

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99804418.0

C07D209/12
 C07D209/20 C07D209/22
 C07D401/04 C07D403/06
 C07D409/06 C07D409/14
 C07D417/06 A61K 31/40
 A61K 31/41 A61K 31/415
 A61K 31/44 A61K 31/535
 [11] 公开号 CN 1294580A

[43] 公开日 2001 年 5 月 9 日

[22] 申请日 1999.3.26 [21] 申请号 99804418.0
 [30] 优先权
 [32] 1998.3.26 [33] JP [31] 78203/1998
 [86] 国际申请 PCT/JP99/01547 1999.3.26
 [87] 国际公布 WO99/50245 日 1999.10.7
 [85] 进入国家阶段日期 2000.9.25
 [71] 申请人 盐野义制药株式会社
 地址 日本大阪府大阪市
 [72] 发明人 藤下利夫 吉永智一

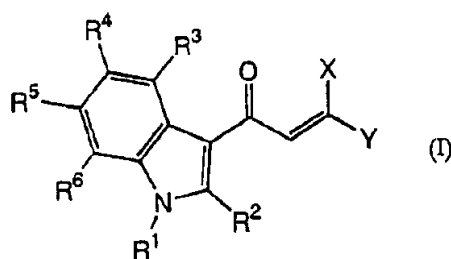
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 代理人 刘元金 周慧敏

权利要求书 3 页 说明书 93 页 附图页数 0 页

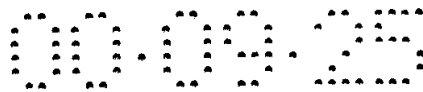
[54] 发明名称 具有抗病毒活性的吲哚衍生物

[57] 摘要

下式所示的化合物具有整合酶抑制活性,是抗 HIV 的有效药物,式中 R¹是氢、低级烷基或任选取代的芳磺酰基等;R²是氢、低级烷基或任选取代的芳烷基等;R³、R⁴、R⁵和 R⁶各自独立地是氢、卤素、三卤代低级烷基等;X 是羟基或任选取代的氨基;Y 是 COOR(R 是氢或酯残基)、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。



ISSN 1008-4274



的定义同上) 时, R^1 和 R^2 不能同时是氢。

4. 按照权利要求 1-3 中任何一项的化合物, 其中 R^1 是氢, 或任选取代的芳磺酰基。

5. 按照权利要求 1-3 中任何一项的化合物, 其中 R^2 是氢、任选取代的芳基, 或任选取代的芳烷基。

6. 按照权利要求 1-3 中任何一项的化合物, 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地是氢或卤素。

7. 按照权利要求 6 的化合物, 其中 R^3 、 R^5 和 R^6 全都是氢。

8. 按照权利要求 1-3 中任何一项的化合物, 其中 X 是羟基。

10. 9. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 Y 是任选取代的杂芳基。

10. 按照权利要求 9 的化合物, 其中所述杂芳基是含至少 1 个氮原子的 5- 或 6- 元环。

11. 按照权利要求 10 的化合物, 其中所述的杂芳基是四唑基、三唑基或咪唑基。

15. 12. 按照权利要求 1-3 中任何一项的化合物, 其中 R^1 是氢或任选取代的芳磺酰基; R^2 是氢、任选取代的芳基, 或任选取代的芳烷基; R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地是氢或卤素; X 是羟基。

20. 13. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是氢或任选取代的芳磺酰基; R^2 是氢、任选取代的芳基, 或任选取代的芳烷基; R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地是氢或卤素; X 是羟基; Y 是任选取代的杂芳基。

14. 按照权利要求 13 的化合物, 其中 R^1 是氢或任选地被卤素取代的苯磺酰基; R^2 是氢、任选地被卤素取代的苯基, 或任选地被卤素取代的苯甲基; R^4 是卤素; R^3 、 R^5 和 R^6 同时全都是氢; X 是羟基; Y 是四唑基。

25. 15. 一种药物组合物, 其中含有作为活性成分的在 3- 位上带有通式: $-C(O)CH=C(X)Y$ (其中 X 和 Y 的定义同上) 所示基团的吲哚衍生物。

16. 一种药物组合物, 其中含有作为活性成分的按照权利要求 1-14 中任何一项的化合物。

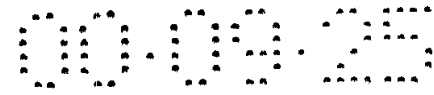
30. 17. 一种用于抑制整合酶的组合物, 该组合物含有按照权利要求 1-14 中任何一项的化合物。

18. 一种抗病毒组合物, 该组合物含有按照权利要求 1-14 中任

何一项的化合物。

19. 一种抗 HIV 组合物，该组合物含有按照权利要求 1-14 中任何一项的化合物。

20. 一种抗 HIV 药用混合物，其中除了包含按照权利要求 17 的
5 整合酶抑制剂外还包含一种逆转酶抑制剂和/或一种蛋白酶抑制剂。



说明书

具有抗病毒活性的吡啶衍生物

技术领域

5 本发明涉及具有抗病毒活性的新化合物，具体地说涉及对病毒整合酶具有抑制活性的吡啶衍生物，和含有这类化合物的药物组合物，尤其抗 HIV 药物。

背景技术

10 在各种病毒中，已知人体免疫缺陷病毒（HIV），即一类逆转录病毒，会引起获得性免疫缺陷综合症（AIDS，即艾滋病）。治疗艾滋病的药物主要选自逆转录酶抑制剂（AZT 和 3TC 等）和蛋白酶抑制剂（因地那维（Indinavir）等），但这些抑制剂都已证明会伴随诸如肾病和产生抗性病毒之类的副反应。因此希望开发出具有其它作用机理的抗 HIV（艾滋病病毒）的药物。

15 在上述情况下，最近人们认为值得注意的是一种有关病毒 DNA 定点插入到动物细胞染色体中的酶，即整合酶，而且对基于所述酶抑制活性的抗 HIV 药物进行了研究（(1) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 61(3), 1013-1020 (1968), Kourilsky P 等人；(2) VIROL. METHODS (荷兰), 17/1-2 (55-61) (1987), F Barin 等人；(3) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:2399 (1993), Fesen. MR (1993)；(4) CDC AIDS Weekly
20 Pagination:P2 (1990), DeNoon, DJ）。最近报导了某些整合酶抑制剂，例如美国专利 5,578,573 中所述的肽衍生物、GB 2306476 A 中所述的四氢化萘衍生物和 WO 97/38999 中所述的吡啶酮（acrydone）衍生物。

25 此外，在文献 Khim. Geterotsikl. Soedin. 1973, (11), 1519 中，叙述了某种类型的吡啶衍生物，但没有谈到这类化合物的治疗活性。

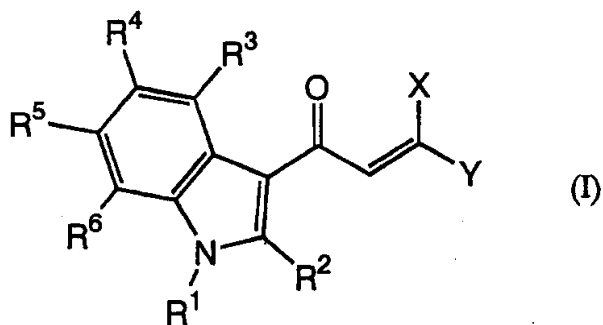
再有，据美国专利 5,475,109 披露，用二氧代丁酸取代的非稠合杂环化合物可用作抗流行性感冒病毒的药物，其作用机理是髓盖依赖
30 （Cap-dependent）核酸内切酶的抑制。

发明的公开

在上述情况下，有必要开发一种新的整合酶。本发明者们经过深

入研究发现，一类新的吡啉衍生物对整合酶具有抑制作用，因而可用作抗病毒药物，尤其抗 HIV 的药物，于是完成了下面所述的本发明。

(1) 下式的化合物：



5

其中：

R^1 是氢、低级烷基、环烷基低级烷基、低级烷磺酰基、低级烷羰基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳磺酰基、任选取代的芳羰基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、任选取代的杂芳磺酰基、低级烷氧羰基、任选取代的氨基磺酰基，或任选取代的氨基甲酰基；

R^2 是氢、低级烷基、低级烷羰基、任选取代的芳基、任选取代的烷芳基、任选取代的芳羰基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳烷基、任选取代的芳磺基、任选取代的芳亚磺酰基、任选取代的芳磺酰基、任选取代的杂环基低级烷基，或任选取代的杂环基磺酰基；

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地是氢、卤素、三卤代低级烷基、羟基、低级烷氧基、硝基、氨基、任选取代的羧基、任选取代的芳烷氧基，或任选取代的芳磺酰氧基；

X 是羟基或任选取代的氨基；

Y 是 COOR (R 是氢或酯残基)、任选取代的芳基，或任选取代的杂芳基；

其条件是其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 各自均为氢； R^4 是氢、甲氧基或氯；X 是羟基；以及 Y 是 COOC₂H₅ 的化合物除外，

(以下称为化合物 (I))，其互变异构体，或其药物上可接受的盐，或水合物。

(2) 按照上述 (1) 的化合物，其中当 Y 是 COOR (R 的定义同上)

时, R^1 和 R^2 不能同时为氢。

(3) 按照上述 (1) 的化合物, 其中当 X 是羟基且 Y 是 COOR (R 的定义同上) 时, R^1 和 R^2 不能同时是氢。

(4) 按照上述 (1) - (3) 中任何一项的化合物, 其中 R^1 是氢, 5 或任选取代的芳磺酰基。

(5) 按照上述 (1) - (3) 中任何一项的化合物, 其中 R^2 是氢、任选取代的芳基, 或任选取代的芳烷基。

(6) 按照上述 (1) - (3) 中任何一项的化合物, 其中 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地是氢或卤素。

10 (7) 按照上述 (6) 的化合物, 其中 R^3 、 R^5 和 R^6 全都是氢。

(8) 按照上述 (1) - (3) 中任何一项的化合物, 其中 X 是羟基。

(9) 按照上述 (1) 的化合物, 其中 Y 是任选取代的杂芳基。

15 (10) 按照上述 (9) 的化合物, 其中所述杂芳基是含至少 1 个氮原子的 5- 或 6- 元环。

(11) 按照上述 (10) 的化合物, 其中所述的杂芳基是四唑基、三唑基或咪唑基。

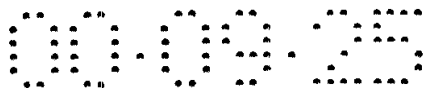
20 (12) 按照上述 (1) - (3) 中任何一项的化合物, 其中 R^1 是氢或任选取代的芳磺酰基; R^2 是氢、任选取代的芳基, 或任选取代的芳烷基; R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地是氢或卤素; X 是羟基。

(13) 按照上述 (1) 的化合物, 其中 R^1 是氢或任选取代的芳磺酰基; R^2 是氢、任选取代的芳基, 或任选取代的芳烷基; R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地是氢或卤素; X 是羟基; Y 是任选取代的杂芳基。

25 (14) 按照上述 (13) 的化合物, 其中 R^1 是氢或任选地被卤素取代的苯磺酰基; R^2 是氢、任选地被卤素取代的苯基, 或任选地被卤素取代的苯甲基; R^4 是卤素; R^3 、 R^5 和 R^6 同时全都是氢; X 是羟基; Y 是四唑基。

30 (15) 一种药物组合物, 其中含有作为活性成分的在 3- 位上带有通式: $-C(O)CH=C(X)Y$ (其中 X 和 Y 的定义同上) 所示基团的咪唑衍生物。

(16) 一种药物组合物, 其中含有作为活性成分的按照上述 (1) - (14) 中任何一项的化合物。



(17) 一种用于抑制整合酶的组合物，该组合物含有按照上述(1) - (14)中任何一项的化合物。

(18) 一种抗病毒组合物，该组合物含有按照上述(1) - (14)中任何一项的化合物。

5 (19) 一种抗 HIV 组合物，该组合物含有按照上述(1) - (14)中任何一项的化合物。

(20) 一种抗 HIV 药用混合物，其中除了包含按照上述(17)的整合酶抑制剂外还包含一种逆转酶抑制剂和/或一种蛋白酶抑制剂。

10 本发明的化合物(I)的特征在于该咪唑环在3-位上带有通式： $-C(O)CH=C(X)Y$ 所示的基团。

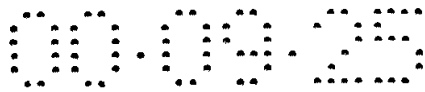
说明书中所用的术语解释如下。除非另有具体说明，否则各术语本身或作为另一个或其它取代基的一个部分，其含义相同。

15 术语“低级烷基”是例如 C1 - C6 直链或支化链的烷基，包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、正己基、异己基等。优选的例子是 C1 - C4 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

20 术语“低级烷氧基”是例如 C1 - C6 直链或支化链烷氧基，包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、正己氧基、异己氧基等。优选的例子是 C1 - C4 烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基等。

25 术语“环烷基低级烷基”是例如被 C3 - C6 环烷基取代的上述低级烷基，包括环丙基甲基、2-环丙基乙基、4-环丙基丁基、环戊基甲基、3-环戊基丙基、环己基甲基、2-环己基乙基等。优选的例子是被环丙基取代的 C1 - C4 烷基，例如环丙基甲基、2-环丙基乙基和4-环丙基丁基。

30 术语“低级烷磺酰基”是例如被上述低级烷基取代的磺酰基基团，包括甲磺酰基、乙磺酰基、正丙磺酰基、异丙磺酰基、正丁磺酰基、异丁磺酰基、仲丁磺酰基、叔丁磺酰基、正戊磺酰基、异戊磺酰基、新戊磺酰基、叔戊磺酰基、正己磺酰基、异己磺酰基等。优选的例子是被 C1 - C4 烷基取代的磺酰基，例如甲磺酰基、乙磺酰基、正



丙磺酰基、异丙磺酰基、正丁磺酰基、异丁磺酰基、仲丁磺酰基和叔丁磺酰基。

术语“低级烷基羰基”是例如被上述低级烷基取代的羰基基团，包括甲羰基、乙羰基、正丙羰基、异丙羰基、正丁羰基、异丁羰基、仲丁羰基、叔丁羰基、正戊羰基、异戊羰基、新戊羰基、叔戊羰基、正己羰基、异己羰基等。优选的例子是被 C1 - C4 烷基取代的羰基，例如甲羰基、乙羰基、正丙羰基、异丙羰基、正丁羰基、异丁羰基、仲丁羰基和叔丁羰基。

术语“低级烷氧羰基”是被上述低级烷氧基取代的羰基基团，包括甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、异丙氧羰基、正丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基、正戊氧羰基、异戊氧羰基、正己氧羰基、异己氧羰基等。优选的例子是被 C1 - C4 烷氧基取代的羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、异丙氧羰基、正丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基。

术语“芳基”是例如苯基、萘基，或多环芳烃基（苯蒽基等）等。优选的例子是苯基和萘基。

术语“芳烷基”是例如被上述芳基取代的上述低级烷基基团，包括苄基、2-苯基乙基、1-萘甲基、2-(2-萘基)乙基等。优选的例子是苄基。

术语“芳烷氧基”是例如被上述芳烷基取代的氧基，包括苄氧基、2-苯基乙氧基、1-苯基甲氧基、2-(2-萘基)乙氧基等。

术语“芳羰基”是例如被上述芳基取代的羰基基团，包括苯甲酰基、萘基羰基等。

术语“芳磺基”是例如被上述芳基取代的磺基，包括苯磺基、萘磺基等。

术语“芳亚磺酰基”是例如被上述芳基取代的亚磺酰基基团，包括苯亚磺酰基、萘亚磺酰基等。

术语“芳磺酰基”是例如被上述芳基取代的磺酰基基团，包括苯磺酰基、萘磺酰基等。

术语“芳磺酰氧基”是例如被上述芳基取代的磺酰氧基基团，包括苯磺酰氧基、萘磺酰氧基等。

术语“杂芳基”是例如含 1 - 4 个选自 N、O 和硫的相同或不同杂

“三卤代低级烷基”包括三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、三氟乙基等。

5 R^1 中的“任选取代的氨磺酰”和“任选取代的氨基甲酰基”的取代基包括任选取代的苯基和低级烷基（例如甲基、乙基、异丙基、叔丁基）。

X 中的“任选取代的氨基”的取代基包括低级烷基（例如甲基、乙基）、低级烷氧烷基（例如乙氧甲基、乙氧乙基）、芳烷基（例如苄基）等。

10 Y 中 R 的酯残基或 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的“任选酯化的羧基”的酯残基包括低级烷基（例如甲氧基、乙基、叔丁基）、芳烷基（例如苄基、二苯基甲基）等。

化合物 (I) 各取代基的优选例子如下。

15 R^1 的优选例子包括氢、甲基、正丁基、环丙甲基、二甲基氨磺酰基、二甲基氨基甲酰基、异丙磺酰基、吗啉代磺酰基、叔丁氧羰基、任选取代的苯基氨基甲酰基（取代基：例如卤素、任选取代的苯磺酰基（取代基：例如三氟甲基、甲基、异丙基、苄基、卤素、甲氧基、羧基、甲氧羰基）、任选取代的苄基（取代基：叠氮基、卤素、苯基、羧基、甲氧羰基、硝基、氨基）、2-苯基乙基、1-萘甲基、吡啶基甲基、任选取代的噻吩基（取代基：例如羧基、甲氧羰基）等。更优

20 选的例子包括氢或任选取代的苯磺酰基。

R^2 的优选例子包括氢、正丁基、任选取代的苯基（取代基：例如卤素、甲氧基、二甲氨基）、任选取代的苄基，或苯丙基（取代基：例如卤素、甲氧基、羧基、甲氧羰基）、任选取代的苯亚磺酰基（取代基：例如卤素）、任选取代的苯磺酰基（取代基：例如卤素、甲氧基）、吗啉代甲基等。更优选的例子包括氢或任选取代的苯基和任选取代的苄基。

25

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的优选方案是全都是氢或 R^4 是卤素（尤其氯），而其余是氢。

X 的优选例子是羟基。

30 Y 的优选例子包括 $COOR$ (R 是氢或酯残基)，或任选取代的杂芳基。从抗病毒活性来考虑， R 的优选例子是氢。此外，其中 R 是酯残基的化合物可用作合成中间体。 Y 中杂芳基的优选例子是环中含至少

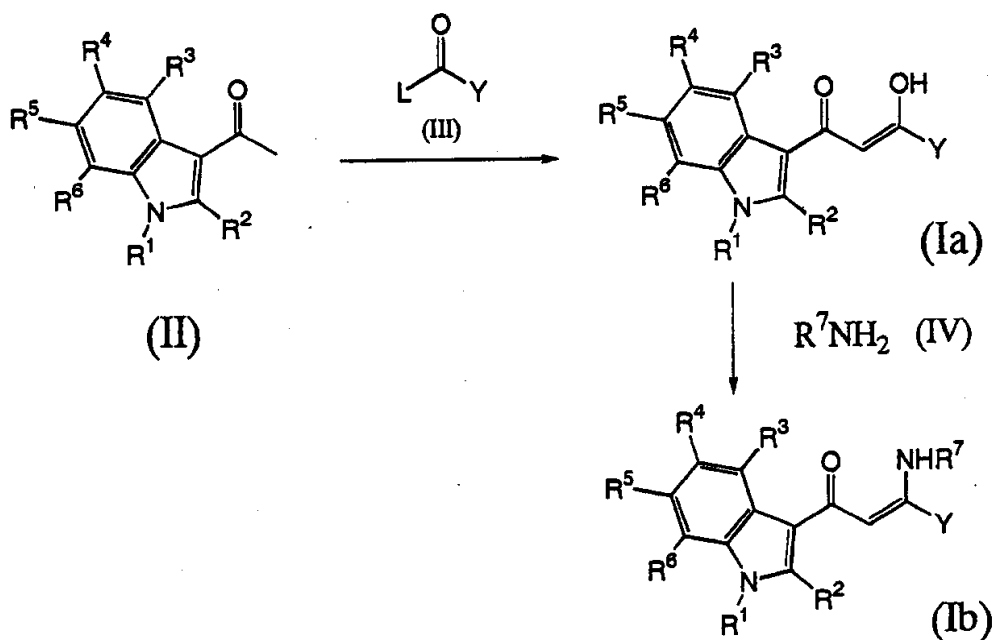
围。

下面说明化合物 (I) 制备方法。

化合物 (I) 是新的吲哚衍生物, 另一方面, 含有吲哚结构作为基本骨架的化合物已有报导 (杂环化合物, 吲哚部分 1-3, (Wiley Interscience), The Chemistry of Indoles (吲哚化学) (Academic Press), 等)。因此, 本领域的技术人员能够容易地制备化合物 (I), 例如通过将这些已知的化合物作为起始原料应用于许多已知的有机反应中。制备化合物 (I) 的有代表性的通用方法如下所示。

(1) 形成 3-侧链 (基本合成路线)

10



(A) X = OH 的情况

例如, 使按照文献 (Tetrahedron 48, 10645 (1992) 等所述方法制得的各种 3-乙酰基吲哚衍生物 (II) 与上面的化合物 (III) (其中 L 是离去基团, 例如卤素或 OR⁸ (R⁸ 是低级烷基等) 等), 优选在碱的存在下进行反应, 生成化合物 (Ia)。

反应溶剂的例子包括四氢呋喃 (THF)、二噁烷等。碱的例子包括乙醇钠、叔丁醇钾、双 (三甲基甲硅烷基) 氨基化锂 (LHMDS) 等。反应温度为约 -100 - 100℃, 优选 -70 - 60℃。

化合物 (III) 的例子包括草酸二甲酯、(草酸二乙酯)、甲基草酰氯、(乙基草酰氯)、2-三苯甲基-2H-四唑-5-羧酸乙酯、

20

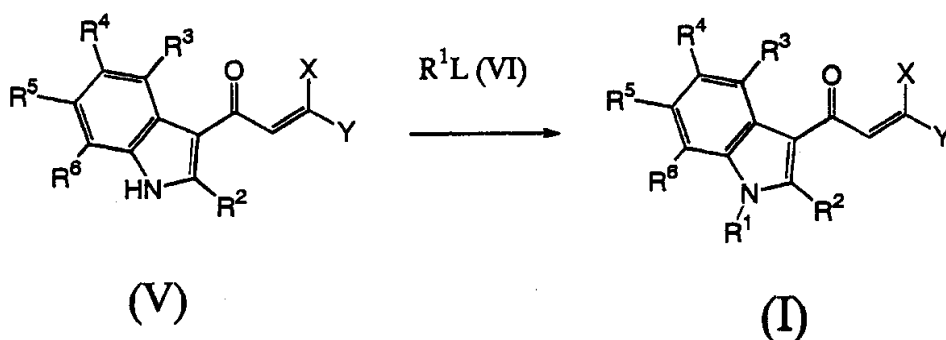
1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯、1-三苯甲基咪唑-2-羧酸乙酯、邻苯二甲酸酐、邻甲氧基苯甲酰氯等。

(B) $X = \text{NHR}^7$ 的情况

5 使上述化合物 (Ia) 与上述化合物 (IV) (R^7 是氢或氨基上的取代基) 或其酸加成盐反应生成化合物 (Ib)。

反应溶剂的例子包括甲醇、乙醇等。反应温度为约 $-10 - 100^\circ\text{C}$ ，优选为室温 $- 100^\circ\text{C}$ 。

(2) 在 1-位引进取代基 (R^1):



10

例如，使按照 (1) 中所述方法制得的上述化合物 (V) 与化合物 (VI) (其中 L 是离去基团)，或可以作为 R^1 引入的异氰酸酯衍生物等反应，得到化合物 (I)，如有必要可在碱存在下进行。

碱的例子包括 NaH、 K_2CO_3 等。溶剂的实例包括 THF、二噁烷等。

15

化合物 (VI) 的例子包括各种磺酰氯 (例如 (取代的) 苯磺酰氯、2-巯基苯磺酰氯、(取代的) 氨基磺酰氯、烷基磺酰氯等)、卤代烷基 (例如甲基碘、丁基溴、环丙基溴等)、卤代芳烷基 (例如 (取代的) 苄基、甲基吡啶基、萘基、二苯甲基等)、氨基甲酰氯 (例如二甲基氨基甲酰氯等)、卤代酰基 (例如对氯苯甲酰氯等) 等。

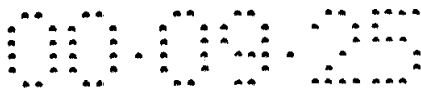
20

异氰酸酯衍生物的例子包括 (取代的) 异氰酸芳酯 (例如异氰酸苯酯等) 等。

反应温度为约 $-100 - 100^\circ\text{C}$ ，优选 $-20 - 60^\circ\text{C}$ 。此外，该反应适用于 $X = \text{OH}$ 的情况。

25

在进行 (1) 或 (2) 所述的反应之前，如有必要的话，官能基团可按本领域技术人员熟知的方法进行保护，然后，如有必要的话，可以进行酯解或脱保护反应。



下面说明本发明化合物的用途。

5 化合物(I)作为药物组合物如抗病毒药物是有效的。化合物(I)对病毒整合酶具有显著的抑制活性。因此,化合物(I)可用于预防或治疗由至少会产生在受感染的动物细胞中生长的整合酶的病毒所

引起的各种疾病。例如,该化合物作为对逆转录病毒(例如,HIV-1等)的整合酶抑制剂及以作为抗HIV药物是有效的。

此外,化合物(I)可以和具有不同作用机理的抗HIV药物如逆转录酶和/或蛋白酶抑制剂一起用于组合疗法。

10 本发明化合物可以通过经口或非经肠方式给药。对于口服给药而言,本发明化合物可以以任何形式的常用制剂使用,例如固体制剂如片剂、粉剂、粒剂、胶囊;含水制剂;含油悬浮液;溶液如浆或酞剂。对于非经肠给药而言,本发明的化合物可以以含水或含油悬浮注射液形式,或鼻滴剂形式使用。在制备这些制剂时可以任选地使用传统的

15 赋形剂、粘合剂、润滑剂、含水溶剂、含油溶剂、乳化剂、防腐剂、稳定剂等。

虽然本发明化合物的合适剂量可根据给药途径、患者的年龄、体重和病情,以及疾病的种类而改变,但是,在口服药给药的情况下,成年人日剂量可为约0.05~3000mg,优选为约0.1~1000mg。日剂量可分为几次给药。在非经肠给药的情况下,日剂量可为约0.01~

20 1000mg,优选约0.05~500mg。

此外,在吡啶的3-位上带有通式:

$C(O)CH=C(X)Y$, 式中X和Y的定义同上,所示基团的所有类型吡啶衍生物都可用作诸如抗病毒药物之类的药物组合物,以及化合物(I)。在所述的吡啶衍生物中,可以在3-位以外的任何位置引入

25 各种各样的取代基,只要这些取代基对药理作用没有负面影响就可以。上述吡啶衍生物可以按照化合物(I)的制备方法进行制备。

化合物(I)可用作药物中间体、制备的起始原料等。例如,其中Y中定义的R是酯残基的化合物(I)可很容易地通过脱保护转化成其中R是氢的化合物。

30 实施本发明的最佳方式

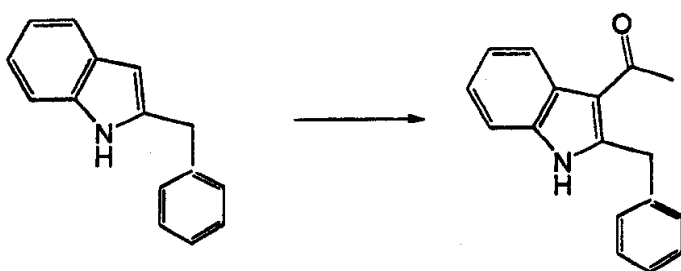
下面展示本发明的实施例。各反应通常在氮气氛围下进行,所用反应溶剂经分子筛等干燥。萃取物用硫酸钠或硫酸镁等干燥。

缩写符号如下:

Me = 甲基; Et = 乙基; iPr = 异丙基; Ph = 苯基; Bn = 苄基; Ac = 乙酰基; Boc = 叔丁氧羰基; MeOH = 甲醇; EtOH = 乙醇; MEK = 甲乙酮; EtOAc = 乙酸乙酯; CHCl₃ = 氯仿; MeCN = 乙腈; DMF = N,N-二甲基甲酰胺; DMA = N,N-二甲基乙酰胺; Et₂O = 乙醚; i-Pr₂O = 异丙醚; LHMDS = 双(三甲基甲硅烷基氨基化锂); Hex = 正己烷; THF = 四氢呋喃; DMSO = 二甲基亚砷; aq. 二噁烷 = 含水二噁烷; Tet = 2-H-四唑-5-基; Tri = 1H-[1,2,4]-三唑-3-基; Imi = 2-咪唑基。此外, 作为表示取代基的 1 个例子, Ph(2,5-Cl) 代表在 2- 和 5- 位被氯取代的苯基。

参考例 1

3-乙酰基-2-苄基吲哚

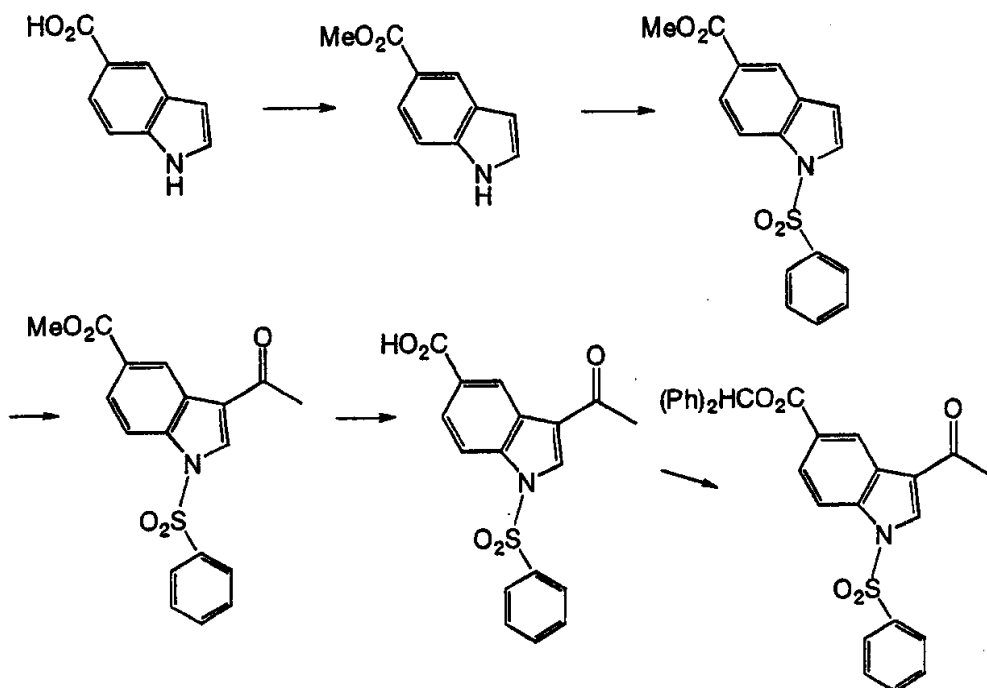


在冰冷却下往 29.5 g (39 mmol) 二甲基乙酰胺的溶液中滴加 7.00 g (76.9 mmol) 磷酸氯。在室温下搅拌 30 分钟后往该混合物中加入 8.00 g (38.6 mmol) 2-苄基吲哚 (按照文献 (Khim. Geterotsikl. Soedin. 1994, P133) 制备)。在 100℃ 搅拌 2 小时后将混合物倒入冰水中, 用 2N NaOH 中和, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤、干燥并浓缩。所得结晶用正己烷洗涤后得到 5.1 g 标题化合物。产率 52%。

NMR(CDCl₃) δ: 2.72(3H, s), 4.60(2H, s), 7.10-7.48(8H, m), 7.94-8.20(1H, m), 8.20(1H, brs).

参考例 2

3-乙酰基-1-苯磺酰基-吲哚-5-羧酸二苯基甲酯



(1) 往 4.8 g (29.8 mmol) 吲哚-5-羧酸的乙醚 (200 ml) 溶液中滴加酰合重氮甲烷直至黄色的重氮甲烷不再消失为止。将混合物浓缩，所得残留物进行硅胶柱色谱精制 (洗脱液: 乙酸乙酯)，得到 4.5 g 吲哚-5-羧酸甲酯。产率 86%。

NMR(CDCl₃) δ : 3.93(3H, s), 6.65(1H, m), 7.27(1H, m), 7.40(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(1H, d, J=8.4Hz, 1.2Hz), 8.40(1H, brm), 8.42(1H, m).

(2) 往 5.3 g (30 mmol) 上述化合物的 THF (150 ml) 溶液中加入 6.05 g (150 mmol) 粉状 NaOH 和 0.51 g 溴化四丁铵。在冰冷却下往上述悬浮液中加入 6.41 g (36 mmol) 苯磺酰氯的 THF (10 ml) 溶液。在同一温度下搅拌 30 分钟后滤出所生成的无机盐，在减压下将 THF 溶液浓缩。所得结晶用乙酸乙酯洗涤，得到 7.24 g 1-苯磺酰基吲哚-5-羧酸甲酯。此外，洗涤用的乙酸乙酯溶液先用氨水洗涤，然后用水洗涤，再进行干燥。将该溶液浓缩，残留物用乙醚结晶，然后用乙醚洗涤，得到 2.0 g 上述化合物。产率: 97%。

NMR(CDCl₃) δ : 3.92(3H, s), 6.73(1H, d, J=3.8Hz), 7.45-8.03(8H, m), 8.26(1H, m).

(3) 往 10.7 g (80 mmol) 三氯化铝在二氯乙烷 (80 ml) 中的悬浮液中滴加 4.83 g (40 mmol) 乙酸酐。搅拌 15 分钟后往该混合物中滴加 6.31 g (20 mmol) 上述的 1-苯磺酰基吲哚-5-羧酸甲酯在二氯乙烷 (60 ml) 中的溶液。在室温下搅拌 2 小时后往该混合物
 5 中加入 5.33 g (40 mmol) 三氯化铝和 2.04 g (20 mmol) 乙酸酐。搅拌 30 分钟后将混合物倒入冰水中，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤 2 次，用碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥，然后浓缩。所得结晶用异丙醚洗涤后得到 6.82 g 3-乙酰基-1-苯磺酰基吲哚-5-羧酸甲酯。产率：96%。

10

NMR(CDCl₃) δ : 2.60(3H, s), 3.93(3H, s), 7.48-7.68(3H, m), 7.94-8.00(2H, m), 8.09(1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 8.26(1H, s), 9.00(1H, d, J=1.6Hz).

(4) 在 -35 - -40℃ 往 0.18 g (0.5 mmol) 上述化合物的二氯甲烷 (2 ml) 溶液中加入 1.5 ml 三溴化硼 (在二氯甲烷中的 1M 溶液)。温热至室温后将混合物回流 15 分钟。混合物用水稀释后用乙酸乙酯
 15 萃取。萃取物用水洗涤、干燥并浓缩。所得结晶用乙醚洗涤后得到 0.1 g 3-乙酰基-1-苯磺酰基-吲哚-5-羧酸。产率：60%。

NMR(d₆-DMSO) δ : 2.62(3H, s), 7.62-8.23(7H, m), 8.81(1H, m), 8.93(1H, s).

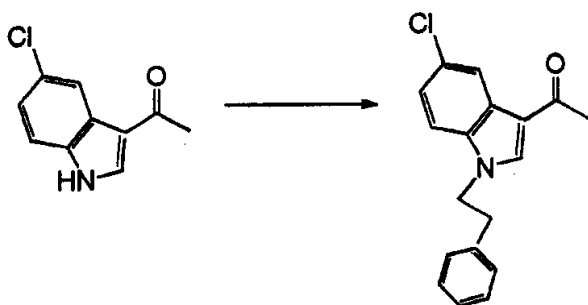
(5) 往 750 mg (2.2 mmol) 上述化合物的 THF (25 ml) 溶液中加入 510 mg (2.64 mmol) 二苯基重氮甲烷。在 60℃ 搅拌 16 小时后
 20 将混合物进行真空浓缩。所得残留物进行硅胶柱色谱精制 (洗脱液: 1/4 乙酸乙酯/甲苯)，得到 530 mg 油状标题化合物。产率：48%。

NMR(CDCl₃) δ : 2.60(3H, s), 7.14-7.66(14H, m), 7.93-8.01(3H, m), 8.16(1H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 8.26(1H, s), 9.13(1H, d, J=1.4 Hz).

25

参考例 3

3-乙酰基-5-氯-1-苯乙基吲哚



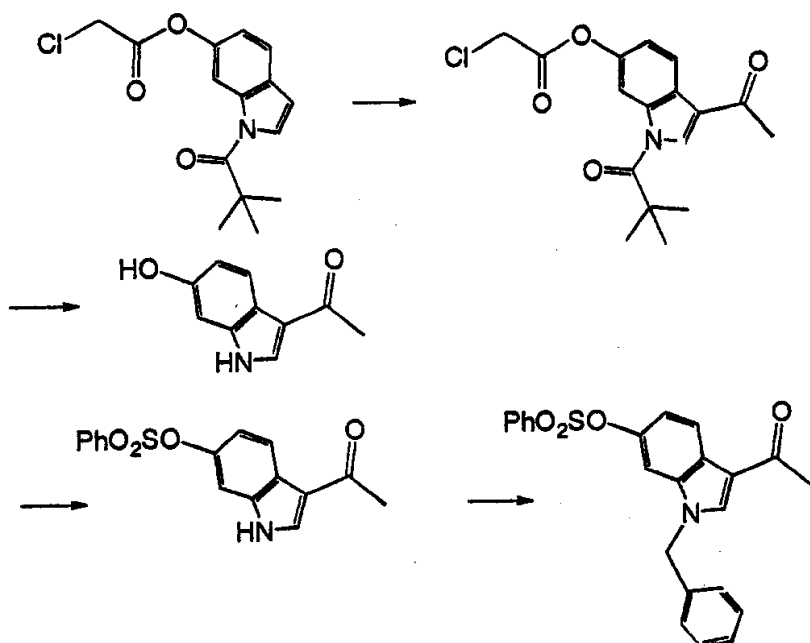
(1) 在冰冷却下往 0.58 g (3 mmol) 3-乙酰基-5-氯吲哚、1.42 g (5.4 mmol) 三苯膦和 0.66 g (5.4 mmol) 苯乙醇在 THF (12 ml) 中的混合物中加入 1.09 g (5.4 mmol) 偶氮二羧酸二异丙酯。在室温下搅拌 3 小时后将混合物进行真空浓缩。所得残留物进行硅胶柱色谱精制 (洗脱液: 1/4 乙酸乙酯/甲苯), 得到 0.58 g 油状标题化合物。产率: 65%。

NMR(CDCl₃) δ : 2.38(1H, s), 3.12(2H, t, J=7.2Hz), 4.36(2H, t, J=7.2Hz), 6.97-7.01(2H, m), 7.20-7.30(5H, m), 7.38(1H, s), 8.38(1H, d, J=1.8Hz).

10

参考例 4

3-乙酰基-6-苯磺酰氧基-1-苄基吲哚



(1) 往 9.5 g (72 mmol) 三氯化铝在二氯乙烷 (47.5 ml) 中的悬浮液中滴加 3.64 g (36 mmol) 乙酸酐。在室温下搅拌 15 分钟后往上述混合物中滴加 3.3 g (11 mmol) 6-氯乙酰氧基-1-新戊酰基吡啶 (按照文献 (SYNTHESIS, P1018, 1994) 制备) 的二氯乙烷 (33 ml) 溶液。在室温下搅拌 1 小时后将混合物倒入冰水中。所得混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤 2 次, 用碳酸氢钠水溶液洗涤, 然后干燥。溶液浓缩后所得残留物进行硅胶柱色谱精制 (洗脱液: 乙酸乙酯), 得到 1.23 g 油状 3-乙酰基-6-氯乙酰氧基-1-新戊酰基吡啶。产率: 36%。

10

NMR(CDCl₃) δ : 1.56(9H, s), 2.59(3H, s), 4.33(2H, s), 7.17(1H, dd, J=8.8Hz, 2.1Hz), 8.28(1H, d, J=2.1Hz), 8.34(1H, s), 8.35(1H, d, J=8.8Hz).

(2) 往 0.278 g (1 mmol) 上述化合物的 THF (5 ml) 溶液中加入 2.5 ml 1N 氢氧化锂。在室温下搅拌 30 分钟后往该反应混合物中加入 2.6 ml 1N 盐酸。将该溶液进行真空浓缩, 所得结晶溶于乙酸乙酯中。该乙酸乙酯依次用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 然后干燥。该溶液经浓缩后得到 0.145 g 结晶状 3-乙酰基-6-羟基吡啶。产率: 83%。m. p.: 135 - 140°C。

15

NMR(d₆-DMSO) δ : 2.39(3H, s), 6.66(1H, dd, J=8.6Hz, 2.2Hz), 6.79(1H, d, J=2.2Hz), 7.91(1H, d, J=8.6Hz), 8.08(1H, d, J=2.4Hz), 11.6(1H, s).

20

(3) 按类似于参考例 2 (2) 所述的方法, 使上述化合物与苯磺酰氯反应, 得到 3-乙酰基-6-苯磺酰氧基吡啶。

NMR(CDCl₃) δ : 2.52(3H, s), 6.67(1H, dd, J=8.6Hz, 1.8Hz), 7.30(1H, d, J=1.8Hz), 7.47-7.83(5H, m), 7.87(1H, d, J=3.0Hz), 8.21(1H, d, J=8.6Hz), 9.0(1H, brm).

(4) 往 0.63 g (2 mmol) 上述化合物的乙腈 (8 ml) 溶液中加入 0.41 g (2.4 mmol) 苄基溴和 0.55 g (4 mmol) 碳酸钾。在回流下搅拌 30 分钟后将混合物倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。萃取物用

25

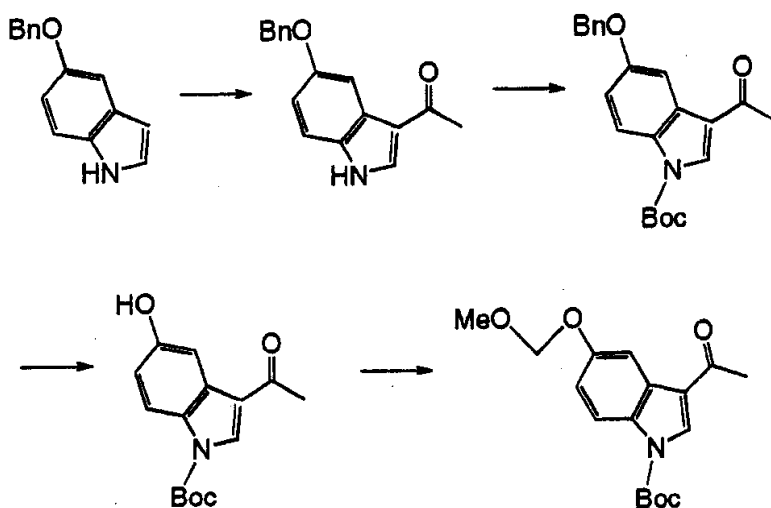
水洗滌，然后干燥。将溶液浓缩，所得残留物进行硅胶柱色谱精制（洗脱液：1/2 乙酸乙酯/甲苯），得到 0.72 g 油状标题化合物。产率：89%。

NMR(CDCl₃) δ : 2.48(3H, s), 5.27(2H, s), 6.73(1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.08-7.78(12H, m), 8.23(1H, d, J=8.6Hz).

5

参考例 5

3-乙酰基-1-叔丁氧羰基-5-甲氧基甲氧基吲哚



10 (1) 按类似于参考例 1 所述的方法，使 5-苄氧基吲哚与 DMA/POCl₃ 反应，得到 3-乙酰基-5-苄氧基吲哚。

NMR(CDCl₃) δ : 2.53(3H, s), 5.14(2H, s), 7.01(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.26-7.52(6H, m), 7.80(1H, d, J=3.2Hz), 8.01(1H, d, J=2.4Hz), 8.65(1H, brm).

(2) 在室温下往 2.0 g (7.54 mmol) 的上述化合物和 0.05 g (0.4 mmol) 4-二甲基氨基吡啶在 THF (20 ml) 中的溶液中滴加 1.97 g (9.05 mmol) 二碳酸二叔丁酯的 THF (5 ml) 溶液。搅拌 30 分钟后将反应混合物进行真空浓缩。所得结晶用异丙醚洗涤，得到 2.58 g 3-乙酰基-5-苄氧基-1-叔丁氧羰基吲哚。产率：94%。m. p.: 114-116°C。

NMR(CDCl₃) δ : 1.70(9H, s), 2.55(3H, s), 5.15(2H, s), 7.06(1H, dd, J=9.2Hz, 2.6Hz), 7.30-7.51(5H, m), 7.98(1H, d, J=9.2Hz), 7.99(1H, d, J=2.6Hz), 8.19(1H, s).

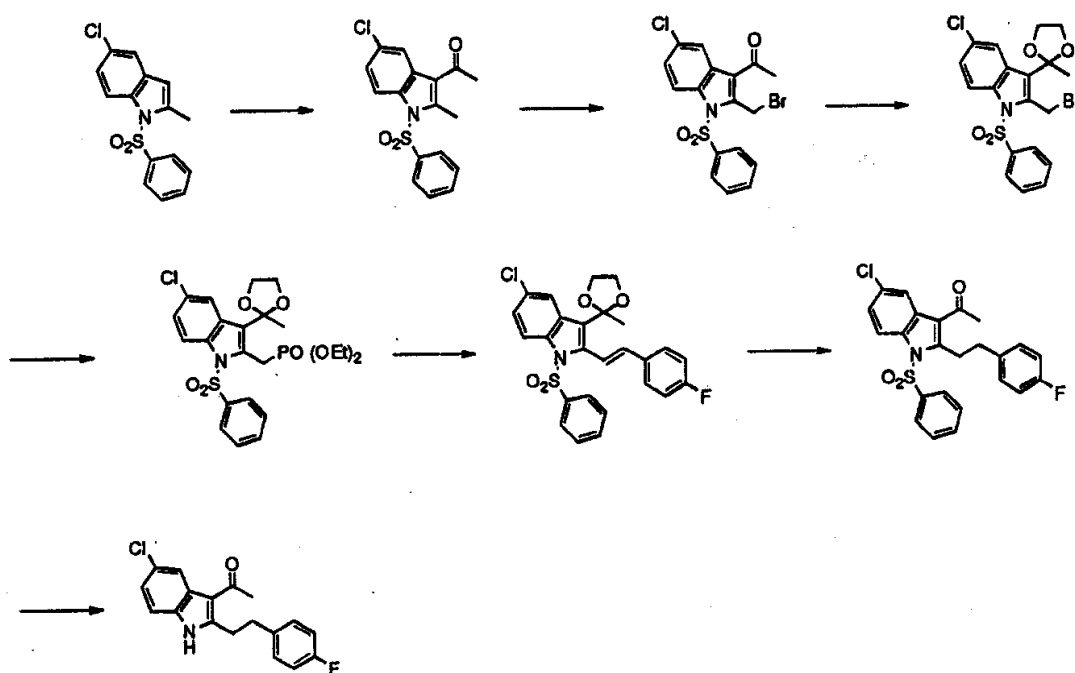
(3) 往 2.58 g (7.06 mmol) 上述化合物的乙酸乙酯 (51 ml) 溶液中加入 0.13 g 氧化钨。在室温常压下往该混合物中引入氢气。

5 在 20 分钟期间吸收了 196 ml 氢气。滤出催化剂后将滤液浓缩。所得结晶用异丙醚洗涤, 得到 1.7 g 3-乙酰基-1-叔丁氧羰基-5-羧基吲哚。收率: 88%。

(4) 在室温下往 1.8 g (6.54 mmol) 上述化合物的二氯甲烷溶液中依次加入 2 ml 50% NaOH 水溶液、0.28 g (10% mole) 溴化四正己铵和 8 ml 甲氧基甲基氯 (在二氯甲烷中的 1M 溶液), 然后将混合物搅拌。在确认起始原料消失后, 往反应混合物中加入冰水。二氯甲烷层依次用水和饱和食盐水洗涤, 然后干燥。溶液浓缩后所得结晶用冷却的正己烷洗涤, 得到 1.98 g 标题化合物。产率: 95%。

参考例 6

15 3-乙酰基-5-氯-2-(4-氟苯基)-吲哚



(1) 按类似于参考例 2 (3) 所述方法, 使按照文献 (有机化学杂志, 47 757 (1982)) 制备的 1-苯磺酰基-5-氯-2-甲基吲哚

与 $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AlCl}_3$ 反应, 得到 3-乙酰基-1-苯磺酰基-5-氯-2-甲基吡啶。产率: 86%。

NMR(CDCl_3) δ : 2.61(3H, s), 2.89(3H, s), 7.32(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.46-7.65(3H, m), 7.79-7.83(2H, m), 7.91(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.23(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

5 (2) 往 1.40 g (4 mmol) 上述化合物的四氯化碳 (50 ml) 溶液中加入 0.71 g N-溴琥珀酰亚胺和 10 mg 过氧化苯甲酰, 然后在回流下将混合物搅拌 3.5 小时。将反应混合物冷却, 然后滤出沉淀出的结晶。将滤液浓缩, 令其静置。所得结晶用少量乙酸乙酯洗涤, 得到 1.51 g 3-乙酰基-1-苯磺酰基-2-溴甲基-5-氯吡啶。产率: 10 88%。m. p.: 155°C。

NMR(CDCl_3) δ : 2.73(3H, s), 5.40(2H, s), 7.37(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.47-7.66(3H, m), 7.93(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.95-7.99(2H, m), 8.11(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

(3) 往 1.42 g (3.35 mmol) 上述化合物的苯 (50 ml) 溶液中加入 1.04 g 乙二醇和 0.06 g 对甲苯磺酸吡啶鎓, 混合物共沸回流 15 小时。冷却后将反应混合物倒入碳酸氢钠水溶液中, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取物用水洗涤, 干燥, 然后浓缩。残留物用乙醚洗涤, 得到 1.45 g 1-苯磺酰基-2-溴甲基-5-氯-3-(2-甲基[1,3]二氧戊环-2-基)-吡啶。产率: 92%。m. p.: 145-146°C。

NMR(CDCl_3) δ : 1.73(3H, s), 3.78(2H, brs), 4.06(2H, brs), 5.35(2H, brs), 7.27-7.60(4H, m), 7.85-7.89(2H, m), 7.94(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 8.02(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

20

(4) 0.85 g (1.8 mmol) 上述化合物和 0.36 g (2.2 mmol) 亚磷酸三乙酯的混合物在 145-150°C 搅拌 1.5 小时。冷却后, 反应混合物用乙醚/正己烷 (1:1, v/v) 稀释, 得到 0.91 g 结晶状 [1-苯磺酰基-5-氯-3-(2-甲基[1,3]二氧戊环-2-基)-吡啶-2-基 25 甲基]-磷酸二乙酯。产率: 96%。m. p.: 126-127°C。

NMR(CDCl₃) δ : 1.31(6H, t, J=7.2Hz), 1.79(3H, s), 3.93-4.25(10H, m), 7.20-7.58(6H, m),
7.76(1H, d, J=2.1Hz), 7.98(1H, d, J=9.0Hz).

(5) 在冰冷却下往 1.43 g (2.71 mmol) 上述化合物和 0.40 g
(3.25 mmol) 4-氟苯甲醛在 THF (27 ml) 中的混合物中加入 0.22 g
5 (5.5 mmol) 氯化钠 (在矿物油中的 60% 悬浮液)。在室温下搅拌
18 小时后往上述混合物中加入 2 ml DMF 和 0.11 g 4-氟苯甲醛。搅
拌 3 小时后反应混合物用氯化铵水溶液进行处理, 然后用乙酸乙酯萃
取。萃取物依次用水和饱和食盐水洗涤, 干燥, 然后浓缩。残留物从
10 乙酸乙酯/正己烷 (1/4, v/v) 中结晶, 得到 1.02 g 1-苯磺酰基-
5-氯-2-[2-(4-氟苯基)-乙烯基]-3-(2-甲基[1,3]二氧
戊环-2-基)-吡啶。产率: 76%。m. p.: 149-151°C。

NMR(CDCl₃) δ : 1.63(3H, s), 3.45-3.50(2H, m), 3.91-3.96(2H, m), 6.87(1H, d, J=16.5Hz),
7.10(2H, t, J=9.0Hz), 7.26-7.36(4H, m), 7.46-7.55(5H, m), 7.82(1H, d, J=2.4Hz), 8.18(1H, d,
J=9.0Hz).

(6) 往 0.82 g (1.64 mmol) 上述化合物在乙酸乙酯 (10 ml)
15 和乙醇 (20 ml) 中的溶液中加入 82 mg 10% Pd/C, 所得混合物在
室温常压下进行加氢 18 小时。将溶液过滤并浓缩。残留物从乙醇中
结晶, 得到 0.41 g 1-苯磺酰基-5-氯-2-[2-(4-氟苯乙基)]
-3-(2-甲基[1,3]二氧戊环-2-基)-吡啶。产率: 51%,
m. p. 175-177°C。然后往 0.244 g 上述化合物的二噁烷 (6 ml) 溶液
20 中加入 2 ml 1N 盐酸。在 80-85°C 回流 30 分钟后, 在减压下将该溶
液浓缩。残留物用乙酸乙酯萃取, 经干燥后定量地得到 3-乙酰基-
1-苯磺酰基-5-氯-2-[2-(4-氟苯乙基)]-吡啶。

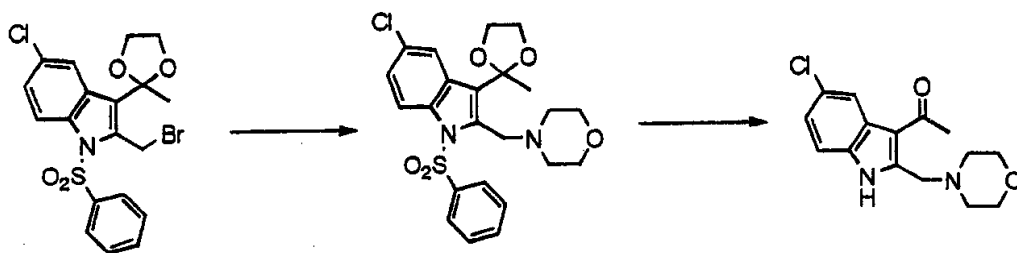
(7) 往 0.24 g 上述化合物的二噁烷 (5 ml) 溶液中加入 1.2 ml
1N 氢氧化锂。加热回流 1 小时后反应混合物用乙酸乙酯萃取。萃取
25 物用水洗涤。然后干燥。将溶液浓缩, 残留物用乙醚洗涤, 得到 0.135
g 标题化合物。产率: 88%, m. p.: 170-172°C。

NMR(CDCl₃) δ : 2.68(3H, s), 3.02(2H, t, J=7.8Hz), 3.39(2H, t, J=7.8Hz), 6.95(2H, t, J=8.4Hz), 7.09-7.22(4H, m), 7.93(1H, d, J=1.8Hz), 8.25(1H, brs).

参考例 7

3-乙酰基-5-氯-2-(吗啉-4-基)甲基吡唑

5



10

(1) 往 0.236 g (0.5 mmol) 参考例 6 (3) 制备的 1-苯磺酰基-2-溴甲基-5-氯-3-(2-甲基[1,3]二氧戊环-2-基)-吡唑的 THF (4 ml) 溶液中加入 0.11 g (1.25 mmol) 吗啉, 混合物在室温下搅拌 2 小时。将溶液浓缩, 残留物溶于乙醚中, 用水洗涤, 干燥, 然后浓缩。过滤收集所得结晶, 用少量乙醚洗涤后得到 0.214 g 1-苯磺酰基-5-氯-3-(2-甲基[1,3]二氧戊环-2-基)-2-(吗啉-4-基)甲基吡唑。产率: 90%, m. p.: 195-198°C。

NMR(CDCl₃) δ : 1.74(3H, s), 2.35-2.40(4H, m), 3.17-3.25(4H, m), 3.70-3.78(2H, m), 4.01-4.07(2H, m), 4.11(2H, s), 7.24-7.60(4H, m), 7.85-7.90(2H, m), 7.96(1H, d, J=2.1Hz), 8.06(1H, d, J=9.0Hz).

15

20

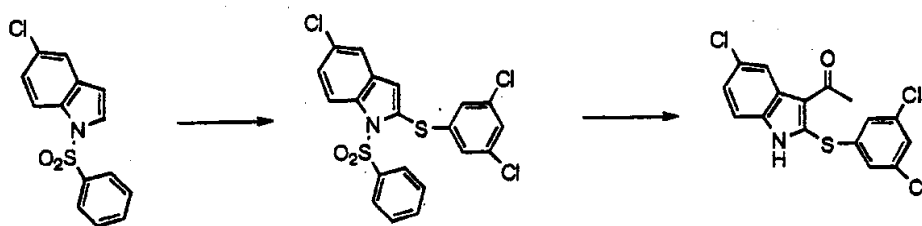
(2) 往 0.186 g (3 mmol) 乙硫醇的 DMF (2 ml) 溶液中加入 0.12 g (3 mmol) 氯化钠 (在矿物油中的 60% 悬浮液)。往该溶液中加入 0.475 g (1 mmol) 上述化合物, 然后将混合物在 80°C 加热 30 分钟。在减压下蒸出 DMF, 将残留物溶解在乙酸乙酯中, 然后用水洗涤并干燥。将溶剂浓缩, 残留物从二异丙醚中结晶, 得到 0.296 g 结晶。该化合物在二噁烷 (8 ml) 和 1N 盐酸 (3 ml) 中的混合物在室温下搅拌 30 分钟。经通常的后处理后得到 0.23 g 上述化合物。产率: 81%, m. p.: 120-121°C。

NMR(CDCl₃) δ : 2.60-2.64(4H, m), 2.65(3H, s), 3.77-3.82(4H, m), 4.12(2H, s), 7.21(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.34(1H, d, J=8.7Hz), 7.93(1H, d, J=2.1Hz), 9.50(1H, brs).

参考例 8

3-乙酰基-5-氯-2-(3,5-二氯苯硫基)-吲哚

5



(1) 按照参考例 6(1) 中所述文献的方法, 使 1-苯磺酰基-5-氯吲哚与 3,5-二氯苯基二硫化物反应, 得到 1-苯磺酰基-5-氯-2-(3,5-二氯苯硫基)-吲哚。产率: 71%, m. p.: 121-122
10 °C。

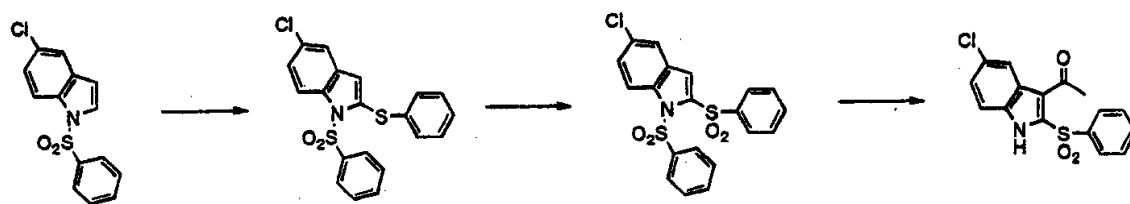
NMR(CDCl₃) δ : 6.68(1H, s), 6.97(2H, d, J=1.2Hz), 7.19(1H, t, J=1.2Hz), 7.35-7.57(4H, m), 7.85-7.88(2H, m), 8.26(2H, d, J=9.0Hz).

(2) 按照类似于参考例 2(3) 所述方法, 使上述化合物与 Ac₂O/AlCl₃ 反应, 然后用氢氧化锂进行脱保护, 得到标题化合物。产
15 率: 27%, m. p.: 180-185 °C。

NMR(CDCl₃) δ : 2.69(3H, s), 7.20-7.22(2H, m), 7.41(1H, d, J=1.8Hz), 7.45(1H, t, J=1.8Hz), 8.01(1H, brs), 8.10(1H, brs).

参考例 9

3-乙酰基-5-氯-2-苯磺酰基吲哚



(1) 按类似于参考例 8(1) 所述方法得到 1-苯磺酰基-5-氯-2-苯硫基-吲哚。产率: 92%。

5

NMR(CDCl₃) δ : 6.14(1H, s), 7.22-7.60(10H, m), 7.93-7.98(2H, m), 8.15(1H, d, J=8.8Hz).

(2) 在冰冷却下往 3.65 g (9.12 mmol) 上述化合物的二氯甲烷 (50 ml) 溶液中加入 5.19 g (27.4 mmol) 间氯过苯甲酸。在室温下搅拌 18 小时后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释, 然后依次用碳酸氢钠水溶液和水洗涤。将溶剂干燥并浓缩。所得结晶用二异丙醚洗涤后得到 1-苯磺酰基-5-氯-2-苯磺酰基吲哚。随后用氢氧化锂使该化合物脱保护, 于是得到 5-氯-2-苯磺酰基吲哚。产率: 86%, m. p.: 137-138°C。

10

NMR(CDCl₃) δ : 7.12(1H, d, J=3.3Hz), 7.26-7.65(6H, m), 7.98-8.03(2H, m), 9.23(1H, brs).

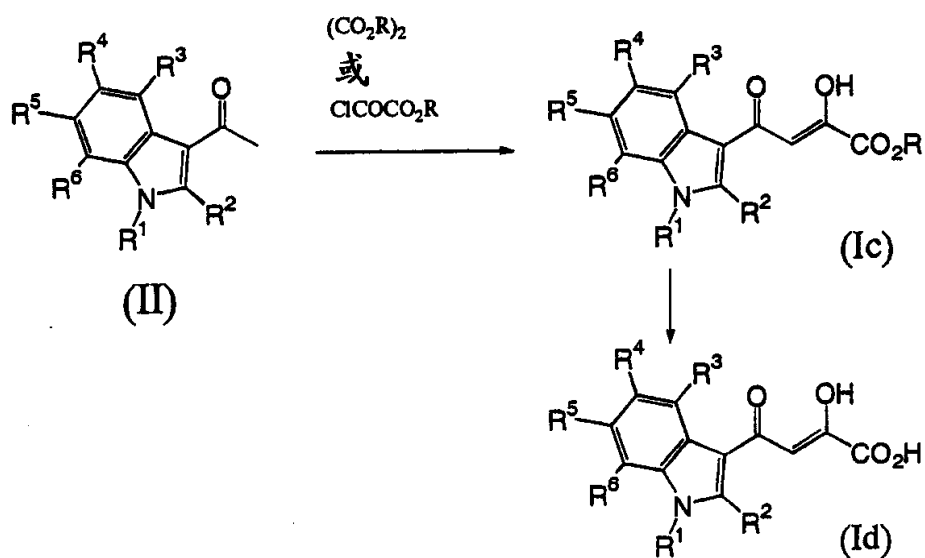
15

(3) 在室温下往 2.0 g (15 mmol) 三氯化铝和 1.18 g (15 mmol) 乙酰氯在二硫化碳 (21 ml) 中的悬浮液中滴加 0.87 g (3 mmol) 上述化合物的二氯甲烷 (7 ml) 溶液。搅拌 1.5 小时后按参考例 2(3) 所述方法进行后理处, 于是得到标题化合物。产率: 85%。

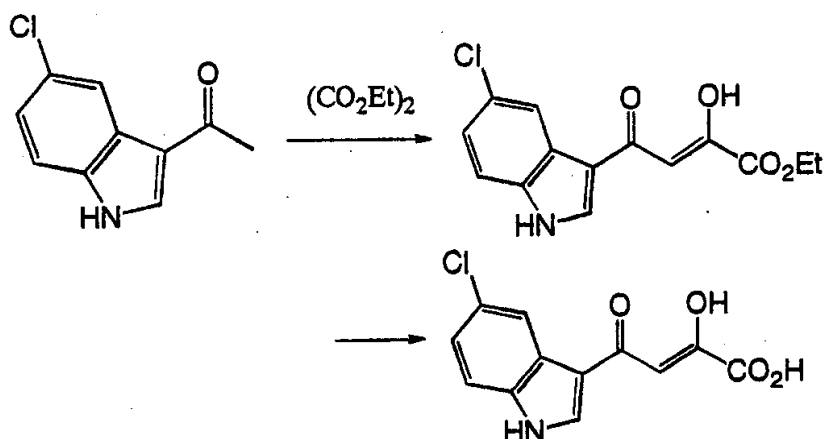
20

NMR(CDCl₃) δ : 2.64(3H, s), 7.40(1H, dd, J=8.7Hz, 1.8Hz), 7.48-7.67(4H, m), 7.99(1H, d, J=1.8Hz), 8.06-8.10(2H, m), 10.1(1H, brs).

按照如下所示的反应路线制备了实施例 1-22 的化合物。



实施例 1



5

(1) 4-(5-氯吡唑-3-基)-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸乙酯

2.99 g (126 mmol) 钠在加热下溶于 100 ml EtOH 中。在减压下蒸出乙醇，残留物悬浮于 THF (200 ml) 中。蒸出 THF。往该残留物在 THF (124 ml) 中的悬浮液中加入 18.1 g (124 mmol) 草酸二乙酯。随后在室温下往上述悬浮液中加入 12 g (62 mmol) 3-乙酰基-5-氯吡唑。搅拌 3 小时后，混合物在 50℃ 再搅拌 16 小时。在减压下脱除溶剂。所得残留物用乙醚洗涤，然后加入到 1N 盐酸 (120 ml) 中。过滤收集沉淀出的结晶，用水和乙酸乙酯洗涤。用二噁烷将该结晶进

行重结晶精制，然后在减压下在 80℃ 干燥，得到 14.7 g 标题化合物。
产率：81%。

m. p. : 219 - 225 (分解)

NMR(d_6 -DMSO) δ : 1.32(3H, t, J=7.2 Hz), 4.31(2H, q, J=7.2Hz), 7.03(1H, s), 7.30(1H, dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 7.54(1H, d, J=8.4Hz), 8.21(1H, d, J=2.1Hz), 8.83(1H, s), 12.6(1H, s).

元素分析 $C_{14}H_{12}ClNO_4$

计算值 (%): C, 57.25; H, 4.12; N, 4.77; Cl, 12.07.

实测值 (%): C, 57.14; H, 4.20; N, 4.97; Cl, 12.01.

5

(2) 4 - (5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 2 - 羟基 - 4 - 氧代 - 2 - 丁烯酸

10 往 300 mg (1.02 mmol) 上面得到的酯在二噁烷 (30 ml) 中的悬浮液中加入 1N 盐酸 (3 ml)。该混合物回流 4 小时后在减压下脱除溶剂。残留物用水稀释，过滤收集沉淀出的结晶。该结晶用水和二噁烷洗涤，经干燥后得到 230 mg 黄色结晶状标题化合物。产率：80%。

m. p. : 220 - 225℃ (分解)

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.00(1H, s), 7.29(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.53(1H, d, J=8.7Hz), 8.21(1H, d, J=2.4Hz), 8.77(1H, d, J=3.6Hz), 12.5(1H, brm), 13.6(1H, brs).

元素分析 $C_{14}H_{12}ClNO_4$

计算值 (%): C, 57.25; H, 4.12; N, 4.77; Cl, 12.07.

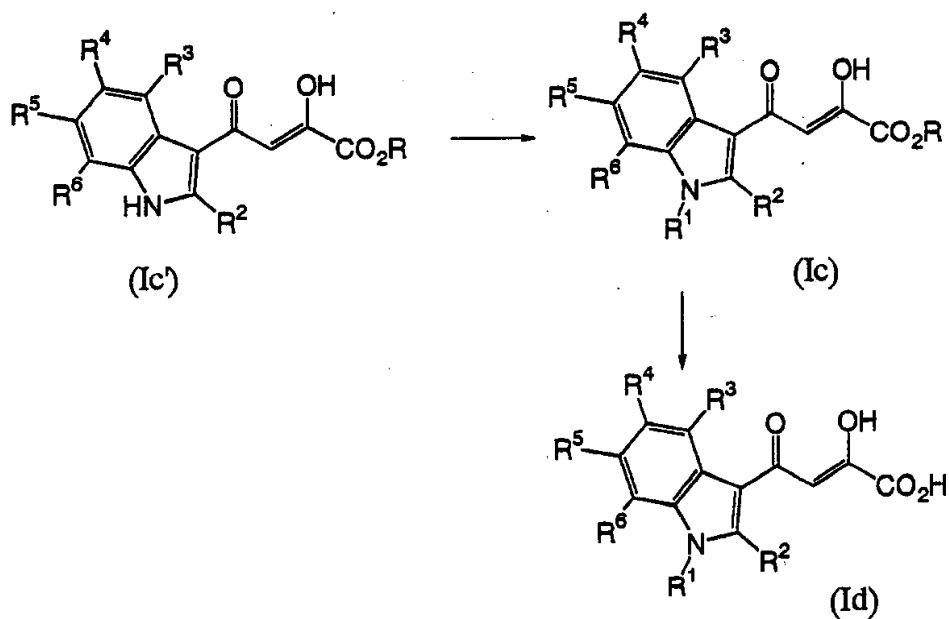
实测值 (%): C, 57.14; H, 4.20; N, 4.97; Cl, 12.01.

15

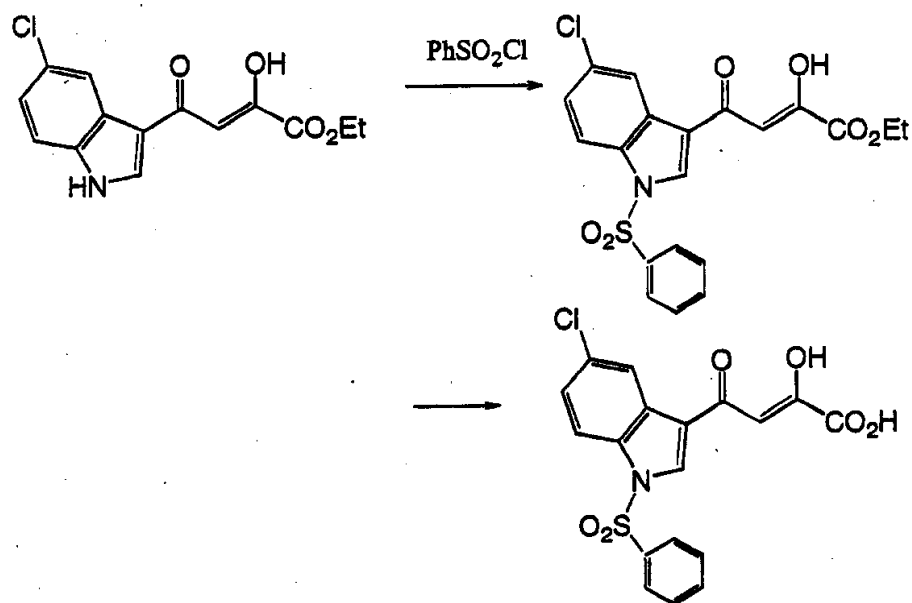
实施例 2 - 22

按照实施例 1 (1) 的方法制备了其它酯衍生物 (Ic)，并按照上述 (2) 的方法制备了相应的羧酸衍生物 (Id)。实施例 2 - 22 中各化合物的结构和物理性质示于表 1。

按照下面的合成路线制备了实施例 23 - 59 的化合物。



实施例 23



5

(1) 4-(1-苯磺酰基-5-氯咪唑-3-基)-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸乙酯

在冰冷却下往 0.88 g (22 mmol) 氯化钠 (在矿物油中的 60% 悬浮液) 中加入 2.94 g (10 mmol) 实施例 1 (1) 中制备的 4-(5-氯咪唑-3-基)-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸乙酯。在室温下搅拌 15 分钟后往该混合物中滴加 2.12 g (12 mmol) 苯磺酰氯的 THF

(20 ml) 溶液。在室温下搅拌 2 小时后往混合物中加入 DMF (8 ml)。再搅拌 30 分钟后将反应混合物倒入含有 1N 盐酸的冰水中，然后用乙酸乙酯萃取。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，然后干燥。将溶剂浓缩，残留物从乙醚结晶，所得到的粗结晶用乙醚洗涤，得到 3.75 g 标题化合物。产率：87%。随后从乙酸乙酯中重结晶，得到纯酯，在 156 - 157°C 熔化。

NMR(d_6 -DMSO) δ : 1.45(3H, t, J=7.4Hz), 4.44(2H, q, J=7.4Hz), 6.89(1H, s), 7.38(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.50-7.70(3H, m), 7.88-7.99(3H, m), 8.35(1H, s), 8.36(1H, d, J=2.4Hz), 14.7(1H, brs).

元素分析 $C_{20}H_{16}ClNO_6S \cdot 0.2H_2O$

计算值(%): C, 54.91; H, 3.78; N, 3.20; Cl, 8.10, S, 7.33.

实测值(%): C, 54.83; H, 3.78; N, 3.16; Cl, 8.13. S, 7.42.

(2) 4 - (1 - 苯磺酰基 - 5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 2 - 羟基 - 4 - 氧代 - 2 - 丁烯酸

往 0.8 g (1.97 mmol) 上述 (1) 中得到的酯在二噁烷 (40 ml) 中的悬浮液中加入 1N 盐酸 (8 ml)。将该混合物回流 4 小时后，在减压下脱除溶剂。残留物用水稀释，然后用乙酸乙酯萃取。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，然后干燥。将溶剂浓缩，所得结晶用乙酸乙酯进行重结晶精制，得到 0.6 g 标题化合物。产率：80%。

m. p.: 210 - 218°C (分解)

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.29(1H, s), 7.51(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.65-7.82(3H, m), 8.03(1H, d, J=8.7Hz), 8.20-8.25(3H, m), 9.33(1H, s), 12.0-14.0(1H, brs).

元素分析 $C_{18}H_{12}ClNO_6S$

计算值(%): C, 53.28; H, 2.98; N, 3.45; Cl, 8.74, S, 7.90.

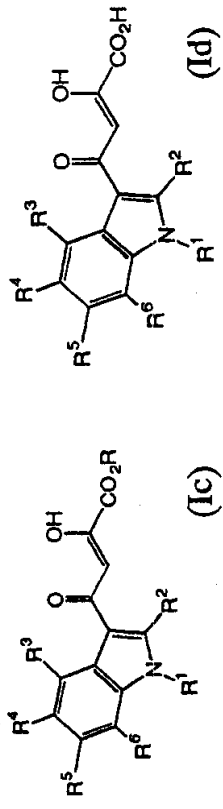
实测值(%): C, 53.33; H, 3.06; N, 3.40; Cl, 8.56. S, 7.85.

实施例 24 - 59

按照实施例 23 (1) 的方法制备了其它酯衍生物 (Ic)，并按上述 (2) 的方法制备了相应的羧酸衍生物 (Id)。各化合物的取代基

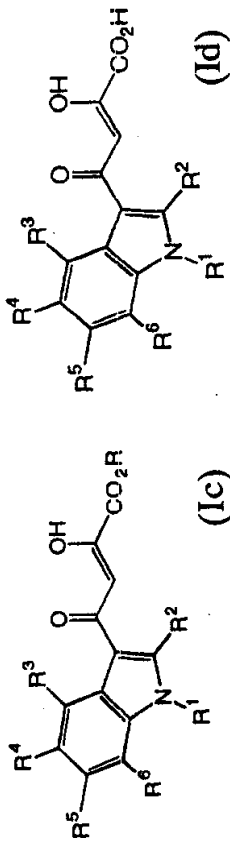
和物理性质示于表 2-3。上述化合物的 NMR 数据示于表 4，其元素分析数据示于表 5。

(表 I)



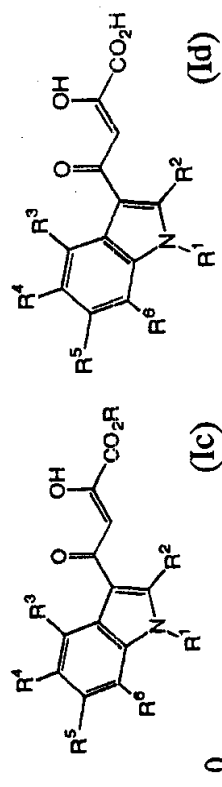
实施例号	R ¹						R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R	重结晶 / M.p. (°C)	
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶						(Ic)	(Id)
2	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	Et	EtOAc	202-209
3	H	H	Cl	H	H	H	H	H	H	H	Me	EtOAc	185-187
4	H	H	H	F	H	H	H	H	H	Me	EtOAc	202-204	
5	H	H	H	Br	H	H	H	H	H	Et	EtOH	二噁烷	236-237
6	H	H	H	H	H	Cl	H	H	H	Me	EtOAc	MEK	240-245
7	H	H	H	H	H	H	Cl	H	H	Me	EtOAc	MeCN	203-205
8	H	H	H	H	H	H	H	H	H	Me	EtOAc	EtOAc	209-211
9	H	H	H	H	H	H	H	H	H	Et	EtOAc	EtOAc	211-212
10	-(CH ₂) ₃ Ph	H	H	H	H	H	H	H	H	Me	EtOAc	EtOH	95-100
11	-Ph(4-F)	H	H	H	H	H	H	H	H	Me	EtOAc	EtOAc	194-195
12	4-皮考咪基	H	H	H	H	H	H	H	H	Me	EtOAc	EtOH-H ₂ O	230-232
13	Bn	H	H	H	H	H	H	H	H	Me	EtOAc	EtOAc	201-210
14	Bn	H	H	H	H	H	H	-O(CH ₂) ₃ Ph	H	Me	EtOAc-Et ₂ O	EtOAc	193-196
15	Bn	H	H	H	H	H	H	-OSO ₂ Ph	H	Me	EtOAc	EtOAc	201-203
16	H	Ph(2-Cl)	H	H	H	H	H	H	H	Me	EtOAc-Hex	EtOAc-Hex	180-182
17	H	Ph(3-Cl)	H	H	H	H	H	H	H	Me	EtOAc-Hex	EtOAc-Hex	109-110
18	H	Ph(4-F)	H	H	H	H	H	H	H	Me	EtOAc-Hex	EtOAc-Hex	195-197
19	H	Ph(4-Cl)	H	H	H	H	H	H	H	Me	EtOAc-Hex	EtOAc-Hex	187-190
20	H	Ph(4-OMe)	H	H	H	H	H	H	H	Me	EtOAc-Hex	EtOAc-Hex	172-174
21	H	Ph(3-NMe ₂)	H	H	H	H	H	H	H	Me	EtOAc-Hex	EtOAc-Hex	150-155
22	Me	Ph(3-Cl)	H	H	H	H	H	H	H	Me	EtOAc-Hex	EtOAc-Hex	167-168

(表 2)



实施例号	R ¹						R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	重结晶 / M.p. (°C)	
	(Ic)	(Id)											
24	-SO ₂ Ph	H	H	F	H	H	Me					EtOAc	186-196
25	-SO ₂ Ph	H	H	Br	H	H	Me					EtOAc	212-217
26	-SO ₂ Ph	H	H	H	H	Cl	Me					EtOAc	222-226
27	-SO ₂ Ph	H	H	OBn	H	H	Et					EtOAc	210-214
28	-SO ₂ Ph(4-F)	H	H	Cl	H	H	Et					EtOH-EtOAc	229-230
29	-SO ₂ Ph(2-F)	H	H	Cl	H	H	Et					EtOAc	231-232
30	-SO ₂ Ph(2,4-F)	H	H	Cl	H	H	Et					EtOH-EtOAc	228-229
31	-SO ₂ Ph(4-Cl)	H	H	Cl	H	H	Et					EtOH-EtOAc	214
32	-SO ₂ Ph(2,5-Cl)	H	H	Cl	H	H	Et					EtOH	243-244
33	-SO ₂ Ph(2-Br)	H	H	Cl	H	H	Et					EtOH-EtOAc	222-223
34	-SO ₂ Ph(3-NO ₂)	H	H	Cl	H	H	Et					EtOH-EtOAc	257-258
35 (Ic)	-SO ₂ Ph(4-NHAc)	H	H	Cl	H	H	Et					EtOH-EtOAc	>300
(Id)	-SO ₂ Ph(4-NH ₂)	H	H	Cl	H	H	Et					EtOH-EtOAc	169-170
36	-SO ₂ Ph(4-Bn)	H	H	Cl	H	H	Et					EtOH-EtOAc	194-195
37	-SO ₂ Ph(4-OMe)	H	H	Cl	H	H	Et					EtOAc-Et ₂ O	184-185
38	-SO ₂ Ph(2-CO ₂ Me)	H	H	Cl	H	H	Et					Et ₂ O	264-267
39	-SO ₂ Ph(2,4,6-Me)	H	H	Cl	H	H	Et					Et ₂ O	

(表 3)



实施例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R	重结晶 / M.p. (°C)	
								(Ic)	(Id)
40	-SO ₂ iPr	H	H	Cl	H	H	H	oil	EtOAc-Et ₂ O 183-184
41	-SO ₂ NMe ₂	H	H	Cl	H	H	H	EtOAc	EtOAc-Et ₂ O 209-210
42	N-吗啉代磺酰基	H	H	Cl	H	H	H	EtOAc	EtOAc 205-208
43	Me	H	H	H	H	H	H	粉末	EtOH 180-185
44	Me	H	H	H	H	H	Me	粉末	EtOAc 176-178
45	Me	H	H	Cl	H	H	Me	粉末	EtOH 178-183
46	Bu	H	H	H	H	H	Me	EtOAc	EtOAc 168-173
47	-CH ₂ Ph	H	H	Br	H	H	Et	EtOAc	EtOAc 183-185
48	-CH ₂ Ph(4-N ₃)	H	H	Br	H	H	Me	oil	EtOAc 185-195
49	2-naphthylmethyl	H	H	Cl	H	H	Et	183-184	EtOAc 203-209
50	-CH ₂ Ph(4-Ph)	H	H	Cl	H	H	Et	145-150	EtOAc 190-195
51	-CH ₂ Ph(2-Ph)	H	H	Cl	H	H	Me	143-145	EtOAc 190-195
52	cyclopropylmethyl	H	H	Cl	H	H	Et	EtOH-EtOAc	EtOAc-Et ₂ O 194-195
53	-CH ₂ Ph(3-CO ₂ Me)	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc-Et ₂ O	Et ₂ O 196-197
54	-CH ₂ Ph(4-CO ₂ Me)	H	H	Cl	H	H	Et	粉末	EtOAc 199-200
55	2-甲氧羰基 5-噻吩甲基	H	H	Cl	H	H	Et	EtOAc-Et ₂ O	EtOAc-Et ₂ O 178-179
56	-CONHPh	H	H	Cl	H	H	Et	166-167	EtOAc 203-205
57	-CH ₂ Ph	Ph(2-Cl)	H	H	H	H	Me	Et ₂ O	EtOAc-Hex 185-188
58	-SO ₂ Ph	Ph(4-F)	H	H	H	H	Me	EtOAc-Hex	EtOAc-Hex 180-185
59	-CH ₂ Ph	-CH ₂ Ph	H	H	H	H	Me	EtOAc-Hex	EtOAc-Hex 175-180

表 4-1

实例	脂肪生物 (I c)	羧酸 (I d)
2		(d ₄ -DMSO) δ : 7.03(1H, s), 7.10-7.70(3H, m), 8.10-8.50(2H, m), 8.70(1H, d, J=3.0Hz).
3	(CDCl ₃) δ : 3.93(3H, s), 7.00(1H, s), 7.19-7.39(3H, m), 7.95(1H, d, J=2.4Hz), 9.92(1H, brs).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.00(1H, s), 7.25-7.28(2H, m), 7.42-7.52(1H, m), 8.62(1H, d, J=3.0Hz).
4	(d ₄ -DMSO) δ : 3.95(3H, s), 7.03(1H, s), 7.14(1H, dd, J=8.8Hz, 2.8Hz), 7.53(1H, dd, J=9.0Hz, 4.4Hz), 7.89(1H, dd, J=10Hz, 2.6Hz), 8.81(1H, s), 12.4(1H, brs).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.00(1H, s), 7.13(1H, dt, J=8.8Hz, 2.8Hz), 7.52(1H, dd, J=8.7Hz, 4.8Hz), 7.89(1H, dd, J=9.6Hz, 2.4Hz), 8.78(1H, s), 12.5(1H, s), 13.6(1H, brs).
5	(d ₄ -DMSO) δ : 1.30(3H, t, J=5.9Hz), 4.28(2H, q, J=5.9Hz), 6.90(1H, s), 7.25-7.60(2H, m), 8.30-8.40(1H, m), 8.70-8.80(1H, m).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.01(1H, s), 7.41(1H, dd, J=8.8Hz, 2.1Hz), 7.49(1H, d, J=8.8Hz), 8.37(1H, d, J=2.1Hz), 8.77(1H, d, J=2.7Hz), 12.6(1H, brs), 13.5(1H, brs).
6	(d ₄ -DMSO) δ : 3.85(3H, s), 7.05(1H, s), 7.29(1H, dd, J=8.7Hz, 1.8Hz), 7.56(1H, d, J=1.8Hz), 8.21(1H, d, J=8.7Hz), 8.81(1H, s), 12.6(1H, brs).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.01(1H, s), 7.28(1H, dd, J=8.6Hz, 1.8Hz), 7.55(1H, d, J=1.8Hz), 8.21(1H, d, J=8.6Hz), 8.76(1H, d, J=3.2Hz), 12.5(1H, brs).
7	(CDCl ₃) δ : 3.95(3H, s), 6.90(1H, s), 7.25-7.35(2H, m), 8.04(1H, d, J=3.0Hz), 8.29(1H, dd, J=7.4Hz, 1.6Hz), 8.95(1H, brs).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.09(1H, s), 7.22-7.39(2H, m), 8.21(1H, d, J=7.8Hz), 8.80(1H, dd, J=3.2Hz), 12.8(1H, s), 13.9(1H, brs).
8	(d ₄ -DMSO) δ : 3.80(3H, s), 3.85(3H, s), 6.90(1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 7.02(1H, s), 7.40(1H, d, J=8.8Hz), 7.73(1H, d, J=2.4Hz), 8.68(1H, d, J=3.2Hz), 12.4(1H, brs).	(d ₄ -DMSO) δ : 3.81(3H, s), 6.90(1H, dd, J=8.6Hz, 2.2Hz), 6.99(1H, s), 7.40(1H, d, J=8.6Hz), 7.73(1H, d, J=2.2Hz), 8.64(1H, d, J=3.6Hz), 12.3(1H, brs).
9	(d ₄ -DMSO) δ : 1.32(3H, t, J=7.4Hz), 4.31(2H, q, J=7.4Hz), 5.14(2H, s), 6.98(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.00(1H, s), 7.30-7.54(6H, m), 7.83(1H, d, J=2.4Hz), 8.68(1H, s), 12.3(1H, brs).	(d ₄ -DMSO) δ : 5.14(2H, s), 6.98(1H, s), 6.99(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.30-7.52(6H, m), 7.84(1H, d, J=2.4Hz), 8.63(1H, d, J=3.0Hz), 12.9(1H, d, J=3.0Hz), 13.7(1H, brs).
10	(d ₄ -DMSO) δ : 3.16(2H, t, J=7.8Hz), 3.86(3H, s), 4.53(2H, t, J=7.8Hz), 6.93(1H, s), 7.17-7.34(6H, m), 7.71(1H, d, J=8.6Hz), 8.19(1H, d, J=2.2Hz), 8.81(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ : 3.16(2H, t, J=7.4Hz), 4.52(2H, t, J=7.4Hz), 6.91(1H, s), 7.18-7.36(6H, m), 7.72(1H, d, J=8.6Hz), 8.21(1H, d, J=2.1Hz), 8.79(1H, s), 13.8(1H, brs).
11	(d ₄ -DMSO) δ : 3.85(3H, s), 7.20(1H, s), 7.35-7.55(5H, m), 7.76-7.83(2H, m), 8.33-8.38(1H, m), 9.09(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ : 7.16(1H, s), 7.36-7.39(2H, m), 7.46-7.52(3H, m), 7.76-7.81(2H, m), 8.35-8.39(1H, m), 9.04(1H, s), 13.8(1H, brs).
12	(CDCl ₃) δ : 3.69(3H, s), 5.56(2H, s), 6.33(1H, s), 7.12-7.20(3H, m), 7.45(1H, d, J=8.8Hz), 8.33(1H, d, J=2.2Hz), 8.37(1H, s), 8.48-8.52(2H, m).	(d ₄ -DMSO) δ : 5.83(2H, s), 6.97(1H, s), 7.35(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.61-7.66(3H, m), 8.26(1H, d, J=2.1Hz), 8.77(2H, d, J=6.0Hz), 9.05(1H, s).

表 4-2

13	(d ₄ -DMSO) δ :3.86(3H, s), 5.62(2H, s), 7.06(1H, s), 7.25-8.20(7H, m), 9.10(1H, d, J=2.2Hz), 9.25(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ :5.62(2H, s), 7.06(1H, s), 7.25-8.20(5H, m), 7.89(1H, d, J=9.0Hz), 8.17(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 9.11(1H, d, J=2.4Hz), 9.25(1H, s), 14.0(1H, brs).
14	(CDCl ₃) δ :3.09(2H, t, J=6.9Hz), 3.92(3H, s), 4.18(2H, t, J=6.9Hz), 5.29(2H, s), 6.76(1H, d, J=1.8Hz), 6.79(1H, s), 6.98(1H, dd, J=8.7Hz, 1.8Hz), 7.14-7.37(10H, m), 7.79(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.7Hz).	(d ₄ -DMSO) δ :3.04(2H, t, J=6.6Hz), 4.20(2H, t, J=6.6Hz), 5.50(2H, s), 6.90(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 6.95(1H, s), 7.19(1H, d, J=2.1Hz), 7.21-7.36(10H, m), 8.08(1H, d, J=9.0Hz), 8.83(1H, s).
15	(CDCl ₃) δ :3.92(3H, s), 5.29(2H, s), 6.78(1H, s), 6.78(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.10-7.80(11H, m), 7.90(1H, s), 8.24(1H, d, J=9.0Hz).	(d ₄ -DMSO) δ :5.43(2H, s), 6.95(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 6.98(1H, s), 7.22-7.80(11H, m), 8.16(1H, d, J=9.0Hz), 9.04(1H, s), 13.8(1H, brs).
16	(d ₄ -DMSO) δ :3.66(3H, s), 6.02(1H, s), 7.26-7.40(2H, m), 7.48-7.80(5H, m), 8.23-8.38(1H, m), 12.7(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ :6.05(1H, s), 7.22-7.40(2H, m), 7.42-7.78(5H, m), 8.22-8.34(1H, m), 12.6(1H, s), 13.4(1H, brs).
17	(d ₄ -DMSO) δ :3.70(3H, s), 6.28(1H, s), 7.24-7.38(2H, m), 7.46-7.74(4H, m), 7.81(1H, s), 8.20-8.32(1H, m), 12.7(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ :5.95(1H, s), 7.32-7.46(2H, m), 7.52-7.58(1H, m), 7.62-7.80(5H, m), 8.30-8.38(1H, m), 13.4(1H, brs).
18	(d ₄ -DMSO) δ :3.69(3H, s), 6.21(1H, s), 7.24-7.38(2H, m), 7.39-7.58(3H, m), 7.70-7.80(2H, m), 8.21-8.28(1H, m), 12.6(1H, brs).	(d ₄ -DMSO) δ :6.23(1H, s), 7.20-7.38(2H, m), 7.38-7.58(3H, m), 7.70-7.80(2H, m), 8.18-8.30(1H, m), 12.5(1H, s), 13.4(1H, brs).
19	(d ₄ -DMSO) δ :3.70(3H, s), 6.24(1H, s), 7.20-7.40(2H, m), 7.42-7.60(1H, m), 7.62-7.80(5H, m), 8.20-8.30(1H, m).	(CDCl ₃) δ :6.64(1H, s), 7.33-7.60(7H, m), 8.24-8.30(1H, m), 8.75(1H, brs)
20	(d ₄ -DMSO) δ :3.68(3H, s), 3.88(3H, s), 6.31(1H, s), 7.16(2H, d, J=8.7Hz), 7.22-7.34(2H, m), 7.45(1H, dd, J=6.5Hz, 2.1Hz), 7.61(2H, d, J=8.7Hz), 8.23(1H, dd, J=6.5Hz, 2.1Hz), 12.5(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ :3.85(3H, s), 6.32(1H, s), 7.14(2H, d, J=7.8Hz), 7.20-7.32(2H, m), 7.42-7.50(1H, m), 7.61(2H, d, J=7.8Hz), 8.22(1H, dd, J=7.8Hz, 1.2Hz), 12.4(1H, s), 13.4(1H, brs).
21	(CDCl ₃) δ :3.02(6H, S), 3.78(3H, s), 6.54(1H, s), 6.90-7.06(3H, brm), 7.30-7.48(4H, m), 8.32-8.44(1H, m), 8.76(1H, brs).	(d ₄ -DMSO) δ (HCl free):3.20(6H, S), 6.60(1H, s), 7.13(1H, d, J=7.8Hz), 7.29(1H, t, J=8.1Hz), 7.45(1H, t, J=8.1Hz), 7.57(1H, s), 7.65(2H, t, J=8.1Hz), 8.60(1H, d, J=7.8Hz), 12.5(1H, s), 13.8(1H, brs).
22	(d ₄ -DMSO) δ :3.60(3H, s), 3.66(3H, s), 5.90(1H, s), 7.30-7.48(3H, m), 7.56(1H, dt, J=11.1Hz, 1.6Hz), 7.62-7.82(3H, m), 8.30-8.40(1H, m).	(d ₄ -DMSO) δ :3.60(3H, s), 5.94(1H, s), 7.36(1H, td, J=7.2Hz, 1.5Hz), 7.41(1H, td, J=7.2Hz, 1.5Hz), 7.56(1H, dt, J=2.7Hz, 1.5Hz), 7.60-7.75(4H, m), 8.33(1H, dd, J=7.2Hz, 1.5Hz), 13.4(1H, brs).
24	(CDCl ₃) δ :3.75(3H, s), 6.75(1H, s), 7.38-8.00(8H, m), 8.26(1H, s).	(d ₄ -DMSO) δ :7.30(1H, s), 7.33-8.25(8H, m), 9.34(1H, s), 13.8(1H, brd).
25	(CDCl ₃) δ :3.98(3H, s), 6.89(1H, s), 7.50-7.68(4H, m), 7.85(1H, d, J=9.0Hz), 7.94-7.98(2H, m), 8.32(1H, s), 8.51(1H, t, J=1.8Hz).	(d ₄ -DMSO) δ :7.29(1H, s), 7.60-7.83(4H, m), 7.98(1H, d, J=9.0Hz), 8.19-8.23(2H, m), 8.40(1H, d, J=2.1Hz), 9.31(1H, s), 13.8(1H, brs).

表 4-3

26	(CDCl_3) δ : 3.97(3H, s), 6.90(1H, s), 7.36(1H, dd, J=8.7Hz, 1.8Hz), 7.53-7.70(3H, m), 7.96-8.00(3H, m), 8.25(1H, d, J=8.1Hz), 8.31(1H, s), 14.7(1H, brs).	(d_4 -DMSO) δ : 7.29(1H, s), 7.49(1H, dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 7.66-7.72(4H, m), 8.01(1H, d, J=2.1Hz), 8.26(2H, d, J=8.7Hz), 9.31(1H, s), 14.0(1H, brs).
27	(d_4 -DMSO) δ : 1.35(3H, t, J=7.4Hz), 4.35(2H, q, J=7.4Hz), 5.14(2H, s), 7.13-8.20(14H, m), 9.23(1H, s).	(d_4 -DMSO) δ : 5.14(2H, s), 7.15(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.27(1H, s), 7.30-7.80(8H, m), 7.85(1H, d, J=2.4Hz), 7.91(1H, d, J=9.0Hz), 8.16-8.22(2H, m), 9.20(1H, s), 13.8(1H, brs)
28	(d_4 -DMSO) δ : 1.34(3H, t, J=9.0Hz), 4.36(2H, q, J=9.0Hz), 7.30(1H, s), 7.45-7.60(3H, m), 8.04(1H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=3.0Hz), 8.32(2H, dd, J=12.0Hz, 7.2Hz), 9.34(1H, s).	(d_4 -DMSO) δ : 7.27(1H, s), 7.52(2H, d, J=8.7Hz), 7.55(1H, d, J=8.7Hz), 8.05(1H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=2.1Hz), 8.33(2H, q, J=4.5Hz), 9.31(1H, s), 14.0(1H, brs).
29	(d_4 -DMSO) δ : 1.34(3H, t, J=6.9Hz), 4.34(2H, q, J=6.9Hz), 7.35(1H, s), 7.40-7.60(3H, m), 7.80-7.95(2H, m), 8.2-8.35(2H, m), 8.26(2H, d, J=1.8Hz), 9.36(1H, s).	(d_4 -DMSO) δ : 7.32(1H, s), 7.44-7.60(3H, m), 7.80-7.95(1H, m), 7.87(1H, J=9.3Hz), 9.32(1H, d, J=1.8Hz).
30	(d_4 -DMSO) δ : 1.34(3H, t, J=6.9Hz), 4.34(2H, q, J=6.9Hz), 7.34(1H, s), 7.72(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.51(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.64(1H, dt, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.88(1H, d, J=8.4Hz), 8.29(1H, d, J=2.1Hz), 8.40(1H, m), 9.34(1H, s).	(d_4 -DMSO) δ : 7.30(1H, s), 7.45(1H, d, J=9.0Hz), 7.51(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.64(1H, m), 7.89(1H, d, J=9.0Hz), 8.29(1H, d, J=2.1Hz), 8.40(1H, m), 9.31(1H, s), 13.6(1H, brs)
31	(d_4 -DMSO) δ : 1.34(3H, t, J=6.9Hz), 4.36(2H, q, J=6.9Hz), 7.30(1H, s), 7.52(1H, dd, J=9.0, 2.4Hz), 7.76(2H, d, J=9.0Hz), 8.03(1H, d, J=9.0Hz), 8.23(2H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=2.1Hz), 9.34(1H, s).	(d_4 -DMSO) δ : 7.27(1H, s), 7.52(1H, dd, J=9.0, 2.1Hz), 7.76(2H, d, J=9.0Hz), 8.03(1H, d, J=9.0Hz), 8.24(2H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=2.1Hz), 9.31(1H, s), 14.0(1H, s).
32	(d_4 -DMSO) δ : 1.33(3H, t, J=6.9Hz), 4.34(2H, q, J=6.9Hz), 7.35(1H, s), 7.49(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.75(1H, d, J=8.7Hz), 7.85(1H, d, J=8.7Hz), 7.92(1H, dd, J=8.7Hz, 2.7Hz), 8.30(1H, d, J=2.4Hz), 8.52(1H, d, J=2.7Hz), 9.40(1H, s).	(d_4 -DMSO) δ : 7.30(1H, d, J=10 Hz), 7.49(1H, dd, J=9.0Hz, 1.6Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.85(1H, d, J=9.0Hz), 7.92(1H, dd, J=8.4Hz, 2.7Hz), 8.30(1H, d, J=2.1Hz), 8.52(1H, d, J=2.7Hz), 9.36(1H, d, J=10Hz), 14.0(1H, brs).
33	(d_4 -DMSO) δ : 1.33(3H, t, J=6.9Hz), 4.34(2H, q, J=6.9Hz), 7.35(1H, s), 7.45(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.66(1H, d, J=9.0Hz), 7.74(2H, brt, J=8.7Hz), 7.91(1H, dd, J=7.8Hz, 1.8Hz), 8.31(1H, d, J=1.8Hz), 8.41(1H, dd, J=7.8Hz, 1.8Hz), 9.38(1H, s).	(d_4 -DMSO) δ : 7.31(1H, s), 7.44(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.65(1H, d, J=9.0Hz), 7.73(2H, td, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.90(1H, dd, J=7.8Hz, 1.8Hz), 8.31(1H, d, J=2.1Hz), 8.42(1H, dd, J=7.8Hz, 2.1Hz), 9.33(1H, s), 14.0(1H, brs).
34	(d_4 -DMSO) δ : 1.34(3H, t, J=7.2Hz), 4.36(2H, q, J=7.2Hz), 7.30(1H, s), 7.54(1H, dd, J=9.0, 2.1Hz), 7.97(1H, t, J=8.4Hz), 8.10(1H, d, J=8.4Hz), 8.25(1H, d, J=2.1Hz), 8.57(1H, dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 8.66(1H, d, J=8.4Hz), 8.89(1H, d, J=2.1Hz), 9.45(1H, s).	(d_4 -DMSO) δ : 7.28(1H, s), 7.54(1H, dd, J=9.0, 2.1Hz), 7.96(1H, t, J=7.8Hz), 8.11(1H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=2.1Hz), 8.57(1H, dd, J=7.8Hz, 2.1Hz), 8.66(1H, dd, J=7.8Hz, 2.1Hz), 8.91(1H, d, J=2.1Hz), 9.42(1H, s), 13.8(1H, brs).

表 4-4

35	(d ₁ -DMSO) δ : 1.35(3H, t, J=6.9Hz), 2.06(3H, s), 4.36(2H, q, J=6.9Hz), 7.30(1H, s), 7.50(1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.81(2H, d, J=8.7Hz), 8.00(1H, d, J=8.7Hz), 8.13(2H, d, J=8.7Hz), 8.25(1H, d, J=2.1Hz), 9.28(1H, s), 10.5(1H, s)	(d ₁ -DMSO) δ : 6.61(2H, d, J=8.7Hz), 7.26(2H, s), 7.49(1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.79(2H, d, J=8.7Hz), 7.98(1H, d, J=8.7Hz), 8.25(1H, d, J=2.1Hz), 9.19(1H, s), 13.6(1H, s).
36	(d ₁ -DMSO) δ : 1.34(3H, t, J=6.9Hz), 4.02(2H, s), 4.35(2H, q, J=6.9Hz), 7.10-7.38(6H, m), 7.45-7.55(3H, m), 8.01(1H, d, J=8.4Hz), 8.13(2H, d, J=8.4Hz), 8.24(1H, d, J=2.1Hz), 9.32(1H, s).	(d ₁ -DMSO) δ : 4.01(2H, s), 7.10-7.30(6H, m), 7.45-7.55(3H, m), 8.02(1H, d, J=8.4Hz), 8.14(2H, d, J=8.4Hz), 8.24(1H, d, J=2.1Hz), 9.29(1H, s), 13.6(1H, brs), 14.0(1H, brs).
37	(d ₁ -DMSO) δ : 1.35(3H, t, J=6.9Hz), 3.82(3H, s), 4.35(2H, q, J=6.9Hz), 7.16(2H, d, J=9.0Hz), 7.30(1H, s), 7.50(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 8.03(1H, d, J=9.0Hz), 8.15(2H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=2.4Hz), 9.33(1H, s).	(d ₁ -DMSO) δ : 3.82(3H, s), 7.16(2H, d, J=9.0Hz), 7.28(1H, s), 7.50(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 8.03(1H, d, J=9.3Hz), 8.15(2H, d, J=9.3Hz), 8.25(1H, d, J=2.4Hz), 9.30(1H, s), 13.6(1H, brs).
38	(d ₁ -DMSO) δ : 1.34(3H, t, J=8.7Hz), 3.94(3H, s), 4.34(2H, q, J=8.7Hz), 7.31(1H, s), 7.50(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.76-7.94(4H, m), 8.15(1H, d, J=8.1Hz), 8.29(1H, d, J=2.1Hz), 9.11(1H, s).	(d ₁ -DMSO) δ : 3.95(3H, s), 7.27(1H, s), 7.49(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.74-7.94(4H, m), 8.17(1H, d, J=7.5Hz), 8.31(1H, d, J=2.4Hz), 9.13(1H, s).
39	(d ₁ -DMSO) δ : 1.33(3H, t, J=6.9Hz), 2.29(3H, s), 2.47(6H, s), 4.34(2H, q, J=6.9Hz), 7.20(2H, s), 7.25-7.50(3H, m), 8.31(1H, d, J=1.5Hz), 9.38(1H, s).	(d ₁ -DMSO) δ : 2.29(3H, s), 2.48(6H, s), 7.20(2H, s), 7.32(1H, d, J=9.0Hz), 7.33(1H, s), 7.44(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 8.32(1H, d, J=2.1Hz), 9.33(1H, s), 13.8(1H, brs)
40	(d ₁ -DMSO) δ : 1.20-1.35(9H, m), 4.05(1H, sept, J=6.3Hz), 4.34(2H, q, J=7.2Hz), 7.29(1H, s), 7.55(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.95(1H, d, J=8.7Hz), 8.34(1H, d, J=2.1Hz), 9.13(1H, s).	
41	(d ₁ -DMSO) δ : 1.33(3H, t, J=7.2Hz), 2.91(6H, s), 4.34(2H, q, J=7.2Hz), 7.32(1H, s), 7.51(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.98(1H, d, J=8.7Hz), 8.33(1H, d, J=2.4Hz), 9.17(1H, s).	(d ₁ -DMSO) δ : 7.29(1H, s), 7.51(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.97(1H, d, J=9.0Hz), 8.34(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 9.14(1H, s), 13.4(1H, brs).
42	(CDCl ₃) δ : 1.44(3H, t, J=7.2Hz), 3.24(4H, t, J=5.1Hz), 3.71(4H, t, J=5.1Hz), 4.30(2H, q, J=7.2Hz), 6.86(1H, s), 7.39(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.83(1H, d, J=9.0Hz), 8.17(1H, s), 8.44(1H, d, J=2.1Hz).	(d ₁ -DMSO) δ : 3.25-3.29(4H, m), 3.56-3.58(4H, m), 7.27(1H, s), 7.51(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.95(1H, d, J=8.7Hz), 8.35(1H, d, J=2.1Hz), 9.12(1H, s)
43	(CDCl ₃) δ : 1.42(3H, t, J=7.0Hz), 3.90(3H, s), 4.39(2H, q, J=7.0Hz), 6.85(1H, s), 7.35-7.40(3H, m), 7.87(1H, s), 8.36-8.41(1H, m).	(CDCl ₃) δ : 3.92(3H, s), 6.94(1H, s), 7.38-7.42(3H, m), 7.96(1H, s), 8.26-8.33(1H, m).
44	(CDCl ₃) δ : 3.87(3H, s), 3.93(3H, s), 6.97(1H, s), 7.26-7.35(3H, m), 7.82(1H, s).	(CDCl ₃) δ : 3.88(3H, s), 7.01(1H, s), 7.26-7.35(3H, m), 7.87(1H, s).

表 4-5

45	(d ₁ -DMSO) δ : 3.85(3H, s), 3.90(3H, s), 6.96(1H, s), 7.38(1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.66(1H, d, J=8.6Hz), 8.20(1H, d, J=2.0Hz), 8.85(1H, s)	(d ₁ -DMSO) δ : 3.90(3H, s), 6.93(1H, s), 7.38(1H, dd, J=9.0Hz, 2.0Hz), 7.66(1H, d, J=9.0Hz), 8.21(1H, d, J=2.0Hz), 8.82(1H, s), 13.6(1H, brs).
46	(d ₁ -DMSO) δ : 0.90(3H, t, J=7.2Hz), 1.19-1.30(2H, m), 1.70-1.84(2H, m), 3.86(3H, s), 4.25(2H, t, J=7.2Hz), 7.01(1H, s), 7.47(1H, dd, J=9.0Hz, 2.0Hz), 7.69(1H, s), 8.38(1H, d, J=2.0Hz)	(d ₁ -DMSO) δ : 0.89(3H, t, J=7.6Hz), 1.25(2H, dt, J=7.8Hz, 7.8Hz), 1.80(2H, dd, J=7.6Hz, 7.6Hz), 4.27(2H, t, J=7.2Hz), 6.99(1H, s), 7.47(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.68(1H, d, J=9.0Hz), 8.38(1H, d, J=2.1Hz), 8.87(1H, s).
47	(CDCl ₃) δ : 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 4.39(2H, q, J=7.2Hz), 5.36(2H, s), 6.78(1H, s), 7.13-7.40(7H, m), 7.89(1H, s), 8.42(1H, s)	(d ₁ -DMSO) δ : 5.54(2H, s), 7.01(1H, s), 7.25-7.40(6H, m), 7.66(1H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, s), 8.22(1H, d, J=2.0Hz), 9.08(1H, s), 13.9(1H, s).
48	(d ₁ -DMSO) δ : 3.86(3H, s), 5.52(2H, s), 7.01(1H, s), 7.10(2H, d, J=7.8Hz), 7.41(2H, d, J=7.8Hz), 7.44(1H, dd, J=9.0Hz, 1.8Hz), 7.62(1H, d, J=9.0Hz), 8.37(1H, d, J=1.8Hz), 9.07(1H, s)	(d ₁ -DMSO) δ : 5.51(2H, s), 6.99(1H, s), 7.10(2H, d, J=8.4Hz), 7.41(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(1H, dd, J=9.0Hz, 1.8Hz), 7.62(1H, d, J=9.0Hz), 8.39(1H, d, J=1.8Hz), 9.00(1H, s)
49	(CDCl ₃) δ : 1.39(3H, t, J=7.2Hz), 4.37(2H, q, J=7.2Hz), 5.51(2H, s), 6.78(1H, s), 7.20-7.86(9H, m), 7.94(1H, s), 8.44(1H, d, J=1.8Hz)	(d ₁ -DMSO) δ : 5.71(2H, s), 7.03(1H, s), 7.27-7.94(9H, m), 8.23(1H, d, J=2.2Hz), 9.15(1H, s)
50	(CDCl ₃) δ : 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 4.38(2H, q, J=7.2Hz), 5.40(2H, s), 6.80(1H, s), 7.20-7.61(11H, m), 7.93(1H, s), 8.44(1H, d, J=1.5Hz)	(d ₁ -DMSO) δ : 5.58(2H, s), 7.02(1H, s), 7.30-7.75(11H, m), 8.24(1H, d, J=2.0Hz), 9.11(1H, s)
51	(CDCl ₃) δ : 3.95(3H, s), 5.29(2H, s), 6.62(1H, s), 6.98-7.45(11H, m), 8.18(1H, s), 8.38(1H, d, J=1.6Hz)	(d ₁ -DMSO) δ : 5.52(2H, s), 6.79(1H, s), 7.03-7.53(11H, m), 8.18(1H, s), 8.38(1H, d, J=1.6Hz)
52	(d ₁ -DMSO) δ : 0.30-0.60(4H, m), 1.20-1.40(1H, m), 1.32(3H, t, J=7.2Hz), 4.16(2H, d, J=7.2Hz), 4.32(2H, q, J=7.2Hz), 6.99(1H, s), 7.36(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.77(1H, d, J=8.7Hz), 8.23(1H, d, J=2.1Hz), 8.90(1H, s)	(d ₁ -DMSO) δ : 0.40-0.60(4H, m), 1.25-1.45(1H, m), 4.15(2H, d, J=7.2Hz), 6.99(1H, s), 7.35(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.76(1H, d, J=8.7Hz), 8.23(1H, d, J=2.1Hz), 8.89(1H, s)
53	(d ₁ -DMSO) δ : 1.32(3H, t, J=7.2Hz), 3.83(3H, s), 4.32(2H, q, J=7.2Hz), 5.65(2H, s), 7.00(1H, s), 7.34(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.51(1H, t, J=7.5Hz), 7.59(1H, d, J=8.7Hz), 7.66(1H, d, J=8.7Hz), 7.89(1H, d, J=7.5Hz), 7.97(1H, s), 8.23(1H, d, J=2.1Hz), 9.11(1H, s)	(d ₁ -DMSO) δ : 3.83(3H, s), 5.63(2H, s), 7.00(1H, s), 7.33(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.51(1H, t, J=7.5Hz), 7.59(1H, brt, J=7.2Hz), 7.67(1H, d, J=8.7Hz), 7.84-8.00(2H, m), 8.23(1H, d, J=2.1Hz), 9.10(1H, s), 13.0(1H, brs)
54	(d ₁ -DMSO) δ : 1.32(3H, t, J=7.2Hz), 3.83(3H, s), 4.32(2H, q, J=7.2Hz), 5.66(2H, s), 7.00(1H, s), 7.32(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.43(2H, d, J=8.1Hz), 7.60(1H, d, J=9.0Hz), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 8.23(1H, d, J=2.1Hz), 9.08(1H, s)	(d ₁ -DMSO) δ : 3.83(3H, s), 5.64(2H, s), 6.99(1H, s), 7.32(1H, dd, J=9.0Hz, 1.8Hz), 7.44(2H, d, J=8.1Hz), 7.62(1H, d, J=9.0Hz), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 8.23(1H, d, J=1.8Hz), 9.07(1H, s)

(表 5-1)

实施例	酯衍生物 (I c)	羧酸 (I d)
2		$C_{11}H_{11}NO_4$ 计算值 (%): C, 62.34; H, 3.92; N, 6.06. 实测值 (%): C, 62.02; H, 4.13; N, 5.73.
3		$C_{11}H_9ClNO_4 \cdot 0.2H_2O$ 计算值 (%): C, 53.53; H, 3.14; N, 5.20; Cl, 13.17. 实测值 (%): C, 53.42; H, 3.27; N, 5.43; Cl, 13.10.
4	$C_{13}H_{10}FNO_4$ 计算值 (%): C, 59.32; H, 3.89; N, 5.32; F, 7.22. 实测值 (%): C, 59.13; H, 3.99; N, 5.34; F, 6.94.	$C_{11}H_9FNO_4$ 计算值 (%): C, 57.84; H, 3.24; N, 5.62; F, 7.62. 实测值 (%): C, 57.94; H, 3.37; N, 5.76; F, 7.63.
5	$C_{14}H_{11}BrNO_4$ 计算值 (%): C, 49.72; H, 3.58; N, 4.14; Br, 23.63. 实测值 (%): C, 49.79; H, 3.50; N, 4.11; Br, 23.55.	$C_{11}H_9BrNO_4$ 计算值 (%): C, 46.48; H, 2.60; N, 4.52; Br, 25.77. 实测值 (%): C, 46.33; H, 2.68; N, 4.62; Br, 25.46.
6	$C_{13}H_{10}ClNO_4$ 计算值 (%): C, 55.83; H, 3.60; N, 5.01; Cl, 12.68. 实测值 (%): C, 55.65; H, 3.73; N, 5.02; Cl, 12.39.	$C_{11}H_9ClNO_4$ 计算值 (%): C, 54.26; H, 3.04; N, 5.29; Cl, 13.35. 实测值 (%): C, 54.13; H, 3.17; N, 5.55; Cl, 13.49.
7	$C_{13}H_{10}ClNO_4$ 计算值 (%): C, 55.83; H, 3.60; N, 5.01; Cl, 12.68. 实测值 (%): C, 55.54; H, 3.75; N, 5.00; Cl, 12.55.	$C_{11}H_9ClNO_4$ 计算值 (%): C, 54.26; H, 3.04; N, 5.29; Cl, 13.35. 实测值 (%): C, 54.01; H, 3.23; N, 5.51; Cl, 13.20.
8	$C_{14}H_{11}NO_5 \cdot 0.1H_2O$ 计算值 (%): C, 60.69; H, 4.80; N, 5.09. 实测值 (%): C, 60.64; H, 4.88; N, 5.22.	$C_{13}H_{11}NO_5$ 计算值 (%): C, 59.77; H, 4.24; N, 5.36. 实测值 (%): C, 59.97; H, 4.42; N, 5.34.
9		$C_{11}H_{11}NO_5$ 计算值 (%): C, 67.65; H, 4.48; N, 4.15. 实测值 (%): C, 67.44; H, 4.57; N, 4.10.
10	$C_{21}H_{13}ClNO_4$ 计算值 (%): C, 65.71; H, 4.73; N, 3.65; Cl, 9.24. 实测值 (%): C, 65.83; H, 4.73; N, 3.88; Cl, 9.11.	$C_{20}H_{11}ClNO_4 \cdot C_2H_5OH$ 计算值 (%): C, 63.54; H, 5.33; N, 3.37; Cl, 8.53. 实测值 (%): C, 63.70; H, 5.46; N, 3.61; Cl, 8.50.
11	$C_{11}H_{11}FNO_4$ 计算值 (%): C, 67.25; H, 4.16; N, 4.13; F, 5.60. 实测值 (%): C, 67.28; H, 4.21; N, 4.13; F, 5.59.	$C_{11}H_{11}FNO_4$ 计算值 (%): C, 66.46; H, 3.72; N, 4.31; F, 5.84. 实测值 (%): C, 66.43; H, 3.79; N, 4.32; F, 5.79.

(表 5-2)

实施例	酯衍生物 (I c)	羧酸 (I d)
1 2	$C_{11}H_{13}ClN_2O_4 \cdot 0.6H_2O$ 计算值 (%):C,59.80; H,4.28; N,7.34; Cl,9.29. 实测值 (%):C,59.70; H,3.94; N,7.70; Cl,9.19.	$C_{11}H_{13}ClN_2O_4 \cdot 0.2H_2O$ 计算值 (%):C,59.99; H,3.75; N,7.77; Cl,9.84. 实测值 (%):C,59.85; H,4.03; N,7.78; Cl,9.71.
1 3	$C_{10}H_{11}N_2O_4 \cdot 0.1H_2O$ 计算值 (%):C,62.86; H,4.27; N,7.33. 实测值 (%):C,62.73; H,4.45; N,7.48.	$C_{10}H_{11}N_2O_4$ 计算值 (%):C,62.30; H,3.85; N,7.65. 实测值 (%):C,62.02; H,4.03; N,7.61.
1 4	$C_{11}H_{13}NO_5 \cdot 0.5H_2O$ 计算值 (%):C,72.40; H,5.64; N,3.05. 实测值 (%):C,72.27; H,5.72; N,3.39.	$C_{11}H_{13}NO_5$ 计算值 (%):C,72.57; H,5.32; N,3.13. 实测值 (%):C,72.50; H,5.47; N,3.36.
1 5	$C_{11}H_{13}NO_7S$ 计算值 (%):C,63.53; H,4.31; N,2.85; S,6.52. 实测值 (%):C,63.58; H,4.42; N,3.03; S,6.56.	$C_{11}H_{13}NO_7S$ 计算值 (%):C,62.89; H,4.01; N,2.93; S,6.72. 实测值 (%):C,62.86; H,4.05; N,2.97; S,6.43.
1 6	$C_{11}H_{13}ClNO_4$ 计算值 (%):C,64.14; H,3.97; N,3.94; Cl,9.96. 实测值 (%):C,64.03; H,4.01; N,3.93; Cl,9.76.	$C_{11}H_{13}ClNO_4 \cdot 0.1H_2O$ 计算值 (%):C,62.93; H,3.58; N,4.08; Cl,10.32. 实测值 (%):C,62.88; H,3.64; N,4.03; Cl,10.18.
1 7	$C_{11}H_{13}ClNO_4$ 计算值 (%):C,64.14; H,3.97; N,3.94. 实测值 (%):C,64.20; H,4.08; N,3.97.	$C_{11}H_{13}ClNO_4 \cdot 0.4C_2H_4O_2$ 计算值 (%):C,62.44; H,4.06; N,3.72; Cl,9.40. 实测值 (%):C,62.57; H,4.26; N,3.68; Cl,9.26.
1 8	$C_{11}H_{13}FNO_4$ 计算值 (%):C,67.25; H,4.16; N,4.13; F,5.60. 实测值 (%):C,67.28; H,4.35; N,4.22; F,5.55.	$C_{11}H_{13}FNO_4 \cdot 0.1C_2H_4O_2$ 计算值 (%):C,66.15; H,3.86; N,4.19; F,5.69. 实测值 (%):C,65.93; H,4.00; N,4.38; F,5.73.
1 9	$C_{11}H_{13}ClNO_4$ 计算值 (%):C,64.14; H,3.97; N,3.94; Cl,9.96. 实测值 (%):C,64.10; H,4.15; N,3.94; Cl,9.63.	$C_{11}H_{13}ClNO_4 \cdot C_2H_5O_2$ 计算值 (%):C,61.47; H,4.69; N,3.26; Cl,8.25. 实测值 (%):C,61.52; H,4.69; N,3.37; Cl,8.18.
2 0	$C_{10}H_{11}NO_5$ 计算值 (%):C,68.37; H,4.88; N,3.99. 实测值 (%):C,68.13; H,4.97; N,3.91.	$C_{11}H_{13}NO_5$ 计算值 (%):C,67.65; H,4.48; N,4.15. 实测值 (%):C,67.49; H,4.61; N,4.10.

(表 5-3)

实施例	酯衍生物 (I c)	羧酸 (I d)
2 1	$C_{11}H_{10}N_2O_4 \cdot 0.2H_2O$ 计算值 (%): C, 68.54; H, 5.59; N, 7.61. 实测值 (%): C, 68.47; H, 5.38; N, 7.54.	$C_{10}H_{10}N_2O_4$ HCl 计算值 (%): C, 62.10; H, 4.95; N, 7.24. 实测值 (%): C, 62.02; H, 4.68; N, 7.26.
2 2	$C_{10}H_{10}ClNO_4 \cdot 0.1C_4H_8O_2$ 计算值 (%): C, 64.72; H, 4.47; N, 3.70; Cl, 9.36. 实测值 (%): C, 64.68; H, 4.63; N, 3.70; Cl, 9.19.	$C_{11}H_{11}ClNO_4$ 计算值 (%): C, 64.14; H, 3.97; N, 3.94; Cl, 9.40. 实测值 (%): C, 62.57; H, 4.13; N, 3.91; Cl, 9.70.
2 4		$C_{11}H_{11}FNO_4S$ 计算值 (%): C, 55.53; H, 3.11; N, 3.60; F, 4.88; S, 8.24. 实测值 (%): C, 55.35; H, 3.21; N, 3.69; F, 4.86; S, 8.26.
2 5	$C_{11}H_{11}BrNO_4S$ 计算值 (%): C, 49.15; H, 3.04; N, 3.02; Br, 17.21; S, 6.91. 实测值 (%): C, 49.07; H, 3.05; N, 2.94; Br, 17.06; S, 6.91.	$C_{11}H_{11}BrNO_4S$ 计算值 (%): C, 48.02; H, 2.69; N, 3.11; Br, 17.75; S, 7.12. 实测值 (%): C, 48.06; H, 2.82; N, 3.23; Br, 17.62; S, 7.12.
2 6	$C_{11}H_{11}ClNO_4S$ 计算值 (%): C, 54.36; H, 3.36; N, 3.34; Cl, 8.44; S, 7.64. 实测值 (%): C, 54.28; H, 3.48; N, 3.39; Cl, 8.33; S, 7.52.	$C_{11}H_{11}ClNO_4S$ 计算值 (%): C, 53.28; H, 2.98; N, 3.45; Cl, 8.74; S, 7.90. 实测值 (%): C, 53.34; H, 3.08; N, 3.88; Cl, 8.48; S, 7.80.
2 7		$C_{11}H_{11}NO_4S$ 计算值 (%): C, 62.89; H, 4.01; N, 2.93; S, 6.72. 实测值 (%): C, 62.72; H, 4.09; N, 3.01; S, 6.66.
2 8	$C_{10}H_{11}ClFNO_4S \cdot 0.25H_2O$ 计算值 (%): C, 52.64; H, 3.42; N, 3.07; Cl, 7.77; F, 4.16; S, 7.03. 实测值 (%): C, 52.59; H, 2.33; N, 3.12; Cl, 7.80; F, 4.00, S, 7.11.	$C_{11}H_{11}ClFNO_4S$ 计算值 (%): C, 51.01; H, 2.62; N, 3.30; Cl, 8.37; F, 4.48; S, 6.72. 实测值 (%): C, 51.21; H, 2.73; N, 3.30; Cl, 8.21; F, 4.51; S, 7.59.
2 9	$C_{10}H_{11}ClFNO_4S \cdot 0.25H_2O$ 计算值 (%): C, 52.64; H, 3.42; N, 3.07; Cl, 7.77; F, 4.16; S, 7.03. 实测值 (%): C, 52.55; H, 3.50; N, 3.09; Cl, 7.80; F, 4.31, S, 7.23.	$C_{11}H_{11}ClFNO_4S \cdot 0.25H_2O$ 计算值 (%): C, 50.48; H, 2.71; N, 3.27; Cl, 8.28; F, 4.44; S, 7.49. 实测值 (%): C, 50.29; H, 3.06; N, 3.11; Cl, 8.08; F, 4.85, S, 7.62.

(表 5-3')

实施例	酯衍生物 (I c)	羧酸 (I d)
3 0	$C_{20}H_{11}ClF_2NO_2S \cdot 0.25H_2O$ 计算值 (%): C, 50.64; H, 3.08; N, 2.95; Cl, 7.47; F, 8.01; S, 6.76. 实测值 (%): C, 50.59; H, 3.20; N, 3.00; Cl, 7.47; F, 8.11, S, 6.82.	$C_{19}H_{10}ClF_2NO_2S \cdot 0.1C_2H_5O$ 计算值 (%): C, 49.20; H, 2.47; N, 3.12; Cl, 7.89; F, 8.46; S, 7.14. 实测值 (%): C, 48.94; H, 2.69; N, 3.03; Cl, 7.67; F, 8.07, S, 6.98.
3 1	$C_{20}H_{11}Cl_2NO_2S \cdot 0.25H_2O$ 计算值 (%): C, 50.81; H, 3.30; N, 2.96; Cl, 15.00; S, 6.78. 实测值 (%): C, 50.73; H, 3.41; N, 3.03; Cl, 15.15; S, 6.89.	$C_{19}H_{11}Cl_2NO_2S \cdot 0.5H_2O$ 计算值 (%): C, 48.12; H, 2.69; N, 3.12; Cl, 15.78; S, 7.14. 实测值 (%): C, 48.28; H, 2.81; N, 2.98; Cl, 15.31; S, 7.10.
3 2	$C_{20}H_{11}Cl_3NO_2S \cdot 0.5H_2O$ 计算值 (%): C, 46.93; H, 2.95; N, 2.72; Cl, 20.78; S, 6.27. 实测值 (%): C, 46.50; H, 2.86; N, 2.72; Cl, 21.52; S, 6.57.	$C_{19}H_{10}Cl_3NO_2S \cdot C_2H_5OH$ 计算值 (%): C, 46.13; H, 3.10; N, 2.69; Cl, 20.42; S, 6.16. 实测值 (%): C, 46.30; H, 2.91; N, 2.63; Cl, 20.26; S, 6.02.

(表 5-4)

实施例	酯衍生物 (I c)	羧酸 (I d)
3 3		$C_{10}H_{11}BrClNO_2S \cdot 0.2C_6H_{10}O$ 计算值 (%): C, 45.20; H, 2.62; N, 2.80; Br, 16.10; Cl, 7.10; S, 6.42. 实测值 (%): C, 45.08; H, 2.85; N, 2.69; Br, 16.12; Cl, 7.02; S, 6.46.
3 4	$C_{20}H_{11}ClN_2O_8S \cdot 0.5H_2O$ 计算值 (%): C, 49.24; H, 3.31; N, 5.74; Cl, 7.27; S, 6.57. 实测值 (%): C, 49.04; H, 2.23; N, 5.82; Cl, 7.52; S, 7.31.	$C_{10}H_{11}ClN_2O_8S$ 计算值 (%): C, 47.96; H, 2.46; N, 6.21; Cl, 7.86; S, 7.11. 实测值 (%): C, 48.21; H, 2.64; N, 6.14; Cl, 7.89; S, 7.23.
3 5	$C_{21}H_{11}ClN_2O_7S \cdot 0.5H_2O$ 计算值 (%): C, 52.85; H, 4.03; N, 5.60. 实测值 (%): C, 52.69; H, 3.93; N, 5.61.	$C_{10}H_{11}ClN_2O_7S \cdot H_2O$ 计算值 (%): C, 50.18; H, 3.51; N, 6.50; Cl, 8.23; S, 7.44. 实测值 (%): C, 49.92; H, 3.43; N, 6.47; Cl, 8.58; S, 7.58.
3 6	$C_{17}H_{11}ClNO_2S$ 计算值 (%): C, 61.89; H, 4.23; N, 2.67; Cl, 6.77; S, 6.12. 实测值 (%): C, 61.78; H, 4.40; N, 2.65; Cl, 6.61; S, 6.29.	$C_{15}H_{10}ClNO_2S \cdot 0.25H_2O$ 计算值 (%): C, 60.00; H, 3.73; N, 2.80; Cl, 7.08; S, 6.41. 实测值 (%): C, 60.13; H, 4.25; N, 2.70; Cl, 6.48; S, 6.09.
3 7	$C_{21}H_{11}ClNO_2S \cdot 0.5H_2O$ 计算值 (%): C, 53.34; H, 4.05; N, 2.96; Cl, 7.50; S, 6.78. 实测值 (%): C, 53.51; H, 4.03; N, 2.82; Cl, 7.82; S, 7.28.	$C_{10}H_{11}ClNO_2S \cdot 0.5H_2O$ 计算值 (%): C, 51.30; H, 3.40; N, 3.15; Cl, 7.97; S, 7.21. 实测值 (%): C, 51.46; H, 3.59; N, 2.98; Cl, 7.68; S, 7.48.
3 8	$C_{21}H_{11}ClNO_2S \cdot 0.5C_6H_{10}O$ 计算值 (%): C, 53.72; H, 3.69; N, 2.85; Cl, 7.21; S, 6.52. 实测值 (%): C, 53.56; H, 3.91; N, 3.01; Cl, 7.53; S, 6.15.	$C_{10}H_{11}ClNO_2S \cdot 0.5C_6H_{10}O$ 计算值 (%): C, 52.75; H, 3.82; N, 2.80; Cl, 7.08; S, 6.40. 实测值 (%): C, 52.30; H, 4.31; N, 2.76; Cl, 6.85; S, 6.15.
3 9	$C_{13}H_{11}ClNO_2S$ 计算值 (%): C, 58.04; H, 4.66; N, 2.94; Cl, 7.45; S, 6.74. 实测值 (%): C, 57.76; H, 4.71; N, 2.84; Cl, 7.62; S, 7.13.	$C_{21}H_{11}ClNO_2S \cdot 0.25H_2O$ 计算值 (%): C, 55.75; H, 4.12; N, 3.10; Cl, 7.84; S, 7.09. 实测值 (%): C, 55.86; H, 4.14; N, 2.94; Cl, 7.71; S, 6.69.
4 0		(Mass: $m/z=372 (M^+)$)
4 1	$C_{11}H_{17}ClN_2O_8S \cdot 0.5H_2O$ 计算值 (%): C, 46.89; H, 4.43; N, 6.84; Cl, 8.65; S, 7.82. 实测值 (%): C, 47.02; H, 4.32; N, 6.74; Cl, 8.55; S, 7.85.	$C_{10}H_{11}ClN_2O_8S$ 计算值 (%): C, 45.11; H, 3.51; N, 7.51; Cl, 9.51; S, 8.60. 实测值 (%): C, 45.53; H, 3.71; N, 6.99; Cl, 9.21; S, 8.69.
4 2	$C_{18}H_{11}ClN_2O_7S$ 计算值 (%): C, 48.82; H, 4.32; N, 6.33; Cl, 8.00; S, 7.24. 实测值 (%): C, 48.76; H, 4.40; N, 6.60; Cl, 8.01; S, 7.19.	$C_{10}H_{11}ClN_2O_7S \cdot 0.4H_2O$ 计算值 (%): C, 45.54; H, 3.77; N, 6.64; Cl, 8.40; S, 7.60. 实测值 (%): C, 45.57; H, 3.94; N, 6.67; Cl, 8.22; S, 8.04.

(表 5-5)

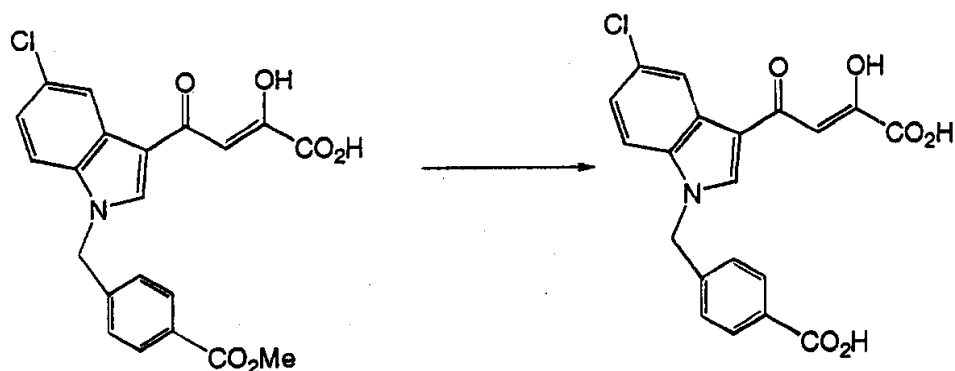
实施例	酯衍生物 (I c)	羧酸 (I d)
4 3		$C_{13}H_{11}NO_4$ 计算值 (%): C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71. 实测值 (%): C, 63.54; H, 4.52; N, 5.77.
4 4		$C_{13}H_{10}ClNO_4$ 计算值 (%): C, 55.83; H, 3.60; N, 5.00; Cl, 12.68. 实测值 (%): C, 55.58; H, 3.90; N, 5.22; Cl, 12.40.
4 5		$C_{13}H_{10}ClNO_4 \cdot 0.2C_2H_5OH \cdot 0.1H_2O$ 计算值 (%): C, 55.37; H, 3.95; N, 4.82; Cl, 12.20. 实测值 (%): C, 55.61; H, 4.00; N, 5.00; Cl, 11.86.
4 6	$C_{17}H_{14}BrNO_4$ 计算值 (%): C, 53.70; H, 4.77; N, 3.68; Br, 21.01. 实测值 (%): C, 53.71; H, 4.81; N, 3.72; Cl, 20.98.	$C_{17}H_{14}BrNO_4$ 计算值 (%): C, 52.48; H, 4.40; N, 3.83; Br, 21.82. 实测值 (%): C, 52.43; H, 4.33; N, 3.84; Cl, 21.86.
4 7	$C_{17}H_{14}ClNO_4 \cdot 0.1H_2O$ 计算值 (%): C, 65.71; H, 4.73; N, 3.65; Cl, 9.24. 实测值 (%): C, 65.73; H, 4.83; N, 3.70; Cl, 9.17.	$C_{17}H_{14}ClNO_4 \cdot 0.1H_2O$ 计算值 (%): C, 63.82; H, 4.00; N, 3.92; Cl, 9.91. 实测值 (%): C, 63.68; H, 4.08; N, 4.03; Cl, 9.88.
4 8		$C_{17}H_{13}BrN_2O_4$ 计算值 (%): C, 51.71; H, 2.90; N, 12.70; Br, 18.11. 实测值 (%): C, 51.46; H, 2.96; N, 12.74; Br, 18.22.
4 9	$C_{17}H_{14}OCINO_4$ 计算值 (%): C, 69.21; H, 4.65; N, 3.23; Cl, 8.17. 实测值 (%): C, 69.31; H, 4.77; N, 3.11; Cl, 8.01.	$C_{17}H_{14}ClNO_4$ 计算值 (%): C, 68.07; H, 3.97; N, 3.45; Cl, 8.74. 实测值 (%): C, 68.44; H, 3.99; N, 3.51; Cl, 8.22.
5 0	$C_{17}H_{14}ClNO_4 \cdot 0.7H_2O$ 计算值 (%): C, 68.63; H, 4.99; N, 2.96; Cl, 7.50. 实测值 (%): C, 68.77; H, 5.18; N, 3.13; Cl, 6.92.	$C_{17}H_{14}ClNO_4$ 计算值 (%): C, 69.53; H, 4.20; N, 3.24; Cl, 8.21. 实测值 (%): C, 69.54; H, 4.28; N, 3.48; Cl, 8.12.
5 1	$C_{17}H_{14}OCINO_4$ 计算值 (%): C, 70.04; H, 4.52; N, 3.14; Cl, 7.95. 实测值 (%): C, 69.93; H, 4.65; N, 3.32; Cl, 7.66.	$C_{17}H_{14}ClNO_4$ 计算值 (%): C, 69.53; H, 4.20; N, 3.24; Cl, 8.21. 实测值 (%): C, 69.51; H, 4.32; N, 3.54; Cl, 8.03.

(表 5-6)

実施例	酯衍生物 (I c)	羧酸 (I d)
5 2	$C_{18}H_{18}ClNO_4 \cdot 0.5H_2O$ 計算値 (%):C,61.36; H,5.29; N,3.98; Cl,10.06. 実測値 (%):C,61.41; H,5.30; N,4.09; Cl, 9.89.	$C_{17}H_{17}ClNO_4$ 計算値 (%):C,60.10; H,4.41; N,4.38; Cl,11.29. 実測値 (%):C,59.95; H,4.57; N,4.35; Cl,10.90.
5 3	$C_{13}H_7OCINO_4 \cdot 0.25H_2O$ とし 計算値 (%):C,61.88; H,4.63; N,3.14; Cl,7.94. 実測値 (%):C,61.70; H,4.69; N,3.26; Cl,7.67.	$C_{11}H_{11}ClNO_4 \cdot 0.5H_2O$ 計算値 (%):C,59.15; H,4.05; N,3.31; Cl,8.38. 実測値 (%):C,59.42; H,4.09; N,3.54; Cl,8.71.
5 4		$C_{11}H_{11}ClNO_4 \cdot H_2O$ 計算値 (%):C,58.41; H,4.20; N,3.24; Cl,8.21. 実測値 (%):C,58.75; H,4.09; N,3.30; Cl,8.31.
5 5	$C_{11}H_{11}ClNO_4S \cdot 0.25H_2O$ とし 計算値 (%):C,55.75; H,4.12; N,3.10; Cl,7.84; S,7.09. 実測値 (%):C,55.79; H,4.18; N,3.12; Cl,7.64; S,7.12.	$C_{11}H_{11}ClNO_4S \cdot 0.5H_2O$ 計算値 (%):C,53.21; H,3.53; N,3.29; Cl,8.27; S,7.48. 実測値 (%):C,53.59; H,3.70; N,3.19; Cl,8.05; S,7.42.
5 6	$C_{11}H_{17}ClN_2O_4$ 計算値 (%):C,61.10; H,4.15; N,6.79; Cl,8.59. 実測値 (%):C,60.97; H,4.31; N,6.64; Cl,8.38.	$C_{11}H_{13}ClN_2O_4 \cdot 0.5C_2H_4O_2$ 計算値 (%):C,58.82; H,4.00; N,6.53; Cl,8.27. 実測値 (%):C,58.78; H,4.10; N,6.70; Cl,8.11.
5 7	$C_{17}H_7OCINO_4$ 計算値 (%):C,70.03; H,4.52; N,3.14; Cl,7.95. 実測値 (%):C,69.82; H,4.65; N,3.10; Cl,8.20.	$C_{15}H_{15}ClNO_4 \cdot 0.3H_2O$ 計算値 (%):C,68.67; H,4.29; N,3.20; Cl,8.11. 実測値 (%):C,68.90; H,4.37; N,3.28; Cl,8.31.
5 8		$C_{11}H_{11}FNO_4S$ 計算値 (%):C,61.93; H,3.46; N,3.01; F,4.08; S,6.89. 実測値 (%):C,62.00; H,3.66; N,3.26; F,3.98, S,6.61.
5 9	$C_{17}H_{13}NO_4$ 計算値 (%):C,76.22; H,5.45; N,3.29. 実測値 (%):C,76.15; H,5.52; N,3.32.	$C_{11}H_{11}NO_4$ 計算値 (%):C,75.90; H,5.14; N,3.44. 実測値 (%):C,75.85; H,5.30; N,3.32.

实施例 60

4-[1-(4-羧基苄基)-5-氯吲哚-3-基]-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸



5

往 82 mg (0.2 mmol) 按类似于实施例 23 所述方法制备的 4-[5-氯-1-(4-甲氧羰基苄基)吲哚-3-基]-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸在 75% MeOH (35 ml) 中的溶液中加入 42 mg (1.0 mmol) LiOH。混合物在室温下搅拌 5 小时后在减压下脱除溶剂。残留物用 1N 盐酸酸化，然后用乙酸乙酯萃取。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，然后干燥。蒸出溶剂，残留物从乙酸乙酯/乙醚中重结晶，得到 63 mg 标题化合物。产率：79%。

m. p.: 245°C (分解)

NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.63 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.91 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.07 (1H, s).

元素分析 $C_{20}H_{14}ClNO_6 \cdot 0.25C_4H_8O_2$

计算值 (%): C, 59.80; H, 3.82; N, 3.32; Cl, 8.40.

实测值 (%): C, 59.85; H, 4.10; N, 3.30; Cl, 8.16.

15

按照实施例 60 的方法制备了实施例 61-62 中的化合物。

实施例 61

4-[1-(3-羧基苄基)-5-氯吲哚-3-基]-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸

NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.62 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.33 (1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.48 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.87-8.20 (2H, m), 8.23 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.10 (1H, s), 13.0 (2H, brs).

元素分析 $C_{20}H_{14}ClNO_6$

计算值 (%): C, 60.09; H, 3.53; N, 3.50; Cl, 8.87.

实测值 (%): C, 60.16; H, 3.94; N, 3.49; Cl, 8.66.

实施例 62

4 - [1 - (5 - 羧基噻吩 - 2 - 基甲基) - 5 - 氯吡啶 - 3 - 基] - 2
5 - 羧基 - 4 - 氧代 - 2 - 丁烯酸

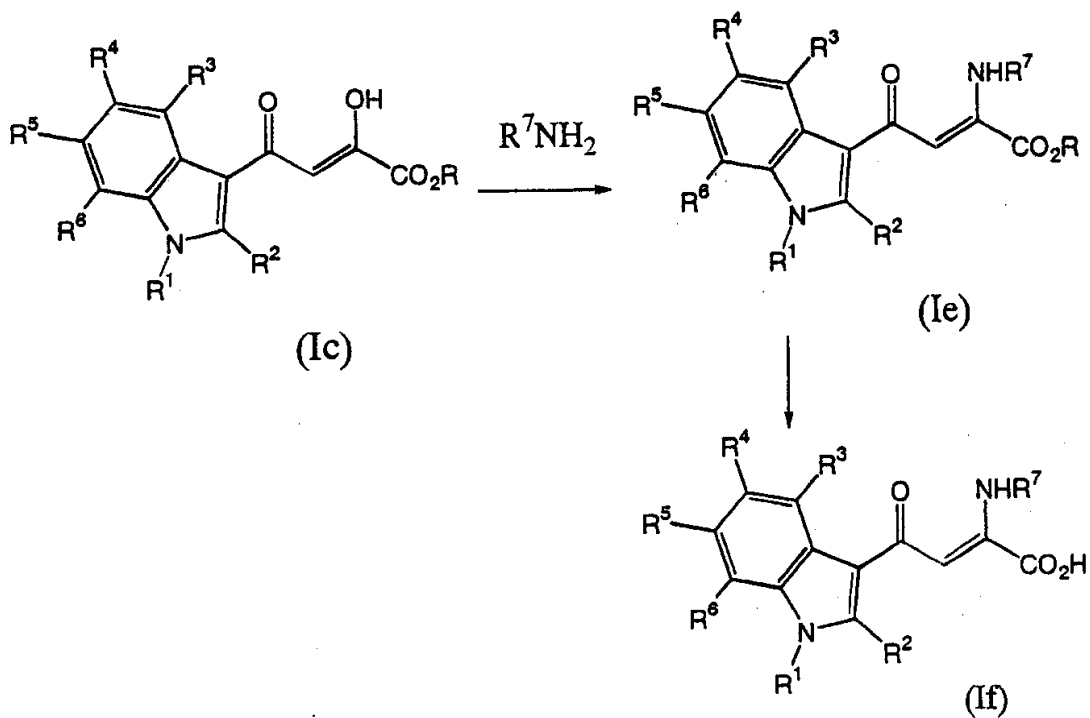
NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.78 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.59 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.04 (1H, s), 13.0 (1H, brs).

元素分析 $C_{18}H_{12}ClNO_6S \cdot 0.25C_4H_8O_2 \cdot 0.5H_2O$

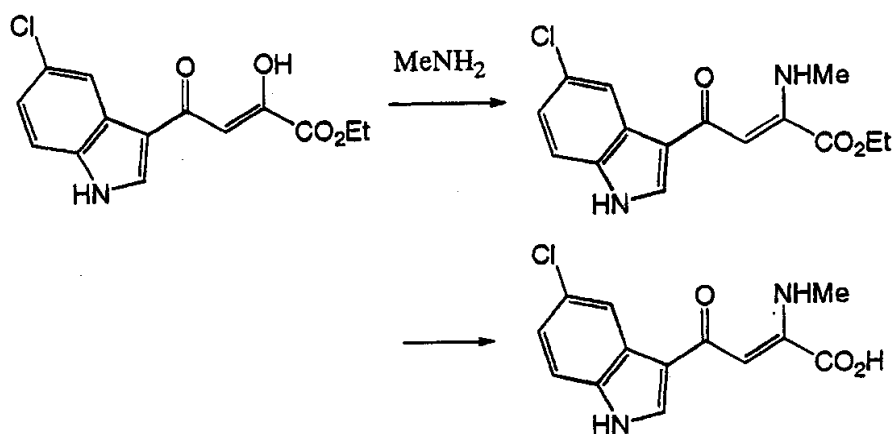
计算值 (%): C, 52.24; H, 3.46; N, 3.21; Cl, 8.11; S, 7.34.

实测值 (%): C, 52.56; H, 3.46; N, 3.34; Cl, 8.09; S, 7.47.

按照如下所示的合成路线制备了实施例 63 - 66 中的化合物。



实施例 63



5

(1) 4-(5-氯吲哚-3-基)-2-甲氨基-4-氧代-2-丁烯酸乙酯

往 0.59 g (2.0 mmol) 实施例 1 (1) 中制备的 4-(5-氯吲哚-3-基)-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸乙酯在 95% EtOH (10 ml) 中的溶液中加入 0.55 g (6.0 mmol) 甲胺乙酸盐。回流 2.5 小时后
10 将反应混合物浓缩，残留物溶于乙酸乙酯中，然后用水洗涤、干燥，并浓缩。所得残留物进行硅胶柱色谱精制（洗脱液：乙酸乙酯），得

到 0.23 g 油状标题化合物。产率：38%。

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.96 (3H, d, $J=5.4$ Hz), 4.32 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.99 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.28 (1H, s), 9.96 (1H, brm), 11.9 (1H, brs).

5 (2) 4-(5-氯吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-氧代-2-丁烯酸

往 0.22 g 上述 (1) 所述的酯的二噁烷 (2.2 ml) 溶液中加入 1N NaOH (0.9 ml)。搅拌 2 小时后混合物用 1N 盐酸 (0.9 ml) 处理, 然后减压浓缩。残留物用水稀释。过滤收集所得结晶, 用水和 95% EtOH 洗涤, 得到 0.15 g 标题化合物。产率: 80%。

10 m. p.: 228 - 229°C (分解)

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.00 (3H, d, $J=5.6$ Hz), 6.04 (1H, s), 7.22 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.0 Hz), 7.53 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.66 (1H, brm), 8.75 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 12.5 (1H, brs).

元素分析 $C_{13}H_{11}ClN_2O_3$

计算值 (%): C, 56.04; H, 3.98; N, 10.05; Cl, 12.72.

实测值 (%): C, 56.06; H, 4.05; N, 10.32; Cl, 12.62.

在实施例 64-66 中, 按照实施例 63 的方法制备了其它酯衍生物 (Ie) 和相应的羧酸。

15 实施例 64

(1) 4-(1-苄基-5-氯吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-氧代-2-丁烯酸乙酯

m. p.: 131 - 132°C (从 95% EtOH 中重结晶)

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.10 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 4.36 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.32 (2H, s), 5.99 (1H, s), 7.08-7.35 (7H, m), 7.71 (1H, s), 8.44 (1H, t, $J=1.2$ Hz).

元素分析 $C_{22}H_{21}ClN_2O_3$

计算值 (%):C,66.58; H,5.33; N,7.06; Cl,8.93.

实测值 (%):C,66.53; H,5.39; N,8.77; Cl,7.11.

(2) 4-(1-苄基-5-氯咪唑-3-基)-2-甲氨基-4-氧代-2-丁烯酸

5 m. p.: 205 - 210°C (分解) (从 95% EtOH 中重结晶)

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.02 (3H, d, $J=5.4$ Hz), 5.56 (2H, s), 6.03 (1H, s), 7.25-7.38 (6H, m), 7.62(1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.72 (1H, brq, $J=5.4$ Hz), 8.90 (1H, s).元素分析 $C_{20}H_{17}ClN_2O_3$

计算值 (%):C,65.13; H,4.65; N,7.60; Cl,9.61.

实测值 (%):C,65.04; H,4.60; N,7.77; Cl,9.36.

实施例 65

10 (1) 4-(1-苄基-5-氯咪唑-3-基)-2-(2-乙氧基乙氧基)-4-氧代-2-丁烯酸乙酯

m. p.: 73 - 74°C (从 i -Pr₂O 中重结晶)

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.37 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.46-3.67 (6H, m), 4.34 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.32 (2H, s), 6.01 (1H, s), 7.08-7.36 (7H, m), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, t, $J=1.2$ Hz).元素分析 $C_{25}H_{27}ClN_2O_4$

计算值 (%):C,66.00; H,5.98; N,6.16; Cl,7.79.

实测值 (%):C,66.10; H,6.26; N,6.18; Cl,7.66.

15 (2) 4-(1-苄基-5-氯咪唑-3-基)-2-(2-乙氧基乙氧基)-4-氧代-2-丁烯酸

m. p.: 184 - 186°C (分解) (从 95% EtOH 中结晶)

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.10 and 1.15 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.40-3.70 (6H, m), 5.47 and 5.56 (2H, s), 6.01 and 6.03 (1H, s), 7.18-7.64 (7H, m), 8.20 and 8.29 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.54 and 8.96 (1H, s), 8.26 and 10.2 (1H, brs).

元素分析 $C_{23}H_{23}ClN_2O_4 \cdot 0.2H_2O$

计算值 (%):C,64.17; H,5.48; N,6.51; Cl,8.24.

实测值 (%):C,64.27; H,5.71; N,6.71; Cl,8.13.

实施例 66

(1) 2-氨基-4-(咪唑-3-基)-4-氧代-2-丁烯酸乙酯
m. p.: 200-205°C (从乙酸乙酯中重结晶)

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 4.38 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 6.51 (1H, s), 7.25-7.45 (4H, m), 7.89 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 8.42-8.60 (2H, brm).

元素分析 $C_{14}H_{14}N_2O_3$

计算值 (%):C,65.11; H,5.46; N,10.85.

实测值 (%):C,65.08; H,5.54; N,10.66.

(2) 上述的乙酯在二噁烷中用等当量 1N NaOH 处理。在室温下搅拌 3 小时后将混合物减压浓缩至干，得到 2-氨基-4-(咪唑-3-基)-4-氧代-2-丁烯酸钠盐。

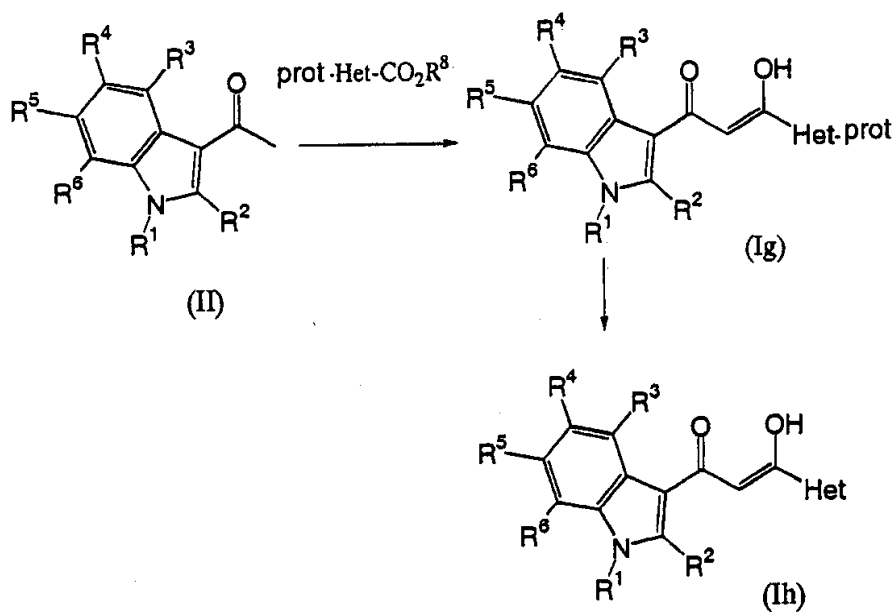
NMR (d_6 -DMSO) δ : 6.29 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.01-7.20 (2H, m), 7.36-7.48 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.22-8.35 (1H, m), 9.22 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 11.6 (1H, brs).

元素分析 $C_{12}H_9N_2O_3Na \cdot 0.6H_2O$

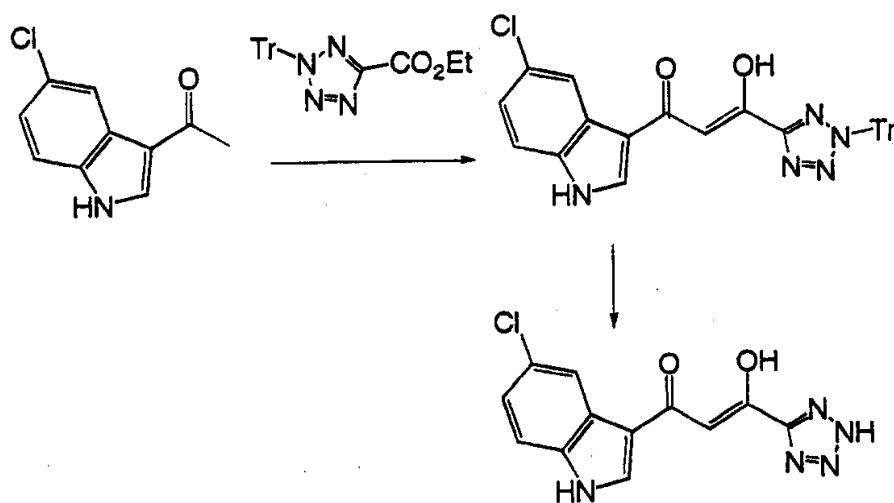
计算值 (%):C,54.80; H,3.91; N,10.65.

实测值 (%):C,54.71; H,3.92; N,10.62.

按照下述反应路线制备了实施例 67-71 中的化合物。



实施例 67



5

(1) 1-(5-氯吡唑-3-基)-3-羟基-3-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)-丙烯酮

在 -65℃, 往 0.58 g (3.0 mmol) 3-乙酰基-5-氯吡唑的 THF (9 ml) 溶液中滴加 1M LHMDS (9 ml, 9 mmol) 的 THF 溶液。让混合物温热至 -20℃, 在此温度下搅拌 1 小时。冷却至 -65℃ 后往其中加入 1.73 g (4.5 mmol) 2-三苯甲基-2H-四唑-5-羧酸乙酯的 THF (3 ml) 溶液。让反应混合物逐渐温热至室温, 并搅拌 2 小时。

将反应混合物倒入到过量的饱和氯化铵水溶液中。过滤收集沉淀物，将其溶解于 THF (100 ml) 中，然后干燥。此外，水层用乙酸乙酯萃取 2 次。乙酸乙酯层用水洗涤，然后干燥。将合并的溶液浓缩，所得残留物用乙酸乙酯洗涤，得到 1.40 g 黄色粉状标题化合物。产率：

5 88%。

NMR(d_6 -DMSO) δ : 6.66 (1H, s), 7.05-7.08 (5H, m), 7.14 (1H, dd, $J=8.4$ Hz, 2.1 Hz), 7.39-7.44 (11H, m), 8.01 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.7 (1H, brs).

(2) 1 - (5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 3 - 羟基 - 3 - (2H - 四唑 - 5 - 基) 丙烯酮

10 往 0.64 g (1.2 mmol) 上面 (1) 得到的化合物的二噁烷 (9 ml) 溶液中加入 1N 盐酸 (7 ml)，然后将混合物回流 1 小时。冷却后过滤收集沉淀出的结晶，依次用乙酸乙酯和水洗涤，经干燥后得到 0.26 g 黄色结晶的标题化合物。产率：75%。

m. p.: 250°C (分解)

15

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.56 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.84 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 12.6 (1H, brs).

元素分析 $C_{12}H_9ClN_5O_2$

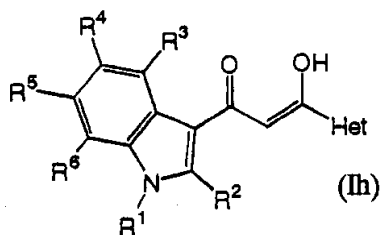
计算值 (%): C, 49.76; H, 2.78; N, 24.18; Cl, 12.24.

实测值 (%): C, 49.43; H, 3.08; N, 23.83; Cl, 11.93.

实施例 68 - 71

按照实施例 67 的方法制备了其中 Y 是杂芳基的化合物 (Ih)。各化合物的结构和物理性质示于下面。

(表 6-1)



实施例	Het	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	重结晶	m.p. (°C)
68	Tet	H	Ph(2-Cl)	H	H	H	H	i-PrzO	209-210
69	Tet	H	Bn(4-F)	H	Cl	H	H	EtzO	138
70	Tet	H	Bn(4-Cl)	H	Cl	H	H	EtzO	200
71	Tri	H	H	H	Cl	H	H	EtOAc	277-279

Tet: 2H-四唑-5-基; Tri: 1H-[1,2,4]-三唑-3-基

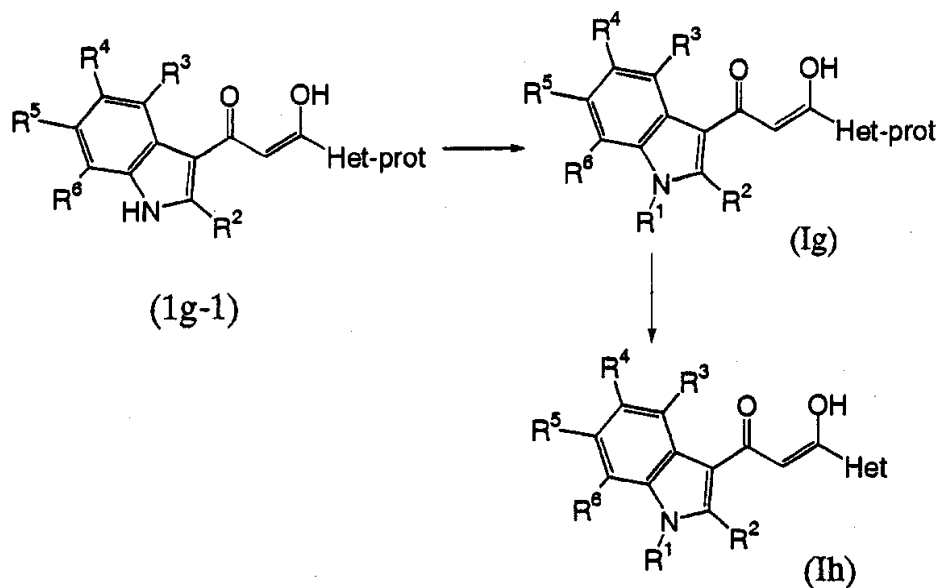
5 (表 6-2)

实施例	NMR 化学位移
68	(d ₆ -DMSO) δ : 6.37(1H, s), 7.32-7.37(2H, m), 7.51-7.59(2H, m), 7.65-7.77(3H, m), 8.25-8.28(1H, m), 12.7(1H, s).
69	(d ₆ -DMSO) δ : 7.01-7.55(8H, m), 8.01(1H, s), 12.5(1H, s), 15.2(1H, br).
70	(d ₆ -DMSO) δ : 4.54(2H, s), 6.99(1H, s), 7.27-7.42(5H, m), 7.53(1H, d, J=8.6Hz), 8.01(1H, d, J=1.6Hz), 12.6(1H, s).
71	(d ₆ -DMSO) δ : 7.09(1H, s), 7.28(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.54(1H, d, J=8.7Hz), 8.21(1H, d, J=2.4Hz), 8.69(2H, brs), 12.5(1H, s).

(表 6-3)

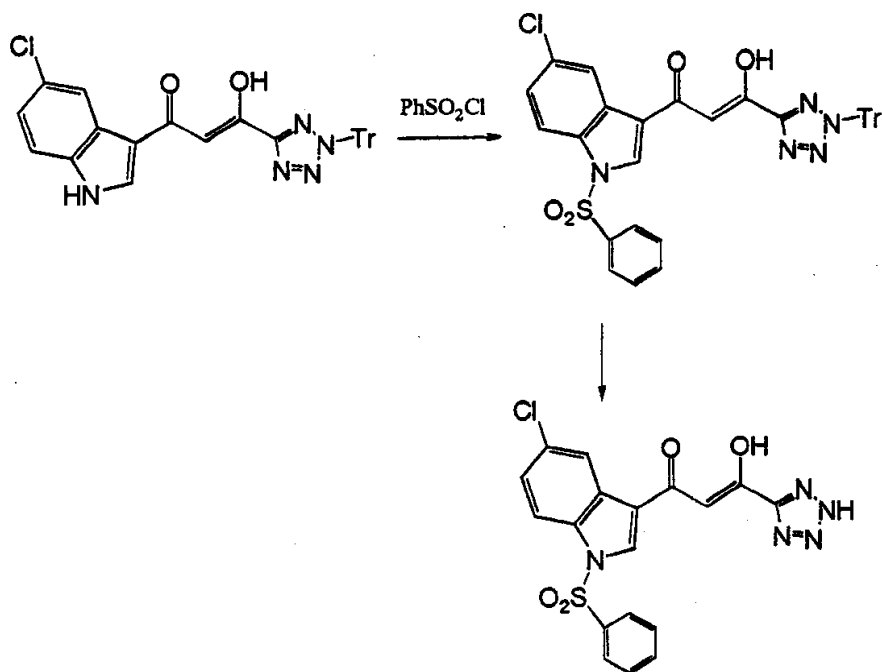
实施例	元素分析
68	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₅ O ₂ 0.075CHCl ₃ 计算值(%): C, 57.93; H, 3.25; N, 18.69; Cl, 11.59. 实测值(%): C, 57.90; H, 3.46; N, 18.42; Cl, 11.47.
69	C ₁₉ H ₁₃ ClFN ₅ O ₂ 0.4C ₄ H ₁₀ O 计算值(%): C, 57.88; H, 4.01; N, 16.35; Cl, 8.29; F, 4.44. 实测值(%): C, 57.50; H, 4.12; N, 16.21; Cl, 8.01; F, 4.33.
70	C ₁₉ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ O ₂ 0.5C ₄ H ₁₀ O 计算值(%): C, 55.89; H, 4.02; N, 15.52; Cl, 15.71. 实测值(%): C, 55.75; H, 4.07; N, 15.62; Cl, 15.50.
71	C ₁₃ H ₉ ClN ₄ O ₂ 0.2H ₂ O 0.1C ₄ H ₈ O ₂ 计算值(%): C, 53.45; H, 3.41; N, 18.61; Cl, 11.77. 实测值(%): C, 53.64; H, 3.42; N, 18.52; Cl, 11.74.

按照下述反应路线制备了实例 75-84 的化合物。



实施例 75

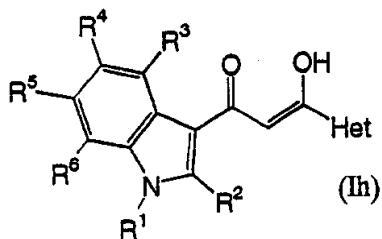
5



(1) 1-(1-(1-苯磺酰基-5-氯咪唑-3-基)-3-羟基-3-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)-丙烯酮

往 0.19 g (4.8 mmol) 氯化钠 (在矿物油中的 60% 悬浮液) 在 THF (16 ml) 中的悬浮液中加入 0.85 g (1.6 mmol) 实施例 67 中制

(表 7-1)



实施例	Het	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	重结晶溶剂	m.p. (°C)
76	Tet	-SO ₂ Ph	H	H	CF ₃	H	H	EtOAc-Et ₂ O	>250
77	Tet	-SO ₂ Ph(3-CF ₃)	H	H	Cl	H	H	EtOAc	256
78	Tet	-SO ₂ Ph(3,5-CF ₃)	H	H	Cl	H	H	EtOAc	>250
79	Tet	-SO ₂ Ph(2,4,6-iPr)	H	H	Cl	H	H	Et ₂ O-Hex	211
80	Tet	-SO ₂ -2-thienyl	H	H	Cl	H	H	EtOAc-i-Pr ₂ O	243
81	Tet	-CH ₂ Ph	H	H	Cl	H	H	含水二噁烷	>240
82	Tet	-CH ₂ Ph(4-N ₃)	H	H	Cl	H	H	含水二噁烷	>210
83	Tri	-SO ₂ Ph	H	H	Cl	H	H	含水二噁烷	282-284
84	Imi	-SO ₂ Ph	H	H	Cl	H	H	含水二噁烷	252-254

(注) 实施例84中的化合物是0.9HCl盐; Imi: 2-咪唑基

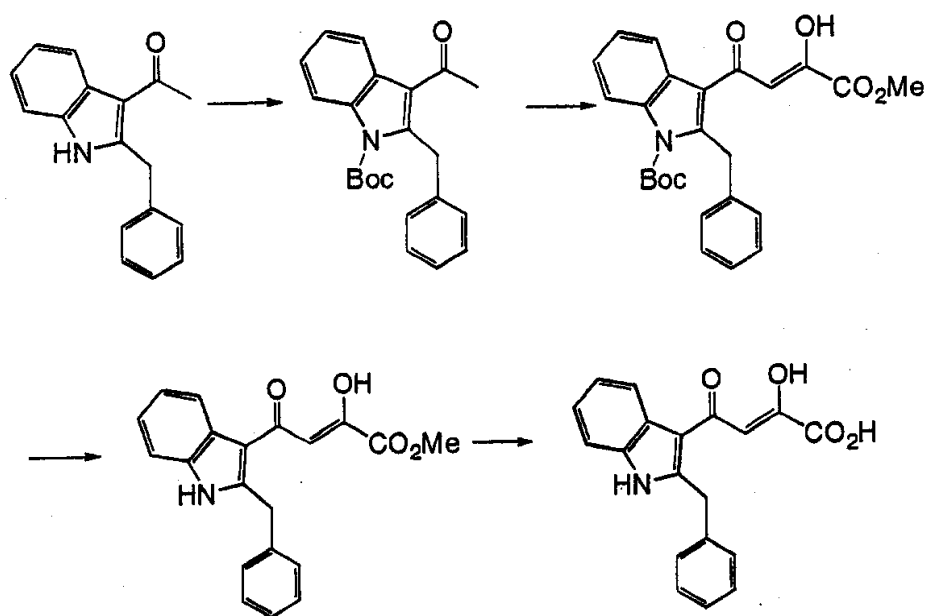
(表 7-2)

实施例	NMR 化学位移
76	(d ₆ -DMSO) δ :7.63-7.85(5H, m), 8.29(3H, m), 8.60(1H, s), 9.52(1H, s).
77	(d ₆ -DMSO) δ :7.53-7.55(2H, m), 7.90-7.97(1H, m), 8.08-8.26(3H, m), 8.51-8.59(2H, m), 9.44(1H, s).
78	(d ₆ -DMSO) δ :7.52(1H, s), 7.53(1H, dd, J=9.0Hz, 2.0Hz), 8.24(1H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=2.0Hz), 8.59(1H, s), 8.93(2H, s), 9.47(1H, s).
79	(CDCl ₃) δ :1.13(12H, d, J=7.0Hz), 1.26(6H, J=6.8Hz), 2.94(1H, sept, J=6.8Hz), 4.08(2H, sept, J=7.0Hz), 7.23(5H, m), 8.32(1H, s), 8.43(1H, s), 12.5(2H, brs).
80	(d ₆ -DMSO) δ :7.26-7.30(1H, m), 7.55-7.60(2H, m), 8.00-8.28(4H, m), 9.34(1H, s).
81	(d ₆ -DMSO) δ :5.56(2H, s), 7.24(1H, s), 7.28-7.37(6H, m), 7.79(1H, d, J=9.0Hz), 8.22(1H, d, J=2.4Hz), 9.11(1H, s).
82	(d ₆ -DMSO) δ :5.55(2H, s), 7.11(2H, d, J=8.4Hz), 7.23(1H, s), 7.35(1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.44(2H, d, J=8.4Hz), 7.70(1H, d, J=9.0Hz), 8.22(1H, d, J=2.4Hz), 9.10(1H, s).
83	(d ₆ -DMSO) δ :7.36(1H, s), 7.51(1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 7.64-7.71(2H, m), 7.76-7.82(1H, m), 8.05(1H, d, J=8.7Hz), 8.12-8.17(1H, m), 8.22-8.27(2H, m), 8.80(1H, brs), 9.22(1H, s).
84	(d ₆ -DMSO) δ :7.45-7.54(3H, m), 7.65-7.70(3H, m), 7.77-7.82(1H, m), 8.00-8.07(1H, m), 8.12-8.22(3H, m), 9.10(1H, s).

(表 7-3)

实施例	化合物(Ih)
76	$C_{19}H_{12}F_3N_5O_4S \cdot 0.2H_2O$ 计算值 (%):C,48.87; H,2.68; N,15.00; F,12.20; S,6.87. 实测值 (%):C,48.78; H,2.87; N,15.00; F,11.83; S,6.82.
77	$C_{19}H_{11}ClF_3N_5O_4S$ 计算值 (%):C,45.84; H,2.23; N,14.07; Cl,7.12; F,11.45; S,6.44. 实测值 (%):C,45.76; H,2.51; N,14.02; Cl,7.29; F,11.45; S,6.46.
78	$C_{20}H_{10}ClF_6N_5O_4S$ 计算值 (%):C,42.45; H,1.78; N,12.38; Cl,6.27; F,20.15; S,5.67. 实测值 (%):C,44.40; H,1.88; N,12.26; Cl,6.27; F,20.37; S,5.71.
79	$C_{27}H_3OCIN_5O_4S$ 计算值 (%):C,58.32; H,5.44; N,12.59; Cl,6.38; S,5.77. 实测值 (%):C,58.37; H,5.45; N,12.30; Cl,6.43; S,5.66.
80	$C_{16}H_{10}ClN_5O_4S_2 \cdot 0.25C_4H_8O_2$ 计算值 (%):C,44.59; H,2.64; N,15.29; Cl,7.74; S,14.01. 实测值 (%):C,44.55; H,2.85; N,15.04; Cl,7.98; S,14.06.
81	$C_{19}H_{14}ClN_5O_2$ 计算值 (%):C,60.09; H,3.72; N,18.44; Cl,9.33. 实测值 (%):C,60.06; H,3.89; N,18.42; Cl,9.13.
82	$C_{19}H_{13}ClN_5O_2$ 计算值 (%):C,54.23; H,3.11; N,26.63; Cl,8.42. 实测值 (%):C,54.56; H,3.37; N,26.59; Cl,7.94.
83	$C_{19}H_{13}ClN_4O_4S$ 计算值 (%):C,53.21; H,3.06; N,13.06; Cl,8.27; S,7.48. 实测值 (%):C,53.43; H,3.36; N,12.85; Cl,8.17; S,7.40.
84	$C_{20}H_{14}ClN_3O_4S \cdot 0.9HCl$ 计算值 (%):C,52.15; H,3.26; N,9.12; Cl,14.62; S,6.96. 实测值 (%):C,51.99; H,3.49; N,9.08; Cl,14.34; S,7.19.

实施例 85



5 (1) 4-(2-苄基吲哚-3-基)-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸甲酯

(a) 在冰冷却下往 2.70 g (10.8 mmol) 参考例 1 中制备的 3-乙酰基-2-苄基吲哚的 THF (20 ml) 溶液中加入 122 mg (1 mmol) 4-二甲氨基吡啶, 然后再滴加 2.8 g (13 mmol) 二叔丁基二碳酸酯的 THF (5 ml) 溶液。在室温下搅拌 1 小时后让反应混合物在乙酸乙酯和水之间进行分配。乙酸乙酯层用水洗涤、干燥, 经浓缩后得到 18 g 结晶状 3-乙酰基-1-叔丁氧羰基-2-苄基吲哚。产率: 48%。

NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.40 (9H, s), 2.63 (3H, s), 4.81 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.10-7.46 (5H, m), 7.98-8.10 (2H, m).

15 (b) 在 -70°C 往 1.75 g (5.0 mmol) 上述 (a) 得到的化合物的 THF (50 ml) 溶液中加入 1M LHMDS (6 ml, 6 mmol) 的 THF 溶液。然后让混合物温热至 0°C , 并在此温度下搅拌 1 小时。再将该混合物冷却至 -70°C , 然后用 709 mg (6.0 mmol) 草酸二乙酯的 THF (6 ml) 溶液进行处理。让反应混合物逐步温热, 在 -30°C 搅拌 1 小时。将反应混合物倒入到饱和氯化铵水溶液中, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取物

用水洗涤后干燥。脱除溶剂后得到 4-(2-苄基-1-叔丁氧羰基-吡啶-3-基)-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸甲酯油状物。

NMR(CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 3.90 (3H, s), 4.83 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.15-7.32 (3H, m), 7.34-7.46 (2H, m), 7.90-8.02 (1H, m).

5 (c) 往 2.1 g (4.8 mmol) 上述 (b) 得到的化合物中加入 2 ml 三氯乙酸。在室温下搅拌 2 小时后将混合物减压浓缩。残留物倒入冰水中，然后用乙酸乙酯萃取。萃取物依次用碳酸氢钠和水洗涤，然后干燥。脱除溶剂后将所得到的黄色粉末用乙酸乙酯/正己烷进行重结晶，得到 0.96 g 标题化合物。产率 60%，m. p.: 197-199°C (分解)。

10

NMR (d₆-DMSO) δ: 3.83 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.05-7.40 (7H, m), 7.44-7.56 (1H, m), 7.90-8.04 (1H, m), 12.5 (1H, brs).

元素分析 (for C₂₀H₁₇NO₄)

计算值 (%): C, 71.63; H, 5.11; N, 4.18.

实测值 (%): C, 71.62; H, 5.23; N, 4.22.

(2) 4-(2-苄基吡啶-3-基)-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸

15 往 0.51 g (15 mmol) 上述 (1) 得到的甲酯的二噁烷 (20 ml) 溶液中加入 15 ml 1N 盐酸。将混合物回流 1 小时。冷却后过滤收集沉淀出的结晶，用水洗涤。随后将所得结晶溶于饱和碳酸氢钠水溶液中，然后用乙酸乙酯洗涤。水层用 1N 盐酸酸化至 pH 4，然后用乙酸乙酯萃取。萃取物经洗涤、干燥和浓缩后得到黄色粉末。该粉末用乙酸乙酯/正己烷重结晶后得到 0.31 g 标题化合物。产率: 64%，m. p.: 20 165-167°C。

NMR (d_6 -DMSO) δ : 4.52 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.18-7.38 (7H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 12.4 (1H, brs), 13.8 (1H, brs).

元素分析 $C_{19}H_{15}NO_4$

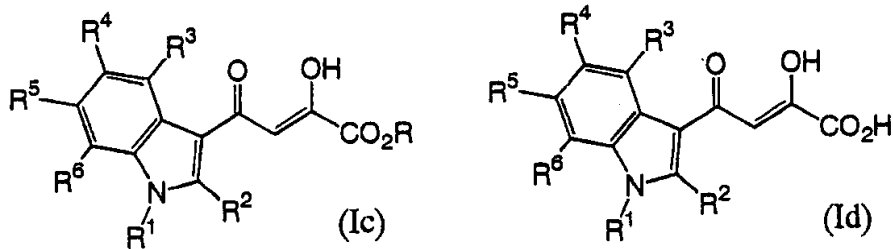
计算值 (%): C, 71.02; H, 4.70; N, 4.36.

实测值 (%): C, 70.97; H, 4.72; N, 4.43.

实施例 86 - 90

按与实施例 85 相同的方法制备了其它酯衍生物 (Ic, R = Me) 及其相应的羧酸 (R = H)。各化合物的结构和物理数据示于下面。

(表 8-1)



实施例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	重结晶/m.p. (°C)	
							酯 (Ic, R=Me)	羧酸 (Id)
86	H	-CH ₂ Ph(4-F)	H	H	H	H	EtOAc-Hex 187-190	EtOAc-Hex 168-170
87	H	Ph(2-Cl)	H	Cl	H	H	EtOAc-Hex 224-226	EtOAc-Hex 230-235
88	H	Ph(2-F)	H	Cl	H	H	EtOAc-Hex 225-227	EtOAc-Hex 203-208
89	H	-COPh	H	Cl	H	H	EtOAc-Hex 207-210	CHCl ₃ 190-193
90	H	Bu	H	H	H	H	油	甲苯 172-173

(表 8-2)

实施例	Ic	Id
86	(d ₆ -DMSO) δ :3.84(3H, s), 4.50(2H, s), 6.86(1H, s), 7.18(2H, t, J=9.0Hz), 7.21-7.40(5H, m), 7.46-7.55(1H, m), 7.92-8.00(1H, m).	(d ₆ -DMSO) δ :4.50(2H, s), 6.89(1H, s), 7.14(2H, t, J=7.5Hz), 7.20-7.30(2H, m), 7.30-7.38(2H, m), 7.44-7.52(1H, m), 7.86-7.98(1H, m), 12.4(1H, s), 13.9(1H, brs).
87	(d ₆ -DMSO) δ :3.65(3H, S), 5.95(1H, s), 7.36(1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.50-7.80(5H, m), 8.30(1H, d, J=2.0Hz), 12.9(1H, brs).	(d ₆ -DMSO) δ :5.98(1H, s), 7.35(1H, dd, J=10.2Hz, 1.6Hz), 7.46-7.80(5H, m), 8.29(1H, s), 12.8(1H, s), 13.4(1H, brs).
88	(d ₆ -DMSO) δ :3.67(3H, s), 6.15(1H, s), 7.35(1H, dd, J=7.0Hz, 1.6Hz), 7.40-7.60(3H, m), 7.62-7.82(2H, m), 8.27(1H, d, J=1.6Hz), 12.9(1H, brs).	(d ₆ -DMSO) δ :6.15(1H, s), 7.35(1H, dd, J=6.3Hz, 2.4Hz), 7.40-7.58(3H, m), 7.62-7.76(2H, m), 8.24(1H, d, J=1.6Hz), 12.8(1H, s), 13.6(1H, brs).
89	(d ₆ -DMSO) δ :3.77(3H, s), 6.47(1H, s), 7.45(1H, dd, J=8.0Hz, 1.2Hz), 7.50-7.96(6H, m), 8.14(1H, s), 13.2(1H, brs)	(d ₆ -DMSO) δ :6.56(1H, s), 7.31(1H, dd, J=7.8Hz, 2.1Hz), 7.42-7.54(4H, m), 7.62(1H, t, J=7.8Hz), 7.86(2H, d, J=6.9Hz), 8.12(1H, d, J=2.1Hz), 12.5(1H, s).
90	(d ₆ -DMSO) δ :0.94(3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.49(2H, m), 1.65-1.80(2H, m), 3.12(2H, t, J=7.2Hz), 6.87(1H, s), 7.19-7.24(2H, m), 7.42-7.47(1H, m), 7.93-7.98(1H, m), 12.3(1H, s), 13.8(1H, brs).	

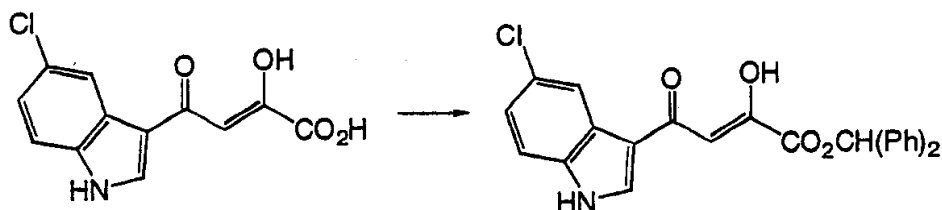
(表 8-3)

实施例	Ic	Id
86	$C_{20}H_{16}FNO_4 \cdot 0.2H_2O$ 计算值(%):C,67.30; H,4.63; N,3.92; F,5.32. 实测值(%):C,67.07; H,4.63; N,3.81; F,5.24.	$C_{19}H_{14}FNO_4 \cdot 0.1H_2O$ 计算值(%):C,66.90; H,4.20; N,4.11; F,5.57. 实测值(%):C,66.91; H,4.21; N,4.15; F,5.57.
87	$C_{19}H_{13}Cl_2NO_4 \cdot 0.1C_4H_8O_2$ 计算值(%):C,58.39; H,3.49; N,3.51; Cl,17.77. 实测值(%):C,58.08; H,3.47; N,3.45; Cl,17.73.	$C_{18}H_{11}Cl_2NO_4$ 计算值(%):C,57.47; H,2.95; N,3.72; Cl,18.85. 实测值(%):C,57.38; H,3.02; N,3.65; Cl,18.56.
88	$C_{19}H_{13}ClFNO_4$ 计算值(%):C,61.06; H,3.51; N,3.75; Cl,9.49; F,5.08. 实测值(%):C,61.10; H,3.59; N,3.73; Cl,9.26; F,5.06.	$C_{18}H_{11}ClFNO_4$ 计算值(%):C,60.10; H,3.08; N,3.82; Cl,9.86; F,5.28. 实测值(%):C,59.66; H,3.24; N,3.84; Cl,9.66; F,5.12.
89	$C_{20}H_{14}ClNO_5$ 计算值(%):C,62.59; H,3.68; N,3.65; Cl,9.24. 实测值(%):C,62.51; H,3.74; N,3.69; Cl,9.15.	$C_{19}H_{12}ClNO_5 \cdot 0.1CHCl_3$ 计算值(%):C,60.10; H,3.20; N,3.67. 实测值(%):C,60.23; H,3.42; N,3.71.
90		$C_{18}H_{17}NO_4$ 计算值(%):C,66.89; H,5.96; N,4.88. 实测值(%):C,66.88; H,5.98; N,4.92.

实施例 91

4 - (5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 2 - 羟基 - 4 - 氧代 - 2 - 丁烯酸二苯

5 基甲酯



往 0.69 g (2.6 mmol) 前面实施例 1 中得到的 4 - (5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 2 - 羟基 - 4 - 氧代 - 2 - 丁烯酸的 THF (14 ml) 溶液中
 10 加入 0.76 g (3.9 mmol) 二苯基重氮甲烷。混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后再往该混合物中加入 0.25 g (1.3 mmol) 二苯基重氮甲烷。混合物在室温下搅拌 1 小时，然后回流 30 分钟。脱除溶剂后所

得结晶用二异丙醚洗涤，得到 0.93 g 标题化合物。产率：82%。

m. p.: 165 - 168°C (分解)

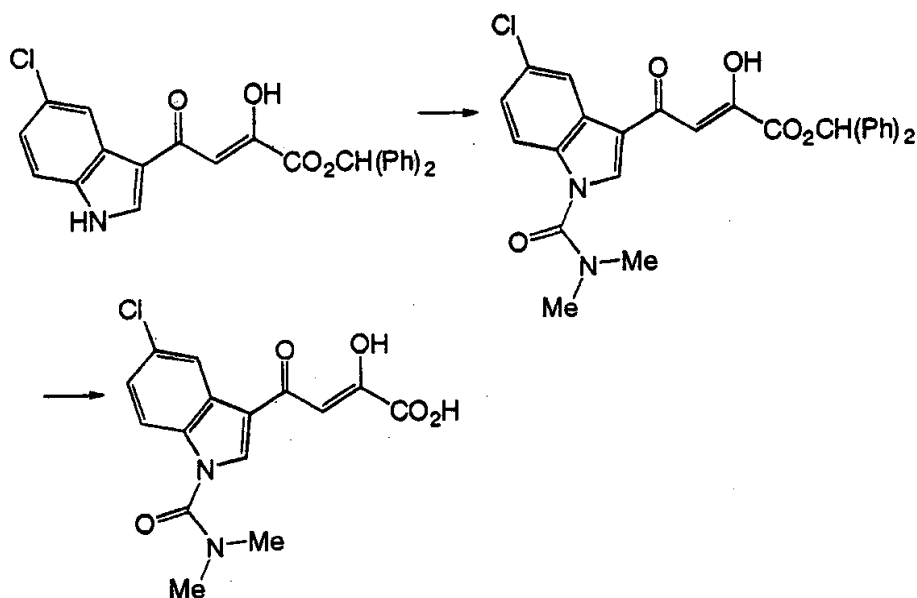
NMR (d₆-DMSO) δ: 7.02 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.28-7.59 (12H, m), 8.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.87 (1H, s), 12.8 (1H, brm).

元素分析 (for C₂₅H₁₈ClN₂O₄)

计算值 (%): C, 69.53; H, 4.20; N, 3.24; Cl, 8.21.

实测值 (%): C, 69.60; H, 4.18; N, 3.28; Cl, 8.17.

5 实施例 92



(1) 4-[1-(N,N-二甲基氨基甲酰基)-5-氯吲哚-3-基]-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸二苯基甲酯

10 在冰冷却下往 0.432 g (1 mmol) 实施例 91 中得到的二苯基甲酯的 THF (5 ml) 溶液中加入 88 mg (2.2 mmol) 氢氧化钠 (在矿物油中的 60% 悬浮液)。混合物在室温下搅拌 30 分钟。随后在冰冷却下往混合物中加入 110 μl (1.2 mmol) 二甲基氨基甲酰氯，然后在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物倒入到氯化铵水溶液中，然后用乙酸

15 乙酯萃取。萃取物用水洗涤后干燥。脱除溶剂，残留物从乙醚中结晶。过滤收集结晶，用乙醚洗涤，得到 0.39 g 标题化合物。产率：77%。

m. p. : 178 - 183 °C (分解)。

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.11 (6H, s), 6.88 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.30-7.52 (12H, m), 8.05 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

元素分析 $C_{28}H_{23}ClN_2O_5 \cdot 0.4H_2O$

计算值 (%): C, 65.92; H, 4.70; N, 5.49; Cl, 6.95.

实测值 (%): C, 65.90; H, 4.80; N, 5.83; Cl, 6.92.

5 (2) 4 - [1 - (N, N - 二甲基氨基甲酰基) - 5 - 氯吡啶 - 3 - 基] - 2 - 羟基 - 4 - 氧代 - 2 - 丁烯酸

在冰冷却下往 356 mg (0.7 mmol) 上述 (1) 得到的酯衍生物的二氯甲烷 (3.6 ml) 溶液中加入 0.5 ml 三氟乙酸。混合物在冰冷却下搅拌 30 分钟。将反应混合物减压浓缩。残留物溶于乙酸乙酯中。乙酸乙酯依次用水和食盐水洗涤，然后干燥。所得残留物从乙醚中结晶，再用 95% 乙醇进行重结晶，得到 0.16 g 标题化合物。产率：67%。

m. p. : 200 - 206 °C (分解)。

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.06 (6H, s), 7.12 (1H, brs), 7.42 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.06 (1H, s), 13.8 (1H, brs).

元素分析 $C_{15}H_{13}ClN_2O_5$

计算值 (%): C, 53.50; H, 3.89; N, 8.32; Cl, 10.53.

实测值 (%): C, 53.28; H, 3.92; N, 8.25; Cl, 10.34.

15 实施例 93

按照实施例 92 的方法制备了下列化合物。

(1) 4 - [5 - 氯 - 1 - (4 - 氟苯甲酰基) - 吡啶 - 3 - 基] - 2 - 羟基 - 4 - 氧代 - 2 - 丁烯酸二苯基甲酯

m. p. : 198 - 200 °C (从乙醚中重结晶)

NMR (CDCl₃) δ : 6.77 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.26-7.46 (13H, m), 7.77-7.82 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.21 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 8.39 (1H, d, *J*=2.1 Hz).

元素分析 C₃₂H₂₁ClFNO₅

计算值 (%):C,69.38; H,3.82; N,2.53; Cl,6.40; F,3.43.

实测值 (%):C,69.22; H,3.91; N,2.79; Cl,6.47; F,3.66.

(2) 4-[5-氯-1-(4-氟苯乙酰基)-吡啶-3-基]-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸

5 m. p. : 213 - 218°C (从乙酸乙酯中重结晶)

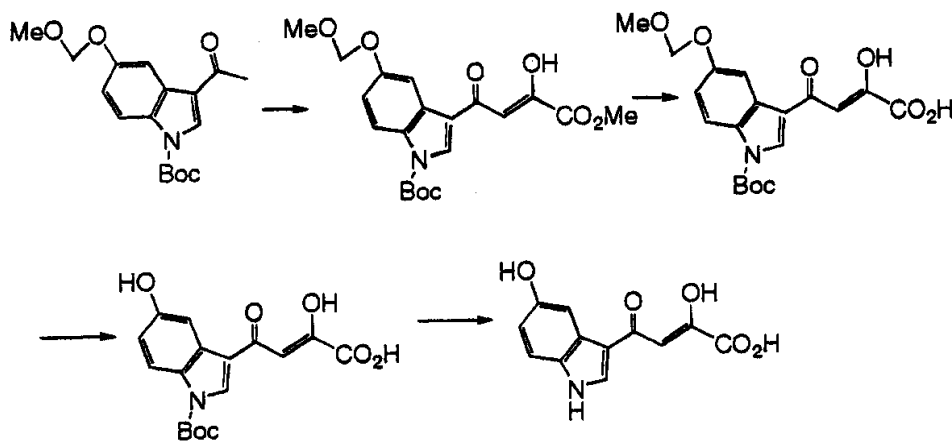
NMR(d₆-DMSO) δ :7.11 (1H, s), 7.50 (2H, t, *J*=8.7 Hz), 7.55 (1H, dd, *J*=8.7 Hz, 2.4 Hz), 7.94-7.99 (2H, m), 8.23 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 8.34 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 8.86 (1H, s).

元素分析 C₁₉H₁₁ClFNO₅

计算值 (%):C,58.72; H,2.88; N,3.60; Cl,9.12; F,4.89.

实测值 (%):C,58.97; H,3.10; N,3.75; Cl,8.84; F,5.15.

实施例 94



10

(1) 4-(1-叔丁氧羰基-5-甲氧基甲氧基-吡啶-3-基)-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸甲酯

以参考例 5 得到的 3-乙酰基-1-叔丁氧羰基-5-甲氧基甲氧基吡啶为原料, 按照实施例 85 的方法制备了该标题化合物。

NMR(CDCl₃) δ : 1.72 (9H, s), 3.53 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.12 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 2.6 Hz), 8.02-8.07 (2H, m), 8.32 (1H, s).

(2) 4-(1-叔丁氧羰基-5-甲氧基甲氧基-咪唑-3-基)-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸

5 往 0.345 g (0.85 mmol) 上述 (1) 得到的酯衍生物的二噁烷 (7 ml) 溶液中加入 1.7 ml 1N 氢氧化锂。混合物在室温下搅拌 1.5 小时。在室温下减压脱除溶剂, 将残留物溶于水中。水层用乙酸乙酯洗涤 2 次后用 1N 盐酸 (1.7 ml) 中和, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗涤, 然后干燥。脱除溶剂后所得结晶用乙酸乙酯洗涤, 得到
10 0.28 g 标题化合物。产率: 84%。m. p.: 165-170°C (分解)。

NMR (d₆-DMSO) δ : 1.67 (9H, s), 3.42 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.20 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 2.6 Hz), 7.95 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.86 (1H, s).

(3) 4-(1-叔丁氧羰基-5-羟基-咪唑-3-基)-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸

15 往 0.25 g (0.64 mmol) 上述 (2) 得到的羧酸在 THF (3 ml) 和异丙醇 (1.5 ml) 中的溶液中加入 0.25 ml 浓盐酸。混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应溶液减压浓缩。所得残留物溶于乙酸乙酯中。该乙酸乙酯用盐水洗涤后干燥。脱除溶剂后所得结晶用乙酸乙酯进行重结晶, 得到 0.12 g 标题化合物。产率: 43%, m. p.: 210-214°C
20 (分解)。

NMR (d₆-DMSO) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.66 (9H, s), 1.99 (3H, s), 4.02 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 2.6 Hz), 7.10 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.76 (1H, s), 9.50 (1H, s).

元素分析 C₁₇H₁₇NO₇ C₄H₈O₂

计算值 (%): C, 57.93; H, 5.79; N, 3.22.

实测值 (%): C, 57.86; H, 5.76; N, 3.45.

(4) 2-羟基-4-(5-羟基-吡啶-3-基)-4-氧代-2-丁烯酸

往三氟乙酸 (4 ml) 中加入 0.2 g (0.45 mmol) 上述 (3) 得到的 4-(1-叔丁氧羰基-5-羟基-吡啶-3-基)-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸。混合物在室温下搅拌 3.5 小时。将反应混合物减压浓缩。所得残留物溶于碳酸氢钠水溶液中。水层用乙酸乙酯洗涤 2 次后用盐酸酸化至 pH 3, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 然后干燥。脱除溶剂后所得结晶用乙醇进行重结晶, 得到 70 mg 标题化合物。产率: 49%。m. p.: 220-225°C (分解)。

10

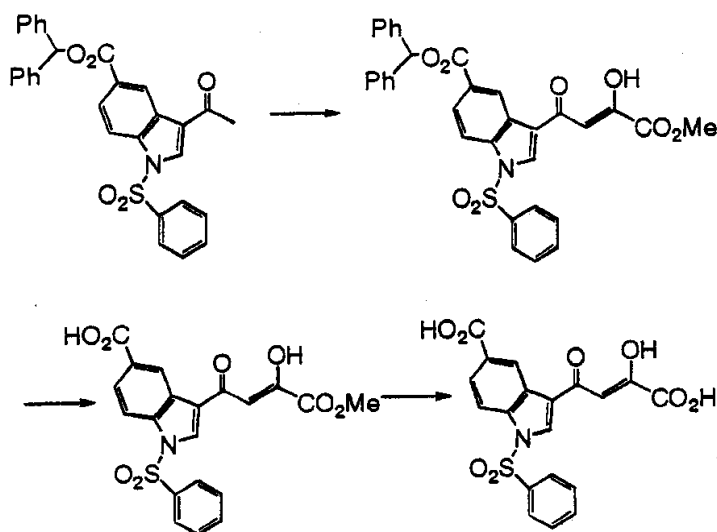
NMR (d_6 -DMSO) δ : 6.75 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.4 Hz), 6.95 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.56 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 9.15 (1H, brm), 12.2 (1H, s).

元素分析 $C_{12}H_9NO_6$

计算值 (%): C, 58.30; H, 3.67; N, 5.67.

实测值 (%): C, 58.20; H, 3.85; N, 5.84.

实施例 95



15

(1) 4-(1-苯磺酰基-5-羧基-吡啶-3-基)-2-羟基-4-氧代-2-丁烯酸甲酯

(a) 以参考例 2 得到的 3-乙酰基-1-苯磺酰基-吡啶-5-羧酸二苯基甲酯为原料, 按照实施例 85 的方法制备了 4-(1-苯磺酰基

基 - 5 - 二苯基甲氧羰基 - 吲哚 - 3 - 基) - 2 - 羟基 - 4 - 氧代 - 2 - 丁烯酸甲酯。

NMR(CDCl₃) δ : 3.97 (3H, s), 6.93 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.26-7.67 (13H, m), 7.96-7.99 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, 1.8 Hz), 8.39 (1H, s), 9.13 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

- 5 (b) 在冰冷却下往 237 mg (0.4 mmol) 上述化合物和 86 mg (0.8 mmol) 茴香醚的二氯甲烷 (24 ml) 溶液中加入 0.3 ml 三氟乙酸。随后将混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩。所得残留物用乙醚洗涤, 得到 125 mg 标题化合物 (1)。产率: 73%。m. p.: 222 - 232 °C (分解)。

10

NMR (d₆-DMSO) δ : 3.89 (3H, s), 7.38 (1H, s), 7.63-8.28 (7H, m), 8.90 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 9.42 (1H, s).

元素分析 C₂₀H₁₅NO₈S

计算值 (%): C, 55.94; H, 3.52; N, 3.26; S, 7.47.

实测值 (%): C, 55.97; H, 3.74; N, 3.37; S, 7.32.

(2) 4 - (1 - 苯磺酰基 - 5 - 羧基 - 吲哚 - 3 - 基) - 2 - 羟基 - 4 - 氧代 - 2 - 丁烯酸

- 15 按类似于实施例 23 所述方法从上述 (1) 得到的酯衍生物制备了该标题化合物。

m. p.: 224 - 228 °C (分解)

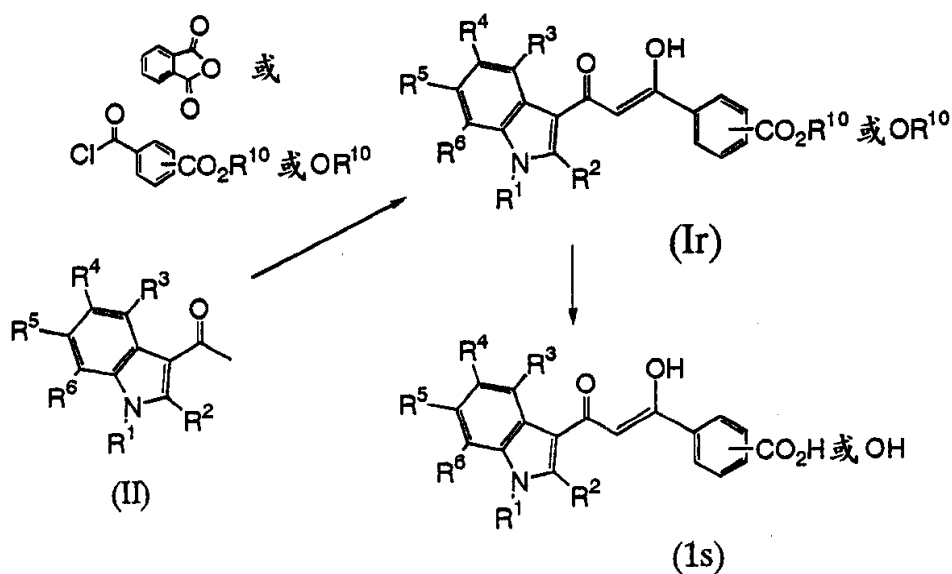
NMR (d₆-DMSO) δ : 7.31 (1H, s), 7.65-7.82 (4H, m), 8.03 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 1.8 Hz), 8.13 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.89 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.35 (1H, s).

元素分析 C₁₉H₁₃NO₈S 0.15H₂O

计算值 (%): C, 54.59; H, 3.21; N, 3.35; S, 7.67.

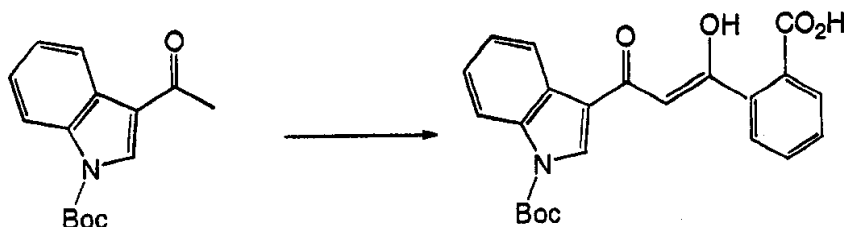
实测值 (%): C, 54.85; H, 3.53; N, 3.45; S, 7.53.

按照下面的合成路线制备了实施例 96 - 101 中的化合物。



实施例 96

1 - (1 - 叔丁氧羰基 - 吲哚 - 3 - 基) - 3 - (1 - 羧基苯基) - 3
5 - 羟基 - 丙烯 - 1 - 酮



10 在 -78°C 往 777 mg (3 mmol) 3 - 乙酰基 - 1 - 叔丁氧羰基 - 吲哚的 THF (10 ml) 溶液中加入 3.6 ml (3.6 mmol) 1M LHMDS 的 THF 溶液。让混合物逐步温热至室温。再将混合物冷却至 -78°C ，然后用 525 mg (3.6 mmol) 邻苯二甲酸酐进行处理。让反应混合物温热至室温，然后与冰水混合。该溶液用 1N 盐酸酸化后用乙酸乙酯萃取。萃取物用水洗涤、干燥，然后浓缩。所得残留物从乙酸乙酯/正己烷中结晶，得到 362 mg 标题化合物。产率：30%。

NMR (CDCl₃) δ: 1.68 (9H, s), 6.99 (1H, s), 7.20-7.50 (2H, m), 7.50-7.88 (4H, m), 7.94-8.38 (2H, m), 8.60-8.80 (1H, m), 13.2 (1H, brs).

m.p.: 138-141 °C.

NMR (d₆-DMSO) δ: 7.11 (1H, s), 7.51-7.87 (7H, m), 8.05-8.21 (5H, m), 8.94 (1H, s), 10.3 (1H, brs).

元素分析 C₂₃H₂₁NO₆ · 0.3H₂O

计算值 (%): C, 66.92; H, 5.27; N, 3.39.

实测值 (%): C, 66.81; H, 5.31; N, 3.43.

实施例 97

按照实施例 96 的方法制备了 1 - (1 - 苯磺酰基 - 5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 3 - (1 - 羧基苯基) - 3 - 羟基 - 丙烯 - 1 - 酮

NMR (d₆-DMSO) δ: 7.10 (1H, s), 7.49-8.25 (11H, m), 9.02 (1H, s), 9.23 (1H, s), 13.2 (1H, brs).

元素分析 C₂₆H₁₆ClNO₆S

计算值 (%): C, 59.82; H, 3.35; N, 2.91; Cl, 7.36; S, 6.65.

实测值 (%): C, 59.89; H, 3.51; N, 2.88; Cl, 7.22; S, 6.73.

实施例 98

1 - (吡啶 - 3 - 基) - 3 - (1 - 羧基苯基) - 3 - 羟基 - 丙烯 - 1 - 酮

该标题化合物是通过上述实施例 96 得到的 1 - (1 - 叔丁氧羰基 - 吡啶 - 3 - 基) - 3 - (1 - 羧基苯基) - 3 - 羟基 - 丙烯 - 1 - 酮用盐酸进行水解制备的。

m. p.: 175 - 177 °C (分解)

NMR (d₆-DMSO) δ: 6.73 (1H, s), 7.16-7.32 (2H, m), 7.40-7.86 (5H, m), 7.88-8.28 (1H, m), 8.34-

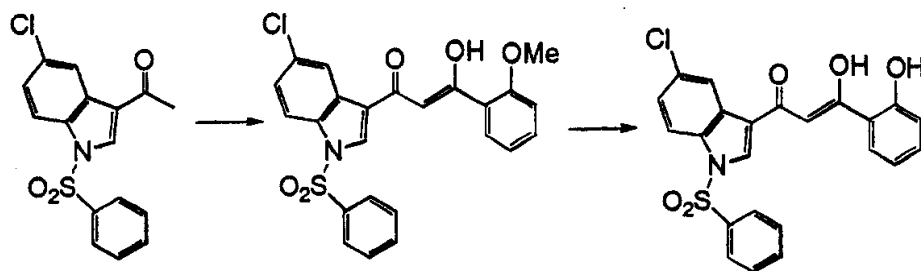
8.60 (1H, m), 11.8-12.3 (1H, brs), 12.5 (1H, brs).

元素分析 C₁₈H₁₃NO₄

计算值 (%): C, 70.35; H, 4.26; N, 4.56.

实测值 (%): C, 70.21; H, 4.43; N, 4.58.

实施例 99



(1) 1-(1-苯磺酰基-5-氯吲哚-3-基)-3-(2-甲氧基苯基)-丙烷-1,3-二酮

将 500 mg (1.5 mmol) 3-乙酰基-1-苯磺酰基-5-氯吲哚的 THF (ml) 溶液冷却到 -78°C 。然后往该反应混合物中加入 1.8 ml (1.8 mmol) 1M LHMDS 的 THF 溶液。让该溶液逐步温热至 0°C ，然后再冷却到 -78°C 。往该溶液中加入 310 mg (1.8 mmol) 2-甲氧基苯甲酰氯。让反应混合物温热至室温。经过 30 分钟后混合物用水处理，用 6N 盐酸酸化，然后用乙酸乙酯萃取，用水洗涤，并干燥。脱除溶剂后所得残留物进行硅胶柱色谱精制（洗脱液：乙酸乙酯/正己烷）。将目标级分浓缩，得到 160 mg 泡沫状标题化合物。产率：23%。

NMR (CDCl_3) δ : 4.04 (3H, s), 4.55 (2H, s), 7.02 (13H, m).

15

(2) 1-(1-苯磺酰基-5-氯吲哚-3-基)-3-羟基-3-(2-羟基苯基)-丙烯-1-酮

往 0.1 g (0.2 mmol) 上述 (1) 得到的化合物的氯仿 (3 ml) 溶液中加入 1 ml (7 mmol) 三甲基甲硅烷基吲哚。反应混合物在 40°C 搅拌 4 小时。冷却后往反应混合物中加入硫代硫酸钠水溶液。该溶液用碳酸氢钠水溶液中和后用乙酸乙酯萃取。萃取物用水洗涤，干燥，然后浓缩。过滤收集所得结晶，然后用乙酸乙酯/异丙醚洗涤。用 THF 重结晶得到 23 mg 标题化合物。产率：24%。

20

m.p.: 241-244 °C

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.11 (1H, s), 7.51-7.87 (7H, m), 8.05-8.21 (5H, m), 8.94 (1H, s), 10.3 (1H, brs).

元素分析 $C_{23}H_{16}ClNO_6S \cdot 0.5C_4H_8O$

计算值 (%): C, 61.29; H, 4.11; N, 2.86; Cl, 7.23; S, 6.54.

实测值 (%): C, 61.48; H, 3.94; N, 3.20; Cl, 7.42; S, 6.77.

实施例 100

1 - (1 - 苯磺酰基 - 5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 3 - (3 - 羧基苯基)
5 - 3 - 羟基 - 丙烯 - 1 - 酮

按照实施例 99 的方法, 使 3 - 乙酰基 - 1 - 苯磺酰基 - 5 - 氯吡啶与 3 - 甲氧羰基苯甲酰氯反应, 接着用盐酸进行水解, 得到标题化合物。

m. p.: 245 - 255 °C (分解)

10

NMR (d_6 -DMSO) δ : 6.80 (1H, brs), 7.40-7.80 (6H, m), 8.00-8.60 (6H, m), 9.60 (1H, brs).

元素分析 $C_{24}H_{16}ClNO_6S \cdot H_2O \cdot 0.5C_4H_8O_2$

计算值 (%): C, 57.51; H, 3.90; N, 2.58; Cl, 6.53; S, 5.90.

实测值 (%): C, 57.36; H, 3.56; N, 2.70; Cl, 6.32; S, 5.74.

实施例 101

1 - (5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 3 - (3 - 羧基苯基) - 3 - 羟基 - 丙
15 烯 - 1 - 酮

将实施例 100 的羧酯化成 1 - (1 - 苯磺酰基 - 5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 3 - (3 - 甲氧羰基苯基) - 3 - 羟基 - 丙烯 - 1 - 酮。该化合物用氢氧化锂在甲醇中进行水解, 得到标题化合物。

m. p.: >270 °C (分解)

NMR (d_6 -DMSO) δ : 6.60 (1H, brs), 7.00-7.60 (4H, m), 8.10-8.70 (5H, m), 11.9 (1H, brs).

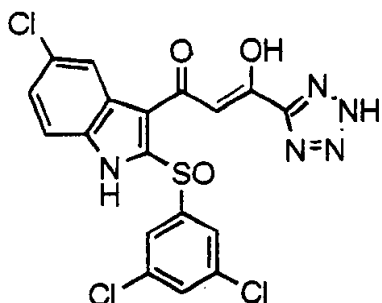
元素分析 $C_{18}H_{12}ClNO_4 \cdot 3.3H_2O$

计算值 (%): C, 53.88; H, 4.67; N, 3.49; Cl, 8.84.

实测值 (%): C, 53.96; H, 4.09; N, 3.44; Cl, 7.68.

实施例 102

1 - (5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 3 - 羟基 - 2 - (3,5 - 二氯苯亚磺酰基) - 3 - (2H - 四唑 - 5 - 基) 丙烯酮



5

往 0.03 g (0.064 mmol) 1 - (5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 3 - 羟基 - 2 - (3,5 - 二氯苯磺基) - 3 - (2H - 四唑 - 5 - 基) 丙烯酮的甲醇 (6 ml) 溶液中滴加 0.068 g 过硫酸氢钾制剂的水 (0.2 ml) 溶液。将该溶液搅拌 18 小时后减压脱除溶剂。将残留物溶于乙酸乙酯中，
10 该乙酸乙酯用水洗涤，然后干燥。脱除溶剂后残留物从乙醚中结晶，然后用乙酸乙酯进行重结晶，得到标题化合物。

m. p.: 200 - 204°C (分解), 从乙酸乙酯中重结晶。

元素分析 $C_{18}H_{10}Cl_3N_5O_3S \cdot H_2O$

计算值 (%): C, 43.17; H, 2.42; N, 13.99; Cl, 21.24; S, 6.40.

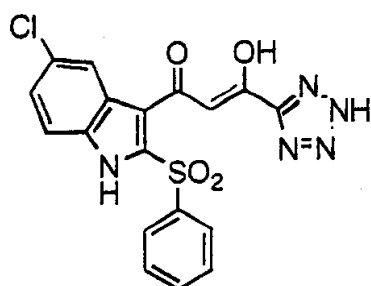
实测值 (%): C, 43.04; H, 2.66; N, 13.85; Cl, 20.74; S, 6.36.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.13 (1H, s), 7.45 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 2.1Hz), 7.67 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.84 (1H, t, $J=1.8$ Hz), 7.97 (2H, d, 1.8 Hz), 7.99(1H, d, $J=2.1$ Hz), 13.5 (1H, s).

15

实施例 103

2 - 苯磺酰基 - 1 - (5 - 氯吡啶 - 3 - 基) - 3 - 羟基 - 3 - (2H - 四唑 - 5 - 基) 丙烯酮



(1) 往 1.15 g 2H-四唑-5-羧酸乙酯的二氯甲烷 (12 ml) 溶液中加入 1.02 g 二氯吡喃和 0.1 g 对甲苯磺酸吡啶鎓。混合物在 5 室温下搅拌 2 小时, 然后倒入到碳酸氢钠水溶液中。该混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用盐水洗涤, 然后干燥。脱除溶剂后得到 1-四氢吡喃基-1H-四唑-5-羧酸乙酯和 2-四氢吡喃基-2H-四唑-5-羧酸乙酯的油状混合物。

(2) 按照实施例 67 的方法, 实施例 9 得到的 3-乙酰基-5-氯-2-苯磺酰基-咪唑 (0.167 g, 0.5 mmol) 与 0.25 g (0.65 mmol) 上述 (1) 得到的混合物反应, 得到该标题化合物。

m. p.: 219-222°C (分解), 从乙酸乙酯中重结晶。

元素分析 $C_{18}H_{12}ClN_5O_4S \cdot 0.3C_4H_8O_2$

计算值 (%): C, 50.54; H, 3.18; N, 15.35; Cl, 7.77; S, 7.03.

实测值 (%): C, 50.64; H, 3.49; N, 15.11; Cl, 7.56; S, 6.81.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.29 (1H, s), 7.47-7.78 (5H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.08-8.14 (2H, m), 13.7 (1H, s).

15 实施例 104

1-(5-氯咪唑-3-基)-3-羧基-3-(2H-四唑-5-基)丙烯酮镁盐

使实施例 67 (2) 中得到的 1-(5-氯咪唑-3-基)-3-羧基-3-(2H-四唑-5-基)丙烯酮与 2 摩尔当量的 1N 氢氧化钠反应, 然后将该溶液与过量的氯化镁水溶液混合。过滤收集所得到的沉淀物, 用乙醇进行重结晶, 得到标题化合物。

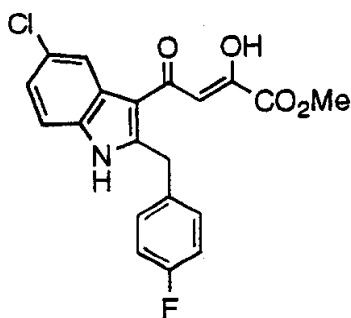
元素分析 $C_{12}H_5ClMgN_5O_2 \cdot 2H_2O$

计算值 (%): C, 41.42; H, 2.90; N, 20.12; Cl, 10.19; Mg, 6.98.

实测值 (%): C, 42.88; H, 2.97; N, 20.74; Cl, 10.37; Mg, 6.87.

按照上述实施例的方法制备了实施例 105 - 136 中的化合物。结构和物理数据示于下面。

5 实施例 105



m. p.: 235 - 238°C 从 EtOAc-THF 中重结晶

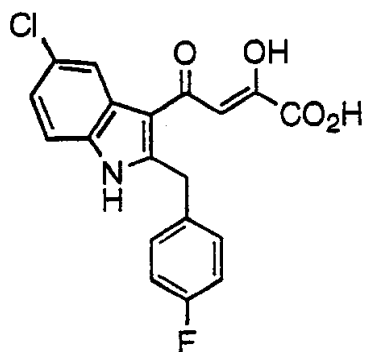
元素分析 $C_{20}H_{15}ClFNO_4$

计算值 (%): C, 61.95; H, 3.90; N, 3.61; Cl, 9.14; F, 4.90.

实测值 (%): C, 61.57; H, 3.95; N, 3.61; Cl, 8.90; F, 4.70.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.84 (3H, s), 4.49 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.16 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 7.25-7.34 (3H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 12.6 (1H, s).

实施例 106



m.p.: 185-190 °C 从 EtOAc-THF 中重结晶

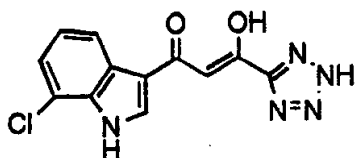
元素分析 $C_{19}H_{13}ClFNO_4 \cdot 0.2C_4H_8O_2 \cdot 0.2C_4H_8O$

5 计算值 (%): C, 60.70; H, 4.24; N, 3.31; Cl, 8.37; F, 4.49.

实测值 (%): C, 60.68; H, 4.34; N, 3.28; Cl, 8.16; F, 4.37.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 4.49 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.15 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.24-7.36 (3H, m), 7.50 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 13.5-14.0 (1H, brs).

10 实施例 107



m.p.: >250 °C 从 EtOAc-Et₂O 中重结晶

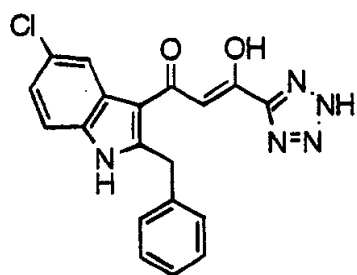
元素分析 $C_{12}H_{11}ClN_5O_2 \cdot 0.25C_4H_8O_2$

计算值 (%): C, 50.03; H, 3.15; N, 22.79; Cl, 11.54.

15 实测值 (%): C, 50.00; H, 3.20; N, 23.07; Cl, 11.23.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.24-7.41 (3H, m), 8.20 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 12.8 (1H, s).

实施例 108



m.p.: 237-239 °C 从 THF-CHCl₃ 中重结晶

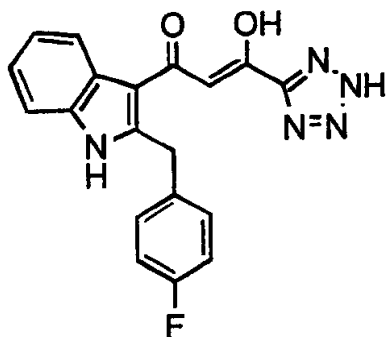
元素分析 C₁₉H₁₄ClN₅O₂ 0.075CHCl₃

5 计算值 (%): C, 58.93; H, 3.65; N, 18.01; Cl, 11.17.

实测值 (%): C, 58.58; H, 3.76; N, 17.93; Cl, 11.25.

NMR (d₆-DMSO) δ: 4.54 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.21-7.33 (6H, m), 7.52 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 12.6 (1H, s).

10 实施例 109



m.p.: 216-218 °C 从 CHCl₃ 中重结晶

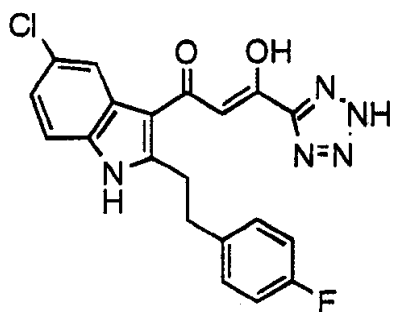
元素分析 C₁₉H₁₄FN₅O₂ 0.01CHCl₃ 0.25H₂O

计算值 (%): C, 61.87; H, 3.96; N, 18.98; F, 5.15.

15 实测值 (%): C, 61.88; H, 3.89; N, 19.05; F, 5.00.

NMR (d₆-DMSO) δ: 4.54 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.98-8.01 (1H, m), 12.4 (1H, s).

实施例 110



m.p.: 205-207 °C 从 Et₂O 中重结晶

元素分析 C₂₀H₁₅ClFN₅O₂ · 0.2C₄H₁₀O · 0.2H₂O

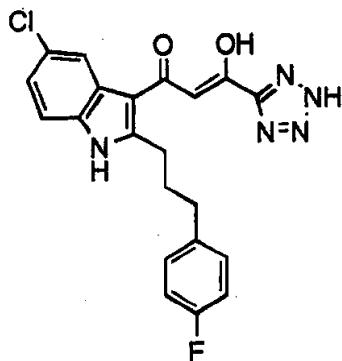
5 计算值(%): C, 58.07; H, 4.08; N, 16.28; Cl, 8.24; F, 4.42.

实测值(%): C, 58.00; H, 4.25; N, 16.22; Cl, 8.08; F, 4.28.

NMR (d₆-DMSO) δ : 3.03-3.10 (2H, m), 3.37-3.44 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.11 (2H, t, *J* = 8.7 Hz), 7.28 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.1 Hz), 7.30-7.36 (2H, m), 7.51 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.00 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 12.5 (1H, s).

10

实施例 111



m.p.: 181-182 °C (分解) 从 MeOH-Et₂O 中重结晶

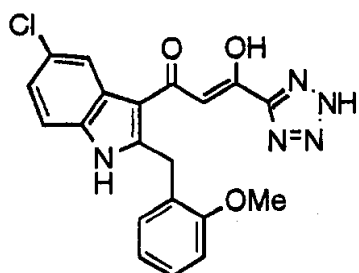
元素分析 C₂₁H₁₇ClFN₅O₂ · 0.4CH₄O

15 计算值(%): C, 58.59; H, 4.27; N, 15.97; Cl, 8.08; F, 4.33.

实测值(%): C, 58.39; H, 4.29; N, 16.15; Cl, 8.36; F, 4.31.

NMR (d₆-DMSO) δ : 2.07 (2H, m), 2.75 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.18 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 6.98 (1H, s), 7.04-7.33 (5H, m), 7.49 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.00 (1H, s), 12.5 (1H, s).

实施例 112



m.p.: 245 °C (分解) 从 EtOAc-Et₂O 中重结晶

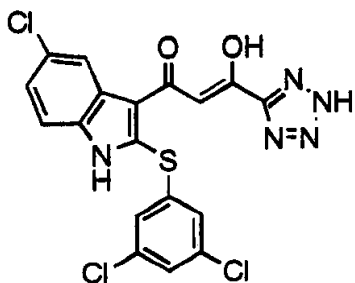
元素分析 C₂₀H₁₆ClN₅O₃

5 计算值 (%): C, 58.61; H, 3.93; N, 17.09; Cl, 8.65.

实测值 (%): C, 58.36; H, 4.30; N, 16.75; Cl, 8.15.

NMR (d₆-DMSO) δ: 3.86 (3H, s), 4.47 (2H, s), 6.83-6.93 (3H, m), 7.06 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.23-7.31 (2H, m), 7.51 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.07 (1H, s), 12.3 (1H, s).

10 实施例 113



m.p.: 225-227 °C (分解) 从 EtOAc 中重结晶

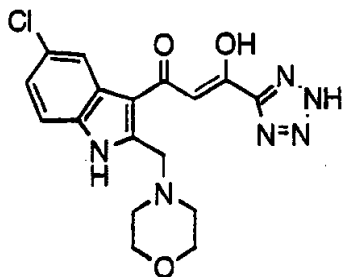
元素分析 C₁₈H₁₀Cl₃N₅O₂S 0.2C₄H₈O₂

计算值 (%): C, 46.62; H, 2.41; N, 14.46; Cl, 21.96; S, 6.62.

15 实测值 (%): C, 46.36; H, 2.66; N, 14.52; Cl, 21.64; S, 6.56.

NMR (d₆-DMSO) δ: 7.06-7.10 (1H, m), 7.32-7.70 (6H, m), 8.15 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 12.7 (1H, s).

实施例 114



m.p.: 250-255 °C (分解) 从 EtOAc 中重结晶

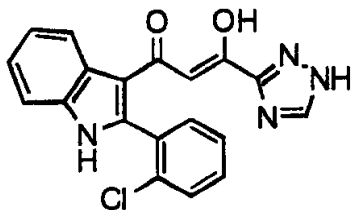
元素分析 $C_{17}H_{17}ClN_6O_3 \cdot 0.2H_2O$

5 计算值 (%): C, 52.03; H, 4.47; N, 21.42; Cl, 9.03.

实测值 (%): C, 52.07; H, 4.56; N, 21.27; Cl, 8.98.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 2.69 (2H, brm), 3.69 (2H, brm), 4.15 (2H, s), 7.30 (1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.38 (1H, brs), 7.56 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 12.6 (1H, brs).

10 实施例 115



m.p.: 166-169 °C (分解) 从 EtOAc-Et₂O 中重结晶

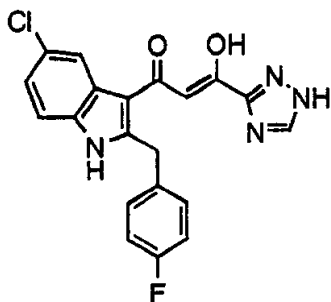
元素分析 $C_{19}H_{13}ClN_4O_2 \cdot 0.5C_4H_{10}O \cdot 0.2H_2O$

计算值 (%): C, 62.21; H, 4.57; N, 13.82; Cl, 8.74.

15 实测值 (%): C, 62.28; H, 4.52; N, 13.80; Cl, 8.79.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 6.37(1H, s), 7.29-7.31 (2H, m), 7.48-7.73 (5H, m), 8.22-8.26 (1H, m), 8.48 (1H, brs), 12.5 (1H, brs), 14.6 (1H, brs).

实施例 116



m.p.: 134-138 °C (分解) 从 EtOAc-Hex 中重结晶

元素分析 $C_{20}H_{14}ClFN_4O_2 \cdot 0.25C_4H_8O_2 \cdot 0.25H_2O$

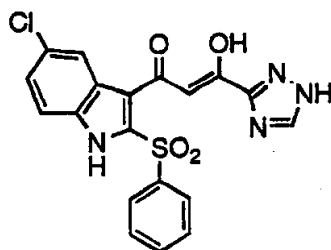
5 计算值 (%): C, 59.58; H, 3.93; N, 13.23; Cl, 8.37; F, 4.49.

实测值 (%): C, 59.72; H, 3.83; N, 13.23; Cl, 8.43; F, 4.48.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 4.51 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.26 (1H, dd, $J=8.7$ Hz, 1.8 Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.76 (1H, brs), 12.4 (1H, brs), 14.7 (1H, brs).

10

实施例 117



m.p.: 185-187 °C (分解) 从 EtOAc 中重结晶

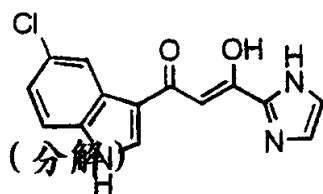
元素分析 $C_{19}H_{13}ClN_4O_4S \cdot 0.2H_2O$

15 计算值 (%): C, 52.77; H, 3.12; N, 12.96; Cl, 8.20; S, 7.41.

实测值 (%): C, 52.81; H, 3.32; N, 12.86; Cl, 7.99; S, 7.33.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.22 (1H, s), 7.48 (1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.60-7.77 (4H, m), 7.99 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.08-8.14 (2H, m), 8.82 (1H, brs), 13.6 (1H, brs).

实施例 118



m.p.: 272-276 °C 从 EtOAc 中重结晶

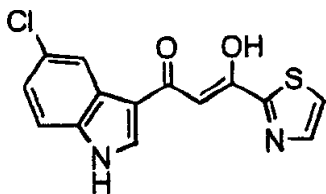
元素分析 $C_{14}H_{10}ClN_3O_2$

5 计算值 (%): C, 58.45; H, 3.50; N, 14.61; Cl, 12.32.

实测值 (%): C, 58.40; H, 3.50; N, 14.44; Cl, 12.11.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.02-7.47 (4H, m), 7.54 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.58 (1H, s), 12.3 (1H, brs), 13.2 (1H, brs).

10 实施例 119



m.p.: 226-227 °C 从 MeOH 中重结晶

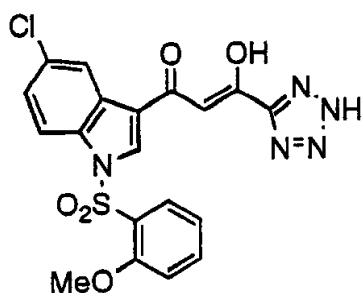
元素分析 $C_{14}H_9ClN_2O_2S$

计算值 (%): C, 55.18; H, 2.98; N, 9.19; Cl, 11.63; S, 10.52.

15 实测值 (%): C, 55.07; H, 3.02; N, 9.09; Cl, 11.39; S, 10.64.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.18 (1H, s), 7.29 (1H, dd, $J=8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.13 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.76 (1H, s), 12.3 (1H, brs).

实施例 120



m.p.: 239 °C (分解) 从 MeOH 中重结晶

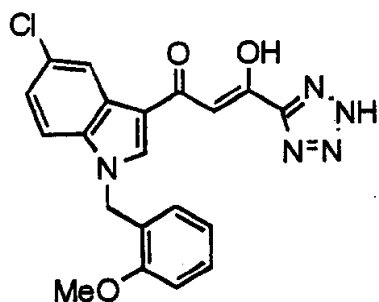
元素分析 $C_{19}H_{14}ClN_5O_5S \cdot 0.4CH_4O \cdot 0.5H_2O$

计算值 (%): C, 48.37; H, 3.47; N, 14.54; Cl, 7.36; S, 6.66.

5 实测值 (%): C, 48.15; H, 3.26; N, 14.74; Cl, 7.42; S, 6.92.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.73 (3H, m), 7.20-7.49 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.69-7.81 (2H, m), 8.15-8.28 (2H, m), 9.27 (1H, s).

实施例 121



10

m.p.: 256 °C (分解) 从 EtOAc 中重结晶

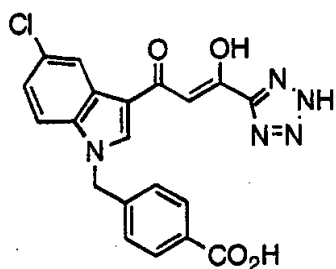
元素分析 $C_{20}H_{16}ClN_5O_5 \cdot 0.3H_2O$

计算值 (%): C, 57.85; H, 4.03; N, 16.87; Cl, 8.54.

实测值 (%): C, 57.85; H, 4.16; N, 17.02; Cl, 8.25.

15 NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.85 (3H, s), 5.49 (2H, s), 6.87-7.36 (6H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.95 (1H, s).

实施例 122



m.p.: 282-284 °C 从 EtOAc 中重结晶

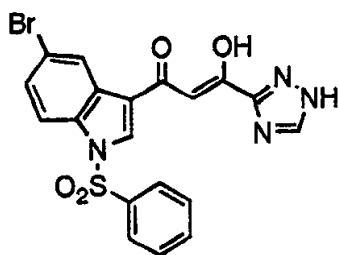
元素分析 $C_{20}H_{14}ClN_5O_4 \cdot 0.3C_4H_8O_2 \cdot 0.3H_2O$

计算值 (%): C, 55.87; H, 3.81; N, 15.22; Cl, 7.71.

5 实测值 (%): C, 55.87; H, 3.56; N, 14.89; Cl, 8.09.

NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.60 (2H, s), 7.25 (1H, dd, $J=9.3$ Hz, 2.1 Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.90 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.86-7.92 (1H, m), 8.64 (1H, s).

实施例 125



10

m.p.: 290 - 295 °C. (分解) 从 EtOAc. 中重结晶

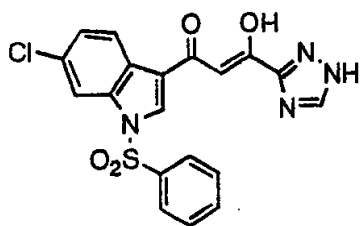
元素分析 $C_{19}H_{13}BrN_4O_4S$

计算值 (%): C, 48.22; H, 2.77; N, 11.96; Br, 16.88; S, 6.77.

实测值 (%): C, 48.39; H, 3.04; N, 11.96; Br, 16.75; S, 6.84.

15 NMR (d_6 -DMSO) δ : 7.35 (1H, s), 7.60-7.83 (4H, m), 7.99 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.22-8.25 (2H, m), 8.42 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.75 (1H, brs), 9.20 (1H, s).

实施例 126



m.p.: 265 - 270 °C. 从 EtOAc-THF 中重结晶

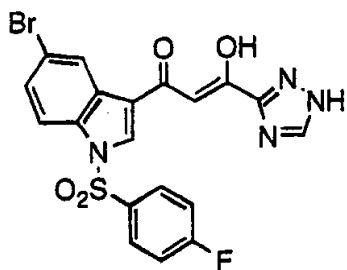
元素分析 $C_{19}H_{13}ClN_4O_4S$

计算值 (%): C, 53.21; H, 3.06; N, 13.06; Cl, 8.27; S, 7.48.

5 实测值 (%): C, 53.25; H, 3.24; N, 13.07; Cl, 8.07; S, 7.43.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.35(1H, s), 7.46-8.29(8H, m), 8.80(1H, brs), 9.19(1H, s).

实施例 127



m.p.: 266 - 270 °C. 从 EtOAc. 中重结晶

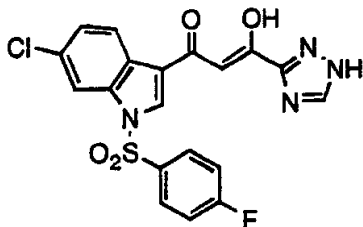
元素分析 $C_{19}H_{12}BrFN_4O_4S$

5 计算值 (%): C, 46.45; H, 2.46; N, 11.40; Br, 16.26; F, 3.87; S, 6.53.

实测值 (%): C, 46.36; H, 2.59; N, 11.50; Br, 16.45; F, 3.86; S, 6.55.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.34(1H, s), 7.49-7.65(3H, m), 8.01(1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.32-8.44(3H, m), 8.55(1H, brs), 9.19(1H, s).

10 实施例 128



m.p.: 293 - 298 °C. (分解) 从 THF 中重结晶

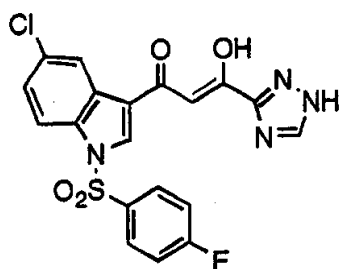
元素分析 $C_{19}H_{12}ClFN_4O_4S$

计算值 (%): C, 51.07; H, 2.71; N, 12.54; Cl, 7.93; F, 4.25; S, 7.18.

15 实测值 (%): C, 51.03; H, 2.82; N, 12.67; Cl, 7.81; F, 4.30; S, 7.11.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.34(1H, s), 7.47-7.57(3H, m), 8.04(1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.27(1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.38-8.43(2H, m), 8.74(1H, brs), 9.18(1H, s).

实施例 129



m.p.: 262 - 263 °C. 从 EtOAc. 中重结晶

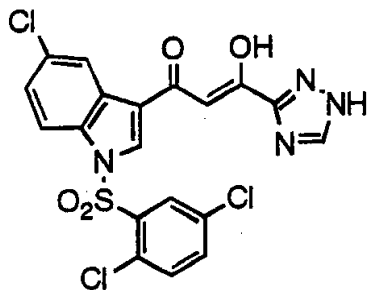
元素分析 $C_{19}H_{12}ClFN_4O_4S \cdot 0.4H_2O$

5 计算值 (%): C, 50.26; H, 2.84; N, 12.34; Cl, 7.81; F, 4.18; S, 7.06.

实测值 (%): C, 49.98; H, 2.65; N, 12.07; Cl, 8.04; F, 4.12; S, 7.38.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.35(1H, s), 7.50-7.56(3H, m), 8.06(1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.27-8.38(3H, m), 8.83(1H, s), 9.20(1H, s), 14.7(1H, s)

10 实施例 130



m.p.: 301 - 302 °C. 从 EtOAc. 中重结晶

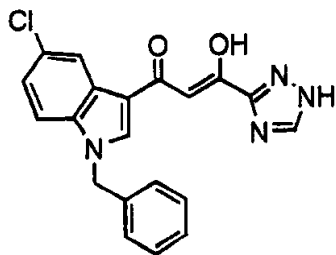
元素分析 $C_{19}H_{11}Cl_3N_4O_4S$

计算值 (%): C, 45.85; H, 2.23; N, 11.26; Cl, 21.37; S, 6.44.

15 实测值 (%): C, 46.05; H, 2.30; N, 11.13; Cl, 21.06; S, 6.41.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.31(1H, brs), 7.45-7.50(1H, m), 7.75(1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.80-7.95(2H, m), 8.32(1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.52(1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.12(1H, s), 9.21(1H, brs).

实施例 131



m.p.: 264-265 °C. 从 EtOAc. 中重结晶

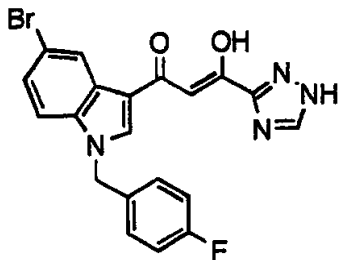
元素分析 $C_{20}H_{15}ClN_4O_2$

5 计算值 (%): C, 63.41; H, 3.99; N, 14.79; Cl, 9.36.

实测值 (%): C, 63.52; H, 4.17; N, 14.48; Cl, 9.15.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 5.55(2H, s), 7.09(1H, s), 7.26-7.36(6H, m), 7.65(1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.23(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.63(1H, brs), 8.98(1H, s)

10 实施例 132



m.p.: 265 - 268 °C. 从 EtOAc. 中重结晶

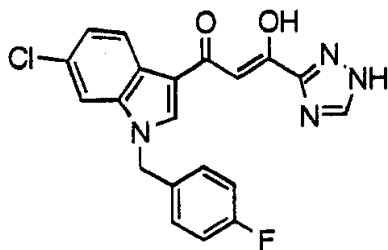
元素分析 $C_{20}H_{14}BrFN_4O_2 \cdot 2.3H_2O$

计算值 (%): C, 49.77; H, 3.88; N, 11.61; Br, 16.55; F, 3.94.

15 实测值 (%): C, 49.64; H, 3.76; N, 11.70; Br, 16.73; F, 4.02.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 5.54(2H, s), 7.09(1H, s), 7.18(2H, t, $J=9.0$ Hz), 7.40-7.47(3H, m), 7.64(1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.39(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.64(1H, s), 8.97(1H, s).

实施例 133



m.p.: 260 - 263 °C. 从 EtOAc- 二噁烷中重结晶

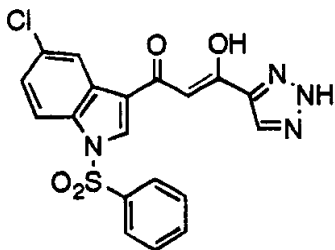
元素分析 $C_{20}H_{14}ClFN_4O_2$

5 计算值(%): C,60.54; H,3.56; N,14.12; Cl,8.93; F,4.79.

实测值(%): C,60.39; H,3.61; N,14.25; Cl,8.87; F,4.80.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 5.54(2H, s), 7.10(1H, s), 7.16-7.26(2H, m), 7.30(1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$), 7.43-7.50(2H, m), 7.82(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.64(1H, s), 8.95(1H, s).

10 实施例 134



m.p.: 236 - 239 °C. 从 EtOAc. 中重结晶

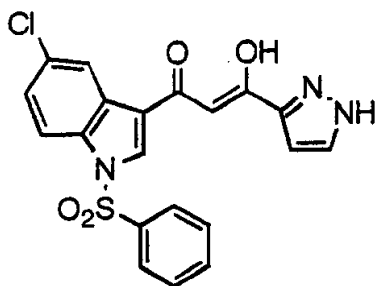
元素分析 $C_{19}H_{13}ClN_4O_4S$ $0.25C_4H_8O_2$

计算值(%): C,53.28; H,3.35; N,12.43; Cl,7.86; S,7.11.

15 实测值(%): C,53.43; H,3.43; N,12.23; Cl,8.00; S,7.38.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 7.33(1H, s), 7.51(1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.65-7.71(2H, m), 7.76-7.81(1H, m), 8.04(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.18-8.21(2H, m), 8.25(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.66(1H, brs), 9.19(1H, s).

实施例 135



m.p.: 219 - 212 °C. 从 EtOAc-Et₂O. 中重结晶

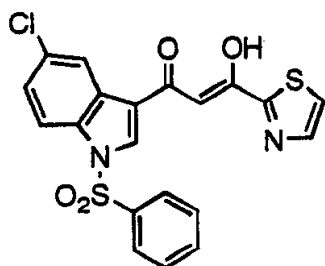
元素分析 C₂₀H₁₄ClN₃O₄S 0.2C₄H₈O₂ 0.2H₂O)

5 计算值 (%): C,55.63; H,3.59; N,9.36; Cl,7.89; S,7.14.

实测值 (%): C,55.62; H,3.37; N,9.25; Cl,7.88; S,7.22.

NMR(d₆-DMSO) δ : 6.95(1H, s), 7.22(1H, s), 7.49(1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.65-7.70(2H, m), 7.76-7.82(1H, m), 7.93-8.05(2H, m), 8.12-8.25(3H, m), 9.13(1H, s), 13.6(1H, brs).

10 实施例 136



m.p.: 191 - 194 °C 从 MeOH 中重结晶

元素分析 C₂₀H₁₃ClN₂O₄S₂

计算值 (%): C,53.99; H,2.95; N,6.30; Cl,7.97; S,14.41.

15 实测值 (%): C,50.89; H,2.80; N,6.39; Cl,7.51; S,14.24.

NMR(d₆-DMSO) δ : 7.15(1H, s), 7.40(1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 7.51-7.56(2H, m), 7.63-7.68(1H, m), 7.86(1H, d, J=3.3Hz), 7.95(1H, d, J=8.7Hz), 8.00-8.04(2H, m), 8.25(1H, d, J=3.3Hz), 8.29(1H, d, J=2.1Hz), 8.51(1H, s).

实验例

本发明化合物对 HIV-1 整合酶的抑制作用按下述方法测定。

(1) DNA 溶液的制备

按 Amersham Pharmacia Biotech 方法合成了其序列如下所示的
5 底物 DNA 和目标 DNA, 并将其溶解于 KTE 缓冲剂 (组成: 100 mM KCl、
1mM EDTA 和 10 mM Tris-HCl (pH 7.6)) 中, 其浓度分别为 2 pmol/ μ l
和 5 pmol/ μ l. 通过加热后慢慢冷却的办法用各自的补体使这 2 种 DNA
溶液熟炼。

(底物 DNA)

10

5'-生物素-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'
3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

(目标 DNA)

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-地高辛-3'
3'-地高辛- ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

15

(2) 百分抑制 (试验化合物的 IC₅₀ 值) 的计算

将从 Vector Laboratories (Vector 实验室) 得到的抗生蛋白链
菌素溶于 0.1 M 碳酸盐缓冲剂 (组成: 90 mM Na₂CO₃、10 mM NaHCO₃)
中, 其浓度为 40 μ g/ml. 在 4 $^{\circ}$ C 用 50 μ l 上述溶液对微量滴定板 (NUNC
公司制造) 的各孔涂布一夜后, 各孔用 PBS (组成: 13.7 mM NaCl、
20 0.27 mM KCl、0.43 mM Na₂HPO₄ 和 0.14 mM KH₂PO₄) 洗涤 2 次, 然后
用 300 μ l 1% 脱脂乳的 PBS 溶液封闭 30 分钟. 进而, 各孔用 PBS 洗
涤 2 次, 然后加入 50 μ l 底物 DNA 溶液 (2 pmol/ μ l). 该微滴定板
在室温下保持 30 分钟. 然后各孔用 PBS 洗 2 次, 用水洗 1 次。

接着, 在上述制备的各孔中加入 45 μ l 由 12 μ l 缓冲剂 (组成:
25 150 mM MOPS (pH 7.2)、75 mM MnCl₂、50 mM 2-巯基乙醇、25%
甘油和 500 μ g/ml 的牛血清白蛋白级分 V)、1 μ l 目标 DNA 和 32 μ l
蒸馏水制备的反应缓冲液. 此外, 将 6 μ l 试验化合物的 DMSO 溶液或
作为正对照样 (PC) 的 DMSO 与上述的反应缓冲液混合, 然后加入 9 μ l



整合酶溶液 (30 pmol)，并充分混合。在负对照样 (NC) 的孔中加入 9 μ l 整合酶稀释缓冲液 (组成: 20 mM MOPS (pH 7.2)、40 mM 谷氨酸钾、1mM EDTA、0.1% NP-40、20% 甘油、1 mM DTT 和 4M 脲)。

将该微滴定板在 30 $^{\circ}$ C 培育 1 小时。培育后除去反应溶液，各孔用
5 PBS 洗 2 次。接着，在微滴定板各孔中充入 100 μ l 用碱性磷酸酯酶
(从 Boehringer 公司得到的 Lamb Fab 片断) 标记的抗地高辛配基抗体，然后在 30 $^{\circ}$ C 培育 1 小时。随后各孔用 0.05% 吐温-20 的 PBS 溶液洗 2 次，用 PBS 洗 1 次。接着，在各孔中加入 150 μ l 碱性磷酸酯
10 反应缓冲液 (组成: 10 mM 磷酸对硝基苯酯 (得自 Vector
Laboratories)、5 mM MgCl₂、100 mM NaCl 和 100 mM tris-HCl (pH 9.5))。将该微滴定板在 30 $^{\circ}$ C 培养 2 小时，加入 50 μ l 1N NaOH 溶液使反应终止。测定各孔在 405 nm 处的光密度 (OD)，并用下式计算出百分抑制。

$$\text{百分抑制 (\%)} = 100[1 - \{(\text{Cabs.} - \text{NCabs.}) / (\text{PCabs.} - \text{NCabs.})\}]$$

15 Cabs.: 化合物孔的 OD,

NCabs.: 负对照样 (NC) 的 OD,

PCabs.: 正对照样 (PC) 的 OD.

百分抑制为 50% 时化合物的浓度，IC₅₀ 示于下表中。

(表 9)

实施例号	IC ₅₀ (μ g/ml)
1(2)	0.31
23(2)	0.13
67(2)	0.55
71	1.49
72	0.48
80	3.30
81	3.60

20

(注) 例如“1(2)”表示在实施例 1 的方法 (2) 中制备的化合物。