用乙醚稀释该二氯乙烷并用水, 盐水洗涤, 然后经MgSO₄干燥。浓缩该物质, 得到15g 一种油:

^1H NMR (DMSO) 7.36 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.92 (d, 2H, J=8.6Hz), 4.68 (s, 2H), 4.08 (t, 2H, J=5.9Hz), 3.77 (t, 2H, J=6.4Hz); MS (FAB) 266 (M+H⁺).

方法13

实施例No. 164 5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 苄氧基苯基) - 1 - [4 - (3 - 氯丙氧基) 苄基] - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶

将5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 苄氧基苯基) - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶No. 7 (6.5 g, 15.5 mmol) 的DMF (60 ml) 溶液冷至0 °C并用加入氯化钠 (0.68 g, 17.0 mmol) 处理并搅拌20分钟。然后将4 - (3 - 氯丙氧基) 苄基溴No. 163的DMF 10ml 溶液缓慢加入。将反应升至室温并搅拌2小时。将反应物倾入水中并用乙酸乙酯萃取。用水, 盐水洗涤乙酸乙酯并在硫酸镁上干燥和浓缩。用甲醇处理浓缩物, 沉淀出5 g 所期望的白色固体产物, 熔点130 - 132 °C。

方法14

实施例No. 165 5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 苄氧基苯基) - 1 - [4 - (3 - 哌啶 - 1 - 基丙氧基) 苄基] - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶

将5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 苄氧基苯基 - 1 - [4 - (3 - 氯 - 丙氧基) 苄基] - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶No. 164 (3 g, 5.1 mmol), 碘化钾 (2.5g, 15.3 mmol) 和哌啶 (3.0 ml, 30.6 mmol) 的溶液在DMF (30 ml) 中于100 °C加热18小时。通过倾入水中和用乙酸乙酯萃取来处理反应物。用水, 盐水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。浓缩溶液至油, 通过加入甲醇来沉淀出产物。得到的产物为白色固体:

Mp=104-106°C; ¹H NMR (DMSO) 7.47 (d, 4H, J=7.5Hz), 7.38 (q, 4H, J=7.9Hz), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.28 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.19 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.12-7.10 (m, 4H), 6.80 (dd, 1H, J=8.8, 2.0Hz), 6.72 (s, 4H), 5.14 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.86 (t, 2H, J=6.4Hz), 2.35-2.20 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.47-1.42 (m, 4H), 1.40-1.31 (m, 2H); MS eI m/z 650.

方法15

实施例No. 166 2 - (4 - 羟苯基) - 3 - 甲基 - 1 - [4 - [3 - (哌啶 - 1 - 基) 丙氧基] 苄基] - 1 H - 吡啶 - 5 - 醇

将5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 苄氧基苯基) - 1 - [4 - (3 - 哌啶 - 1 - 基丙氧基) 苄基] - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶 No. 165 (2.35 g) 的四氢呋喃 (25 ml) 和乙醇 (25 ml) 溶液加入2.3 g 10% Pd/C。加入环己二烯 (10 ml) 并使反应物于室温搅拌18小时。经硅藻土滤出催化剂并浓缩反应混合物并在硅胶上进行色谱分离用二氯甲烷/甲醇 (4 : 1) 洗脱产物 (0.8 g) 为白色泡沫:

Mp=125-130°C; ^1H NMR 9.68 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.15 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.05 (d, 1H, J=8.8Hz), 6.85 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.80 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.74 (d, 4H, J=2.6Hz), 6.57 (dd, 1H, J=8.6, 2.2Hz), 5.09 (s, 2H), 3.88 (t, 2H, J=6.4Hz), 3.60-3.15 (m, 2H), 2.62-2.38 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 4H), 1.42-1.30 (m, 2H); IR (KBr) 3400 (br), 2900, 1620, 1515 cm^{-1} ; MS EI m/z 470.

合成 No. 167 和 No. 168

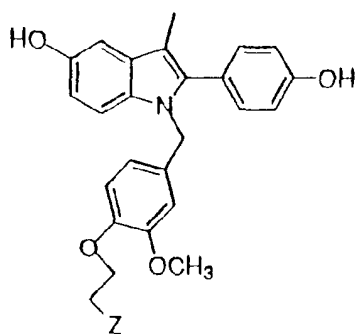
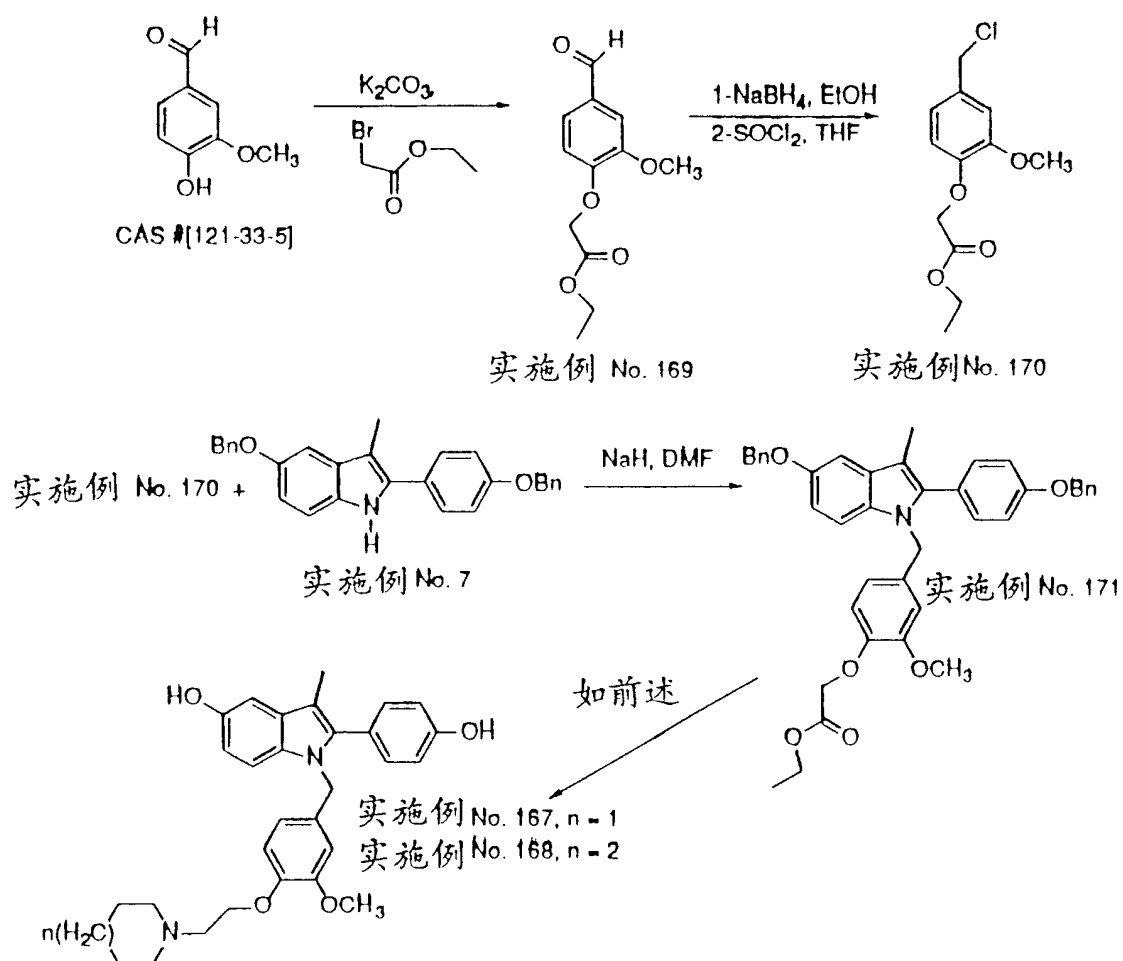


表 10

实施例No	Z
No. 167	
No. 168	

图解17

合成实施例No. 167和No. 168的图解



合成实施例No. 167

2 - (4 - 羟苯基) - 1 - [3 - 甲氧基 - 4 - (2 - 哌啶 - 1 - 基乙氧基) 苄基] - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶 - 5 - 醇

实施例No. 169 (4 - 甲酰基 - 2 - 甲氧基苯氧基) 乙酸乙酯

将含有香草醛 (20 g, 0.13 mol), 溴代乙酸乙酯 (28.4 g, 0.17 mol) 和碳酸钾 (32.7 g, 0.24 mol) 和丙酮200 ml 的烧瓶加热回流3 小时。使反应物至室温。汽提出丙酮并将残留物在水和乙酸乙酯间进行分配。用盐水洗涤乙酸乙酯并在硫酸镁上干燥。浓缩有机层并用己烷研制固体, 得到28.4 g 实施例No. 169。

Mp=56-59°C; ^1H NMR(DMSO) 9.83(s, 1H), 7.50(dd, 1H, J=2.0Hz, 8.3Hz), 7.42(d, 1H, J=1.7Hz), 7.07(d, 1H, J=8.4Hz), 4.91(s, 2H), 4.16(q, 2H, J=7.2Hz), 3.84(s, 3H), 1.20(t, 3H, J=7.1Hz); MS eI m/z 238(M⁺); 计算C₁₂H₁₄O₅的CHN。

实施例No. 170 (4 - 氯甲基 - 2 - 甲氧基苯氧基) 乙酸乙酯

用硼氢化钠 (2.25 g, 0.06 mol) 于0 °C处理实施例No. 169 (28.8 g, 0.119 mol) 的600 ml Et OH / THF (1 : 1) 溶液并搅拌45 分钟。蒸发溶剂, 用乙酸乙酯稀释反应混合物并用1 N HCl 溶液洗涤。这样得到的产物 (14.2 g, 0.059 mol) 为油, 将其溶于140 ml THF 并冷至0 °C。然后于 0 °C 滴加入亚磺酰氯 (7.38 g, 0.062 mol) 处理该溶液。1 小时后将反应物倾入400 ml 水中并用乙醚萃取。用碳酸氢钠溶液洗涤乙醚层并在硫酸镁上干燥。将其浓缩并进行硅胶色谱分离, 用乙酸乙酯/己烷 (1 : 9)。所得产物为10.5 g 白色固体。

Mp=64-66°C; ^1H NMR(DMSO) 7.06(d, 1H, J=2.0Hz), 6.91 (dd, 1H, J=2.0Hz, 2.2Hz), 6.83(d, 1H, J=2.1Hz), 4.75(s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.13(q, 2H, J=7.2Hz), 3.77(s, 3H), 1.19(t, 3H, J=7.1Hz);

MS eI m/z 258 (M⁺); 计算C₁₂H₁₅ClO₄的CHN。

实施例No. 171 {2-甲氧基-4-[5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-甲基-吡啶-1-基甲基]苯氧基}乙酸乙酯

如上面方法3中所述用实施例170为亲电子试剂完成吡啶No. 7的烷基化。

Mp=120-123°C; ¹H NMR (DMSO) 7.48-7.20 (m, 13H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H, J=2.5Hz, 8.8Hz), 6.64 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.52 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.24 (dd, 1H, J=1.9Hz, 8.1Hz), 5.13 (s, 4H), 5.10 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.10 (q, 2H, J=7.0Hz), 3.58 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.15 (t, 3H, J=7.0Hz); MS eI m/z 641 (M⁺)。

实施例No. 172 2-{2-甲氧基-4-[5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-3-甲基-吡啶-1-基甲基]苯氧基}乙醇

如上面方法4所述完成No. 171酯的还原。

Mp=86-90°C; ¹H NMR (DMSO) 7.48-7.20 (m, 13H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H, J=2.5Hz, 8.8Hz), 6.64 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.52 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.24 (dd, 1H, J=1.9Hz, 8.1Hz), 5.13 (s, 4H), 5.10 (s, 2H), 4.76 (t, 1H, J=5.5Hz), 3.83 (t, 2H, J=5.1Hz), 3.63 (q, 2H, J=5.3Hz), 3.56 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); MS eI m/z 599 (M⁺)。

实施例No. 173 5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-1-[3-甲氧基-4-(2-溴乙氧基)苄基]-3-甲基-1H-吡啶类似于方法5中所述完成将实施例No. 172的醇转化为溴化物

Mp=150-152°C; ¹H NMR (DMSO) 7.48-7.20 (m, 13H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H, J=2.5Hz, 8.8Hz), 6.64 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.52 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.24 (dd, 1H, J=1.9Hz, 8.1Hz), 5.13 (s, 4H), 5.10

(s, 2H), 4.15 (t, 2H, J=5.3Hz), 3.70 (t, 2H, J=5.7Hz), 3.58 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); MS EI m/z 661 (M⁺).

实施例No. 174 5-苄氧基-2-(4-苄氧苯基)-3-甲基-1-[3-甲氧基-4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶
如上面方法6中所述完成用哌啶对溴化物的取代。

¹H NMR (DMSO) 7.48-7.20 (m, 13H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H, J=2.5Hz, 8.8Hz), 6.64 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.52 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.24 (dd, 1H, J=1.9Hz, 8.1Hz), 5.13 (s, 4H), 5.10 (s, 2H), 3.90 (t, 2H, J=5.7Hz), 3.55 (s, 3H), 2.62-2.50 (bs, 2H), 2.45-2.30 (bs, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.50-1.40 (m, 4H), 1.40-1.35 (m, 2H); MS FAB m/z 667 (M⁺H⁺).

实施例No. 175 5-苄氧基-2-(4-苄氧苯基)-3-甲基-1-[2-甲氧基-4-(2-氮杂庚环-1-基乙氧基)苄基]-1H-吡啶
准确如No. 174完成反应, 但用六亚甲基胺代替哌啶取代溴化物。

泡沫: ¹H NMR (DMSO) 7.48-7.20 (m, 13H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H, J=2.5Hz, 8.8Hz), 6.64 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.52 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.24 (dd, 1H, J=1.9Hz, 8.1Hz), 5.13 (s, 4H), 5.10 (s, 2H), 3.90 (t, 2H, J=5.7Hz), 3.55 (s, 3H), 2.85-2.70 (bs, 2H), 2.70-2.55 (s, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.60-1.15 (m, 8H); MS FAB m/z 681 (M⁺H⁺).

实施例No. 167 2-(4-羟苯基)-1-[3-甲氧基-4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苄基]-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

如上面方法7中所述用转移氢化法氢化化合物No. 173。通过将其溶于乙醚并用1.2当量1N乙醚/HCl溶液处理(此为方法8的变异)处理将化合物作为盐酸化物分离出。

Mp=123-127°C; ^1H NMR(DMSO) 10.20(bs, 1H), 9.72(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.17(d, 2H, J=8.6Hz), 7.11(d, 1H, J=8.8Hz), 6.87(d, 2H, J=8.6Hz), 6.79(m, 2H), 6.57(dd, 1H, J=2.4Hz, 8.8Hz), 6.55(d, 1H, J=1.7Hz), 6.33(dd, 1H, J=1.7Hz, 8.1Hz), 5.11(s, 2H), 4.23(t, 2H, J=4.8Hz), 3.60(s, 3H), 3.45(m, 2H), 3.35(m, 2H), 2.95(m, 2H), 2.10(s, 3H), 1.70(m, 5H), 1.35(m, 1H); IR 3500, 1500, 1275 cm^{-1} ; MS(+)FAB m/z 487 (M+H) $^{+}$;

对 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4+1\text{HCl}+1.0\text{H}_2\text{O}$ 计算的CHN。

实施例No. 168

2 - (4 - 羟基苯基) - 1 - [3 - 甲氧基 - 4 - (2 - 氮杂庚环 - 1 - 基乙氧基) 苄基] - 3 - 甲基 - 1 H - 吡啶 - 5 - 醇

以与实施例No. 167 所述相同的方式制备

Mp=142-146°C; ^1H NMR(DMSO) 10.36(s, 1H), 9.72(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.18(d, 2H, J=8.3Hz), 7.11(d, 1H, J=8.6Hz), 6.87(d, 2H, J=8.3Hz), 6.82(d, 1H, J=8.1Hz), 6.79(d, 1H, J=2.2Hz), 6.57(dd, 1H, J=2.2Hz, 8.6Hz), 6.55(d, 1H, J=1.8Hz), 6.33(dd, 1H, J=1.5Hz, 8.1Hz), 5.11(s, 2H), 4.24(t, 2H, J=4.6Hz), 3.60(s, 3H), 3.40(m, 4H), 3.20(m, 2H), 2.10(s, 3H), 1.75(m, 4H), 1.55(m, 4H); IR(KBr) 3300, 1500, 1270, 1200 cm^{-1} ; MS(+)FAB m/z 501 (M+H) $^{+}$; 对 $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4+1.0\text{HCl}+0.12\text{CH}_3\text{OH}$ 计算的CHN。

生物数据

方法16

体外雌性激素受体结合试验

受体制备

超表达雌性激素受体的CHO细胞在150 mm^2 盘中, 在DME M + 10% 葡聚糖涂覆的木炭, 脱色过的胎牛血清中生长。板用PBS 洗两次, 用10 mM Tris-HCl, pH7.4, 1 mM EDTA 洗一次。细胞通过刮

擦表面而收获,然后将细胞悬浮液放在冰上。用手动的机动化研磨机,用两次,1000秒的冲击使细胞破裂。粗的制备物在12000g离心20分钟,接着在100000g 60分钟转,产生无核糖体的胞液。胞液然后被冷冻并在-80℃储存。胞质液的蛋白质浓度用BCA分析参照标准蛋白质而估算。

结合试验条件

竞争试验在结合<2.0%总输入 $[^3\text{H}]$ -17- β -雌二醇的96-孔板(聚苯乙烯*)中进行,每个数据点以一式三份采集。100 μg /100 μL 受体制备物被等分于每个孔中。将在50 μL 体积中的饱和剂量的2.5 nM $[^3\text{H}]$ -17- β -雌二醇+竞争物(或缓冲液)加入预备竞争物中,当评价100 $\times$ 和500 $\times$ 竞争物时,只使用0.8 nM $[^3\text{H}]$ -17- β -雌二醇。将板在室温培育2.5小时。然后往各个孔中加入150 μL 冰冷的葡聚糖涂覆的木炭(用0.05% 69K葡聚糖涂覆的5%活化的木炭),将板立即在4℃在99g离心5分钟。然后取出200 μL 上层清液用于闪烁计数。将样品计数至2%或10分钟,无论哪个先发生。因为聚苯乙烯吸收少量 $[^3\text{H}]$ -17- β -雌二醇,孔中含有放射性和胞液,但不用木炭加工,被包括测定可得到的同位素的量。而且,含有放射性但没有胞液的孔用木炭加工以评估 $[^3\text{H}]$ -17- β -雌二醇的不可除去的DPM。Corning No.25880-96,96孔板被使用,因为它们已被证明结合最小量的雌二醇。

分析结果

放射活性的每分钟计数(CPM)通过Beckman LS 7500闪烁计数器,用压制标准的装置自动转化为每分钟(DPM)的衰变,对各个样品产生HNO。为了计算在100倍或500倍竞争物存在下雌二醇结合的%,用下式:

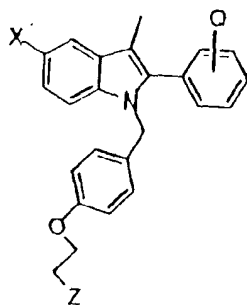
$$\left(\frac{\text{DPM} - \text{未被木炭除去的DPM}}{\text{DPM}_{\text{雌二醇}} - \text{未被木炭除去的DPM}} \right) \times 100\% = \text{雌二醇结合的}\%$$

为了产生IC₅₀曲线,%结合对化合物绘图。IC₅₀对化合物产生,在500 $\times$ 竞争物浓度显示>30%竞争性。这些方法的描述见Hulme, E.C., ed. 1992。Receptor-Ligand Interactions: A Practical Approach.

IRL Press, New York (特别参见第8章)。

表 11

雌性激素受体结合



实施例	X	O	Z	受体结合 IC ₅₀ ·μM
No. 85	H	H		0.45
No. 86	H	4'-OH		0.12
No. 87	OH	H		0.030
No. 88	OMe	4'-OH		0.35
No. 89	OH	4'-OMe		0.30
No. 90	OMe	4'-OMe		0.60
No. 91	OMe	4'-OMe		0.52
No. 92	OH	4'-OEt		0.062

表1 1 (续)

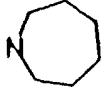
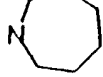
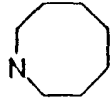
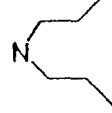
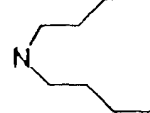
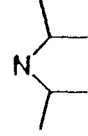
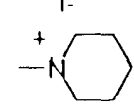
实施例	X	Q	Z	受体结合 IC ₅₀ ·μM
No. 93	OH	4'-OEt		0.090
No. 94	F	4'-OH		0.20
No. 97	OH	4'-OH		0.060
No. 98	OH	4'-OH		0.050
No. 99	OH	4'-OH		0.03
No. 100	OH	4'-OH		0.06
No. 101	OH	4'-OH		0.04
No. 102	OH	4'-OH		0.08
No. 103	OH	4'-OH		0.2
No. 104	OH	4'-OH		0.1
No. 105	OH	4'-OH		0.028
No. 106	OH	4'-OH		0.1
No. 107	OH	4'-OH		0.06

表1 1 (续)

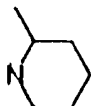
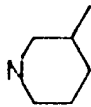
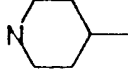
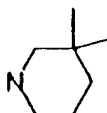
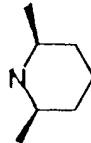
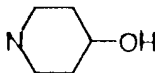
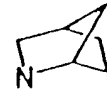
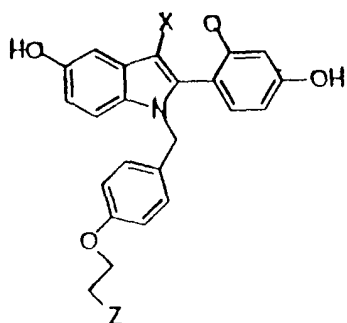
实施例	X	Q	Z	受体结合 IC ₅₀ , μ M
No. 108	OH	4'-OH		0.02
No. 109	OH	4'-OH		0.17
No. 110	OH	4'-OH		0.037
No. 111	OH	4'-OH		0.15
No. 112	OH	4'-OH		0.07
No. 113	OH	4'-OH		0.047
No. 114	OH	4'-OH		0.001
No. 115	OH	4'-OH		0.15
No. 116	OH	4'-F		0.04
No. 117	OH	4'-F		0.10
No. 118	OH	3'-OMe,4'-OH		N/A
No. 119	OH	3',4'-OCH ₂ O-		0.070

表1 1 (续)

实施例	X	Q	Z	受体结合 IC ₅₀ , μM
No. 120	OH	4'-O-iPr		0.10
No. 121	OH	4'-O-iPr		0.080
No. 122	OH	4'-O-Cp		0.080
No. 123	OH	4'-CF ₃		0.17
No. 124	OH	4'-CH ₃		0.11
No. 125	OH	4'-Cl		0.11
No. 126	OH	2',4',-Dimethoxy		N/A
No. 127	OH	3'-OH		0.019
No. 128	OH	3'-OH		0.009
No. 129	OH	4'-OH,3'-F1		0.0055
No. 130	OH	4'-OH, 3'-F1		0.013
No. 131	OH	3'-OMe		0.12
No. 132	OH	4'-OCF ₃		0.05

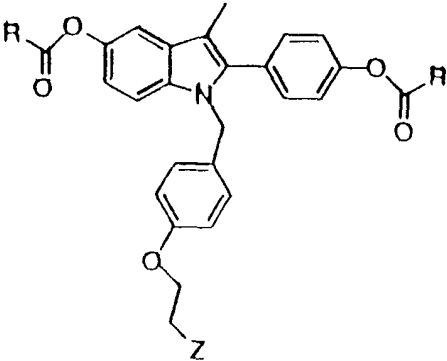
表 1 2

雌性激素受体结合



实施例	X	Q	Z	受体结合 IC ₅₀ ·uM
No. 133	Cl	H		0.004
No. 134	Cl	H		0.024
No. 135	Cl	H		0.029
No. 136	Cl	CH ₃		0.013
No. 137	Et	H		0.15
No. 138	CN	H		0.011
No. 139	CN	H		0.023

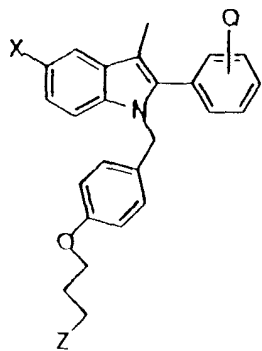
表 13
雌性激素受体结合



实施例	R	Z	受体结合 I C 5 0 ' s u M
No.160	Et		N /A
No.161	t-Bu		N /A
No.162	t-Bu		不结合

表 1 4

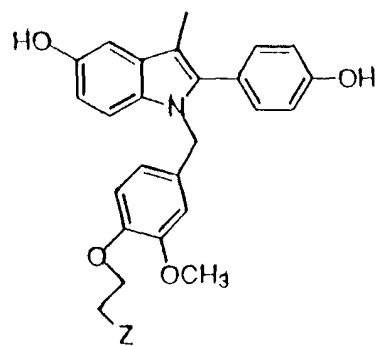
雌性激素受体结合



<u>实施例</u> <u>No.</u>	<u>X</u>	<u>Q</u>	<u>Z</u>	<u>受体结合</u> <u>I C₅₀ · s u M</u>
No.166	OH	4'-OH		0.099

表 1 5

雌性激素受体结合



实施例	<u>Z</u>	<u>受体结合</u> <u>I C₅₀ : s u M</u>
No.167		0.08
No.168		0.057

方法17

Ishikawa细胞碱性磷酸酯酶试验

细胞维持和处理:

将Ishikawa细胞保持在含有苯酚红+10%胎牛血清的DME M/F 12 (50%:50%) 中, 培养基用2 mM Glutamax, 1% Pen/Strep和1 mM 丙酮酸钠补加。在每个实验(细胞处理)开始前五天, 将培养基改变为无苯酚红的DME M/F 12 +10% 葡聚糖涂覆的木炭脱色的血清。在处理前的一天, 将细胞用0.5%胰蛋白酶/EDTA收获, 并以 5×10^4 细胞/孔的密度在96-孔组织培养板中平铺。试验化合物以 10^{-6} , 10^{-7} 和 10^{-8} M, 另外 10^{-6} M (化合物) + 10^{-9} M 17 β -雌二醇剂量给药以评价化合物作为反雌性激素的能力。细胞在试验前处理48小时。各个96-孔板含有17 β -雌二醇对照。对各个剂量的样品群是 $n=8$ 。

碱性磷酸酯酶试验:

48小时之后, 培养基被吸出, 细胞用磷酸缓冲的盐水(PBS)洗三次。向各个孔中加入50 μ L 溶解缓冲溶液(0.1 M Tris-HCl, pH 9.8, 0.2% Triton X-100)。将板在-80 $^{\circ}$ C放置最少15分钟。将板在

37 °C融化, 接着加入150 μ L 0.1 M Tris-HCl、pH 9.8, 含4 mM对硝基苯基磷酸酯 (PNPP) 到各个孔中 (最终浓度3 mM PNPP)。

吸收和斜率计算用Kinetic Calc应用程序 (Bio-Tek Instruments, Inc., Winooski, VT)进行。 结果表示为在动力学反应曲线 (光学密度读数每5 分钟用于30 分钟吸收读数) 的线性部分平均的酶反应速率 (斜率) 的平均 $\pm$ S.D.。化合物的结果被总结为响应相对于1 nM 17 β -雌二醇的百分数。

多种化合物通过碱性磷酸酯酶法试验其雌性激素活性, 并计算对应的ED₅₀ 值 (95 % C.I.)。列在下面的四个被用作参考标准:

17 β -雌二醇	0.03 nM
17 α -雌二醇	1.42 nM
雌三醇	0.13 nM
雌酮	0.36 nM

这些方法的叙述描述于Holinka, C.F. Hata, H., Kuramoto, H. and Gurpide, E. (1986) Effects of steroid hormones and antisteroids on alkaline phosphatase activity in human endometrial cancer cells (Ishikawa Line). Cancer Research, 46: 2771- 2774, and by Littlefield, B.A., Gurpide, E., Markiewicz, L., McKinley, B. and Hochberg, R.B. (1990) A simple and sensitive microtiter plate estrogen bioassay based on stimulation alkaline phosphatase in Ishikawa cells; Estrogen action of D5 adrenal steroids. Endocrinology, 6:2757-2762。

Ishikawa碱性磷酸酯酶试验

化合物	% 活性
17 β -雌二醇	100 % 活性
tamoxifen	0 % 活性 (45 % 与1 nM 17 β -雌二醇)
raloxifene	5 % 活性 (5 % 与1 nM 17 β -雌二醇)
实施例9.8	1 % 活性 (1 % 与1 nM 17 β -雌二醇)

方法1.8

2 X VIT ERE 感染试验

细胞维持和处理

已用人雌性激素受体稳定地转染的中国仓鼠卵巢细胞 (CHO) 被维持在 DMEM + 10 % 胎牛血清 (FBS) 中。处理之前 48 小时生长培养基用缺少酚红的 DMEM + 10 % 葡聚糖涂覆的木炭脱色的 FBS (处理培养基) 代替。细胞以 5000 细胞/孔的密度平铺于含 200 μ L 培养基/孔的 96 - 孔板中。

磷酸钙转染

报道 DNA (在启动荧光素酶基因的最小胸苷激酶启动子之前, 含两个串联拷贝的卵黄生成素 ERE 的 Promega 质粒 p GL2) 以如下比率与 B - 半乳糖苷酶表达质粒 p CH110 (Pharmacia) 和载体 DNA (p TZ18U) 混合:

10 μ g 报道 DNA

5 μ g p CH110 DNA

5 μ g p TZ18U

20 μ g DNA / 1 mL 转染溶液

将 DNA (20 μ g) 溶于 500 μ L 250 mM 无菌 CaCl_2 中, 并滴加到 500 μ L 2 X HeBs (0.28 M NaCl, 50 mM HEPES, 1.5 mM Na_2HPO_4 , pH 7.05) 中, 在室温孵育 20 分钟。将 20 μ L 此混合物加到各个孔的细胞中, 保留在细胞上 16 小时。之后, 除去沉淀, 细胞用培养基洗涤, 新鲜的处理培养基被置换, 细胞或者用赋形剂, 或者 1 nM 17 β - 雌二醇, 1 μ M 化合物或 1 μ M 化合物 + 1 nM 17 β - 雌二醇处理 (雌性激素拮抗试验)。各个处理条件在荧光素酶试验之前 24 小时被孵育的 8 孔 ($n = 8$) 中进行。

荧光素酶试验

暴露于化合物 24 小时之后, 除去培养基, 各个孔用 2 X 125 μ L 缺少 Mg^{++} 和 Ca^{++} 的 PBS 洗涤。除去 PBS 之后, 将 25 μ L

Promega溶解缓冲溶液加到各孔中，在室温放置15分钟，接着在 -80°C 放15分钟，在 37°C 放15分钟。将20 μL 溶胞产物转移到一不透光的96孔板中进行荧光素酶活性评价，剩下的溶胞产物 (5 μL) 被用于B-半乳糖苷酶活性评价 (正常化转染)。将荧光素底物 (Promega) 以100 μL 等分试样通过发光计自动加到各孔中，产生的光 (相对光单位) 在加入后10秒被读出。

感染荧光素酶试验 (标准)

化合物	% 活性
17 β -雌二醇	100 % 活性
雌三醇	38 % 活性
三苯氧胺	0 % 活性 (10 % 与1 nM 17 β -雌二醇)
raloxifene	0 % 活性 (0 % 与1 nM 17 β -雌二醇)

B-半乳糖苷酶试验

往剩下的5 μL 溶胞产物中加入45 μL PBS。然后加入Promega B-半乳糖苷酶2 $\times$ 试验缓冲液50 μL ，混匀，在 37°C 孵育1小时。含有标准曲线 (0.1 至1.5 毫单位，一式三份) 的板被装配到每个实验操作中。板在Molecular Devices分光光度计板读数器上在410 nm分析。对于未知的光学密度通过从标准曲线数学外推转化为毫单位的活性。

分析结果

荧光素酶数据产生为在10秒测量过程中积累的相对光单位 (RLUs) 并自动转化为其中背景RLUs被减去的JMP (SAS Inc) 文件。将B-半乳糖苷酶值自动输入文件中，这些值被分为RLUs 而将数据正常化。平均和标准偏差从 $n = 8$ 对各个处理测定。将化合物的活性对各板与17 β -雌二醇比较。与17 β -雌二醇比较的活性百分数用式 $\% = ((\text{雌二醇} - \text{对照}) / (\text{化合物值})) \times 100$ 计算。这些技术用Tzukerman, M. T., Esty, A., Santiso-Mere, D., Danielian, P., Parker, M.G., Stein, R.B., Pike, J. W. 和McDonnell, D.P. (1994) 描述。人雌性激素受体反式激活容量由细胞和启动子前后关系测定，并由两个功能不同的分子内区域介导 (见Molecular

Endocrinology, 8 : 2 1 - 3 0) 。

表 1 6

感染荧光素酶活性

实施例No .	1 μ M	1 μ M + 1 7 β 雌二醇
No . 8 5	- 2	4 3
No . 8 6	- 5	2
No . 8 7	0	0
No . 8 8	4	4 4
No . 8 9	1 6	1 8
No . 9 0	3	5 8
No . 9 1	- 3	5 6
No . 9 2	- 4	- 2
No . 9 3	- 3	- 2
No . 9 4	- 5	1 5
No . 9 5	- 4	- 4
No . 9 6	1 2	8

No .9 7	- 4	- 5
No .9 8	5	5
No .9 9	5	6
No .1 0 0	9	1 0
No .1 0 1	1 4	9
No .1 0 2	9	1 0
No .1 0 3	1 3	1 0
No .1 0 4	7	7
No .1 0 5	5	5
No .1 0 6	1 0	8 1
No .1 0 7	- 1	5 4
No .1 0 8	1 1	1 0
No .1 0 9	6	5
No .1 1 0	8	1 0
No .1 1 1	2 5	2 3

No .1 1 2	1 0	1 0
No .1 1 3	1 4	1 6
No .1 1 4	1	- 1
No .1 1 5	1 1	1 0
No .1 1 6	- 1	1
No .1 1 7	0	1
No .1 1 8	N / Λ	N / Λ
No .1 1 9	- 1	- 1
No .1 2 0	- 1	1
No .1 2 1	0	1
No .1 2 2	1	5
No .1 2 3	- 1	1
No .1 2 4	- 2	- 2
No .1 2 5	- 3	- 2
No .1 2 6	- 1	0

No .1 2 7	- 3	- 4
No .1 3 2	- 5	- 2
No .1 3 3	7	9
No .1 3 4	9	5
No .1 3 5	7	3
No .1 3 6	1 6	1 0
No .1 3 7	6	8
No .1 3 8	- 2	- 1
No .1 3 9	- 1 2	- 1 3
No .1 6 0	N /Λ	N /Λ
No .1 6 1	N /Λ	N /Λ
No .1 6 2	- 1 4	- 1 3
No .1 6 6	2 5	2 3
No .1 6 7	4	1 0
No .1 6 8	3	7

方法19

大鼠亲子宫/反亲子宫生物试验

以发育未全的大鼠亲子宫试验 (4 天) (如由L.J.Black 和R. L. Goode, Life Sciences, 26, 1453 (1980))所述的测定化合物的雌性激素和反雌性激素性质。将发育未全的Sprague-Dawley大鼠 (雌性, 18 天大) 以六组试验。将动物通过用10 uG 化合物, 100 uG 化合物, (100 uG 化合物+1 uG 17 β -雌二醇) 每日i.p. 注射以检查其反雌性激素活性, 并用带50%DM SO/50%盐水作为注射赋形剂的1 uG 17 β -雌二醇。第4天, 将动物通过CO₂ 窒息处死, 除去子宫, 剥除过量脂质体, 除去任何流体, 测定湿重。一个角的小切片进行组织学研究, 剩余部分用于分离总的RNA以评价补充成分3 基因表达。

表1 7

3 天大鼠发育未全子宫试验

实施例No.	子宫重量	子宫重量	子宫重量	子宫重量
	mg 100uG 化合物	mg 100uG化合物+1uG 17 β -雌二醇	mg 1uG 17 β - 雌二醇	mg 赋形剂
Tamoxifen	71.4mg	N/A	98.2mg	42.7mg
No. 85	41.1mg	92.4mg	94.4mg	26.6mg
No. 94	28.1mg	93.7mg	88.5mg	22.3mg
No. 97	27.4mg	24.3mg	63.2mg	30.7mg
No. 98	29.4mg	27.9mg	94.1mg	35.9mg
No. 100	59.9mg	68.7mg	91.9mg	23.4mg
No. 101	65.1mg	71.0mg	113.7mg	27.7mg
No. 122	46.7mg	38.7mg	103.4mg	30.3mg
No. 123	39.2mg	61.4mg	94.4mg	26.1mg
No. 138	28.4mg	37.9mg	93.9mg	24.6mg
No. 139	30.4mg	45.0mg	82.1mg	20.5mg
No. 168	43.2mg	81.7mg	98.9mg	25.5mg

方法2 0

6 - 周卵巢切除后的大鼠模型

从Taconic Farm外科手术1天后, 得到雌性Sprague Dawley CD大鼠, O V X 或假O V X (重量范围2 4 0 - 2 7 5 g)。它们在室内以3 或4 只大鼠/笼居住, 1 4 / 1 0 (亮/ 暗) 的计划, 配有食物 (Purina 500大鼠食) 和水任意取食。在动物到达并如需要的6周每周剂量给药5天或7天之后1天开始对所有研究物的处理。一组未受任何处理的年龄相配的真操作的大鼠作为未受损的, 对各个研究的雌性激素充足的对照组。所有处理在1 %吐温8 0 在普通盐水中以定义的浓度预备, 使处理体积为0 .1 mL / 1 0 0 g 体重。将1 7 - β 雌二醇溶于玉米油 (2 0 u G / mL) 并皮下输送, 0 .1 mL / 大鼠。所有剂量根据小组平均体重测量在三周的间隔调节。

在处理启动之后五周和研究结束之前一周, 各大鼠被评价骨矿物密度 (B MD)。相邻胫骨 (P T) 和第4 腰椎 (L 4) 的B MD用双重能量X - 射线吸收计 (Eclipse XR-26, Norland Corp Ft. Atkins, WI) 对麻醉的大鼠测量。对各大鼠的双重能量X - 射线吸收计 (D X A) 测量如下进行: 在D X A 测量之前1 5 分钟, 大鼠通过腹膜内注射1 0 0 mg / k g 氯胺酮 (Bristol Laboratories, Syracuse, NY) 和0 .7 5 mg / k g acepromazine (Aveco, Ft .Dodge, I A) 而麻醉。大鼠被放在一丙烯酸桌上, 在垂直于其路径的D X A 扫描仪之下; 将肢体伸开, 并用纸带固定在桌面。初步扫描以扫描速度5 0 m m / 秒以扫描解析1 .5 m m $\times$ 1 .5 m m 进行, 以测定兴趣在P T 和L 4 中的区域。小主题软件被用于扫描速度1 0 m m / 秒, 解析0 .5 m m $\times$ 0 .5 m m, 进行最终B MD 测量。软件允许操作者定义一个1 . 5 c m 宽的区域以覆盖L 4 的总长度。用于分别的位置的B MD 通过作为由在主题下面的来源产生的双重束 (4 6 .8 K e V 和8 0 K e V) X - 射线的衰减的函数而电脑计算, 检测器在主题上面定义的区域移动。对于B MD 值 (以g / c m² 表达) 的数据和单个扫描被储存用于统计分析。B MD 评价一周之后, 大鼠通过二氧化碳窒息处死, 收集血液用于胆固醇测定。将子宫取出, 称重。总的胆固醇用Boehringer-Mannheim Hitachi 911临床分析仪用胆固醇/HP kit测定。统计用单程卵巢分析用Dunnet's 试验比较。

表1 8

实施例9 8 的6 - 周卵巢切除的大鼠研究

处 理	BMD (mg/cm ²) ^{a, b}		△体重	子宫重	胆固醇
	相邻胫骨	L ₄	(g) ^{a, c}	(mg) ^{a, c}	(mg/dl) ^{a, c}
研究 ^d 对照(未受损的)	0.211** ±0.003	0.183* ±0.003	43.0* ±6.0	426.4** ±25.0	71.6** ±5.0
赋形剂(Ovx)	0.189 ±0.004	0.169 ±0.004	62.7 ±8.2	118.2 ±7.8	87.2 ±3.0
实施例 No. 98 0.3mg/kg, p.o.	0.210** ±0.003	0.173 ±0.003	46.8 ±6.6	149.3 ±4.4	59.0** ±2.2
Raloxifene 3mg/kg, p.o.	0.207** ±0.006	0.170 ±0.003	25.3** ±5.4	191.6** ±9.3	55.0** ±2.4
17β-雌二醇 2μg/rat, s.c.	0.224** ±0.004	0.169 ±0.004	33.1** ±4.9	426.0** ±18.4	95.5 ±3.9

a 平均±S E M

*P < 0 .0 5 v s 相应赋形剂值

b 接着5 周处理

**P < 0 .0 1 v s 相应赋形剂值

c 接着6 周处理

d 每日处理×7 天/ 周×6 周