



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101080395 B

(45) 授权公告日 2011.08.17

(21) 申请号 200580043025.9

C07D 261/20 (2006.01)

(22) 申请日 2005.10.14

C07D 275/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 275/06 (2006.01)

04292439.9 2004.10.14 EP

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/423 (2006.01)

2007.06.14

A61K 31/428 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

A61P 5/30 (2006.01)

PCT/EP2005/055262 2005.10.14

(56) 对比文件

(87) PCT申请的公布数据

US 20030171412 A1, 2003.09.11, 说明书
0002 栏、0010 栏.

WO2006/040351 EN 2006.04.20

US 20020103229 A1, 2002.08.01, 实施例
10.

(73) 专利权人 特拉梅克斯实验室

WO 03101968 A1, 2003.12.11, 实施例

地址 摩纳哥摩纳哥

345, 357, 360, 941-942, 954-955, 967-968, 974,
980-981, 987, 1027, 1078-1080, 1170-1173.

(72) 发明人 贝努瓦·朗多特 让·拉斐

葆拉·邦内特 蒂里·克勒克

EP 0882029 B1, 2003.04.02, EXAMPLE33、39、
50、56.

伊戈尔·杜克 埃里克·杜兰蒂

弗朗科伊斯·普西奥

WO 0078312 A1, 2000.12.28, PREPARATIVE
EXAMPLE9.

杰奎琳·希尔兹 克里斯琴·布洛特

菲利普·梅洛斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

US 20030207927 A1, 2003.11.06, 说明书
0002、0010 栏.

11105

审查员 韦欣煜

代理人 张平元 赵仁临

(51) Int. Cl.

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 491/06 (2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 40 页

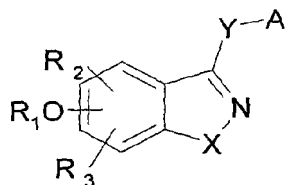
(54) 发明名称

吡唑、苯并异噻唑和苯并异噻唑及其作为雌
激素药物的用途

(57) 摘要

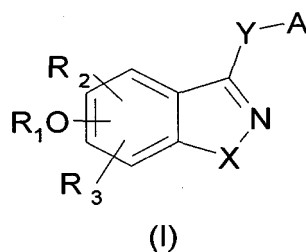
本发明涉及式 (I) 的化合物: 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、
X、Y 和 A 如说明书所定义。该化合物是雌激素受

体的调节剂。



(I)

1. 式 (I) 的化合物,或其酸加成盐,



其中:

$-R_1$ 是氢或 (C_1-C_6) 烷基, $-SO_2NR_7R_8$ 或苄基;

$-R_2$ 和 R_3 各自独立地是氢或羟基,卤素,或 (C_1-C_6) 烷基;

$-X$ 是 O, S, SO, SO_2 或 NR_4 ;

$-R_4$ 是氢或 (C_1-C_6) 烷基,苯基,苯基 $-CH_2-$, $-CO_2R_7$ 或 $-SO_2NR_7R_8$ 基团,其中苯基是未取代的或被至少一个选自下列的取代基取代:羟基和卤素;

$-Y$ 是直接键, $-(CR_{10}R_{11})_n-$ 或 $-R_{10}C=CR_{11}-$;

$-R_7$ 和 R_8 各自独立地是氢或 (C_1-C_6) 烷基;

$-R_{10}$ 和 R_{11} 各自独立地是氢或氰基,或 $-CONR_7R_8$ 基团;

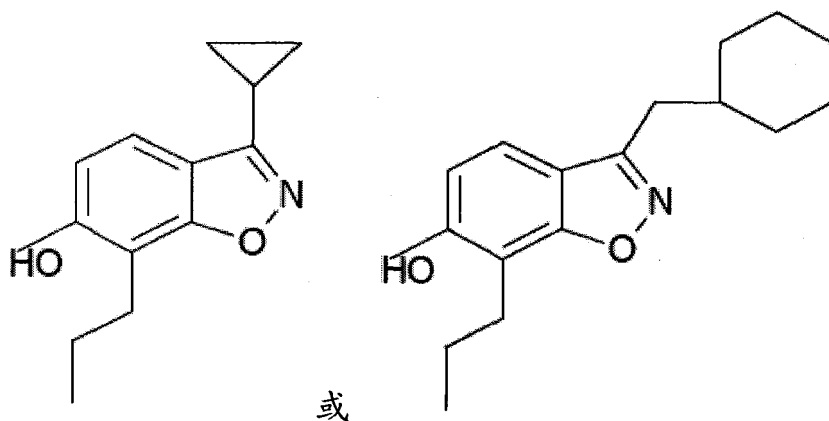
$-n$ 是 1 或 2;

$-A$ 是 (C_3-C_{15}) 环烷基;

条件是:

1/ 当 X 是 O、 R_1O 是 6-OH 或 6-OCH₃、 Y 是直接键、且 A 是环戊基时,则在 4,5 位上的 (R_2, R_3) 或 (R_3, R_2) 不同于 (H, Cl) ;

2/ 所述化合物不是



2. 按照权利要求 1 的化合物,其中 R_2 是氢。

3. 按照权利要求 1 或 2 的化合物,其中 R_3 是氢。

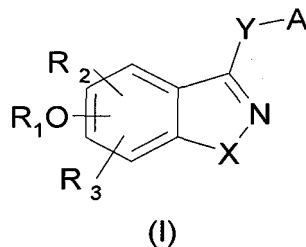
4. 按照权利要求 1 或 2 的化合物,其中 Y 是直接键。

5. 按照权利要求 1 或 2 的化合物,其中 A 是 (C_3-C_{12}) 环烷基。

6. 按照权利要求 1 或 2 的化合物,其中 R_1O 在所述环的 6- 位。

7. 按照权利要求 1 的化合物,或其酸加成盐,其选自:

- 3-环戊基-1H-吡唑-6-醇,
 3-环己基-1H-吡唑-6-醇,
 1-(氨基磺酰基)-3-环己基-1H-吡唑-6-基-氨基磺酸酯,和
 3-环己基-6-羟基-1H-吡唑-1-磺酰胺。
8. 药物组合物,包括(i)按照权利要求1至7的任一项的化合物或其药学可接受的盐,和(ii)药学可接受的赋形剂。
9. 式(I)化合物或其药学可接受的盐在制备用于治疗认知功能障碍的药物中的用途:



其中:

- R₁ 是氢或(C₁-C₆)烷基, -SO₂NR₇R₈或苄基;
- R₂和R₃各自独立地是氢或羟基, 卤素, 或(C₁-C₆)烷基;
- X 是O, S, SO, SO₂或NR₄;
- R₄是氢或(C₁-C₆)烷基, 苯基, 苄基-CH₂-, -CO₂R₇或-SO₂NR₇R₈基团, 其中苯基是未取代的或被至少一个选自下列的取代基取代: 羟基和卤素;
- Y 是直接键、-(CR₁₀R₁₁)_n-或-R₁₀C=CR₁₁-;
- R₇和R₈各自独立地是氢或(C₁-C₆)烷基;
- R₁₀和R₁₁各自独立地是氢或氰基, 或-CONR₇R₈基团;
- n 是1或2;
- A 是(C₃-C₁₅)环烷基。

10. 按照权利要求9所限定的式(I)化合物或其药学可接受的盐在制备用于预防或治疗雌激素依赖性病症的药物中的用途, 其中所述化合物能与性内分泌治疗剂组合使用。

11. 按照权利要求9所限定的式(I)化合物或其药学可接受的盐在制备用于调节或控制生殖功能的药物中的用途, 其中所述化合物能与LH-RH激动剂或拮抗剂、雌孕激素避孕药、黄体酮、抗黄体酮或前列腺素组合使用。

12. 按照权利要求9所限定的式(I)化合物或其药学可接受的盐在制备用于预防或治疗乳房、子宫或卵巢的良性或恶性病、或多囊卵巢综合症的药物中的用途, 其中所述化合物能与抗雌激素药、黄体酮或LH-RH激动剂或拮抗剂组合使用。

13. 按照权利要求9所限定的式(I)化合物或其药学可接受的盐在制备用于预防或治疗前列腺或睾丸的良性或恶性病的药物中的用途, 其中所述化合物能与抗雄激素、黄体酮、裂合酶抑制剂或LH-RH激动剂或拮抗剂组合使用。

14. 按照权利要求9至13的任一项的用途, 其中式(I)化合物中:

- R₂ 是氢;
- R₃ 是氢;
- Y 是直接键;

-A 是 (C₃-C₁₂) 环烷基 ;
-R₁O 在该环的 6- 位。

吲唑、苯并异噁唑和苯并异噻唑及其作为雌激素药物的用途

发明领域

[0001] 本发明涉及具有雌激素受体亲合力的非甾体化合物。更具体地说,本发明涉及作为雌激素受体亚型调节剂和/或选择性雌激素受体调节剂(SERM)的吲唑、苯并异噁唑和苯并异噻唑化合物。本发明还涉及含有这些化合物的药物组合物、和这些化合物在治疗雌激素相关疾病中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 在人一生的生殖年龄结束时,常常伴随有不舒服和破坏性症状,其中最常见的是热潮红。更年期或绝经前期是正常排卵周期为停经所代替的期间。不规则的月经周期是这一时期的标志。周期长度开始增加,并且排卵和生育力降低。一般将绝经期定义为卵巢丧失活性之后的时间,此时月经永久性停止。此外,雌激素涉及到各种其它生理学过程,例如免疫反应的调节和癌症(乳房,子宫内膜,结肠,前列腺)的发展。已经证明,ER α 与一些疾病,例如乳腺癌和骨质疏松症有牵连。

[0004] 非常确实的是,在男性和女性两者中,雌激素在生殖、中枢性神经、骨骼和心血管系统的发育和动态平衡中起重要作用。迄今为止,已经在脑部发现了雌激素受体过剩,这涉及各种过程,例如情绪、体温调节、睡眠、对癫痫发作的敏感性、疼痛机理和认知功能(Toran-Allerand, Endocrinology, 2004, 145, 1069-1074)。

[0005] 目前认为雌激素受体(ER)是一种具有两个已知不同亚型的核受体。最近发现了新的亚型ER β (Mosselman 等人, FEBS Letters, 1996, 392, 49-53),其不同于已知的ER α 亚型(Green, Nature, 1986, 320, 134-139)。这些亚型具有不同的生物学作用,并具有选择性和有效的临床用途(Harris H. A., Endocrinology, 2002, 143, 11, 4172-4177)。ER亚型在配体-结合区域共享大约50%同一性(Kuiper 等人, Endocrinology, 1998, 139(10), 4252-4263),它们具有类似的雌二醇(E₂)结合亲合力,并能杂化(hetero-)或均二聚(homodimerize)(Cowley, J Biol Chem, 1997, 272, 19858-19862),形成信号复合物(Kuiper 等人, Endocrinology, 1997, 138(10), 863-870; Kuiper, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 5925-5930)。ER β 在许多组织中被强烈表达,组织包括前列腺上皮组织(Weihua Z., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001, 98, 6330-6335),交感神经节(Zoubina E. V., J. Urol., 2003, 169, 382-385),结肠(Witte D., Hum. Pathol., 2001, 32, 940-944),膀胱,卵巢的颗粒细胞(Nilsson S., Physiol. Rev., 2001, 81, 1535-1565),骨髓(Shim G. J., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100, 6694-6699),乳房基质(Cunha G. R., J. Mammary Gland Biol. Neoplasia, 1997, 2, 393-402),肺,肠,血管内皮,背部脊(dorsal),脑部(Mitra S. W., Endocrinology, 2003, 144, 2055-2067, Krel W., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001, 98, 12278-12282)。ER α 在下列中表达:乳房上皮组织(Palmieri C., Endocr. Relat. Cancer, 2002, 9, 1-13),子宫,骨,卵巢鞘细胞(Couse J., Endocr. Rev., 1999, 20, 358-417),前列腺基质(Chu S., Mol. Cell Endocrinol., 1997, 132, 195-199),肝脏,睾丸。对于一种或其它亚型具有特异亲合力的化合物的发现,可以提供雌激素-相关疾病的选择性治疗,雌激素-相

关疾病例如阿尔海默氏疾病,绝经疾病(例如热潮红,阴道干燥,萎缩症),认知功能(例如焦虑,抑郁症,痴呆),骨质疏松症,雌激素依赖性肿瘤(子宫,乳房,结肠或前列腺肿瘤),良性前列腺肥大,膀胱控制,听觉障碍,中风,白血病,高血压症,肥胖症,肠应激综合征,或生殖方面,例如避孕或不孕。ER β -选择性配体可能是治疗慢性肠炎和关节炎的治疗学有效的药物(Harris et coll., Endocrinology, 2003, 144, 4241-4249)。

[0006] 按照 Warembourg M 和 Leroy D(Brain Res., 2004, 26 ;55-66), 只在大鼠脊的中缝核内检测到了 ER β 。相反,在隔膜和大细胞视上核、室旁核、弓形核和前乳头核(premammillary nuclei)中只看到 ER α -免疫活性。这些观察结果给 ER 的两个亚型的独特神经解剖学模式提供了证据。在血清素细胞中, ER β 的定位显示了 ER β 和含血清素性路径之间的连接。最终, Cyr M 等人描述了(J Psychiatry Neurosci., 2002, 27, 12-27) 选择性雌激素受体调节剂(SERM) 例如雷洛昔芬对于 5-HT_{2a} 受体的效果。

[0007] 总之,在精神分裂症、神经变性疾病例如阿尔海默氏病或帕金森氏病方面,所考虑的化合物似乎与开发 ER β 调节剂有关。同样原因, ER β 调节剂作为神经保护、抗抑郁或抗焦虑剂应该是有价值的。

[0008] 然而,在各种组织中发现了充当配体活化转录因子的两种受体,并且它们的结合袋区域仅仅由两种氨基酸:ER α 中的 Leu 和 Met, ER β 中的 Met 和 Ile 而不同。那些相似性可以解释为什么控制亚型 α 或 β 可以导致同样的药理学效果,就好像是热潮红现象的临床前模型中的情形。尽管 ER α 调节剂在大鼠临床前模型中降低了热潮红现象(Harris 等人, Endocrinology, 2002, 143, 4172-4177), 但选择性雌激素受体调节剂例如螺茛(spiroindene) 化合物,其对于两个亚型都是亲合的,对热潮红具有同样的效果(Watanabe 等人, J MedChem, 2003, 46, 3961-3964)。

[0009] 还表明雌激素受体能以配体-依赖性和独立的方式抑制 NF κ B-介导的转录(Quaedackers, 等人 Endocrinology 2001, 142 :1156-1166 ;Bhat, 等人 Journal of Steroid Biochemistry&Molecular Biology 1998, 67 :233-240 ;Pelzer, 等人 Biochemical&Biophysical Research Communications 2001, 286 :1153-7)。这些数据证明了选择性雌激素受体调节剂和 NF κ B 之间的联系,其涉及细胞凋亡和免疫/炎症性的应答。

[0010] 已经有许多化合物被描述为雌激素受体激动剂或拮抗剂,因为它们分别具有类似的活性或阻断雌二醇的活性。这种激动剂化合物可以在绝经前女性中用作避孕药。在治疗乳腺癌过程中,拮抗剂广泛地用作治疗剂(Vogel, Anticancer Drugs, 2003, 14, 265-273), 而激动剂在绝经后妇女中用于 HRT(激素代替治疗)(Burkman, Minerva Ginecol, 2003, 55, 107-116), 治疗热潮红、阴道萎缩症。根据不同的组织, SERMs 是显示混合活性的化合物(McDonnell, J Soc Gynecol Invest, 2000, 7, S10-S15)。SERMs 对于治疗骨质疏松症、心血管疾病和相关的雌激素受体疾病具有实用性。

[0011] 当结合配体时,雌激素受体采取不同的构象。ER α 和 ER β 的三维结构已经通过与各种配体的共同结晶而得到了解决(Pike A. C. W., EMBO J, 1999, 18, 4608-4618 ;Shiau A. K., Cell, 1998, 95, 927-937)。各个配体影响受体 ER α 或 ER β 构象,导致独特的生物学活性。

[0012] 作为雌激素药剂存在的各种化合物,已经在 US 2003/0207927 A1 和 US 2003/0171412 A1 中进行了描述。作为钾通道阻断剂存在的吡唑衍生物,在 WO 2004/043354

和 WO 2004/043933 中进行了描述。各种异噁唑的合成描述在 Ind J Chem 1980,19B : 571-575 中。用于利尿化合物制剂的苯并异噁唑中间体描述在 Chem Pharm Bull 1991, 39(7) :1760-1772 中。各种苯并异噁唑的合成描述在 Tetrahedron 1988,44(10) : 2985-2992 中。

[0013] 发明概述

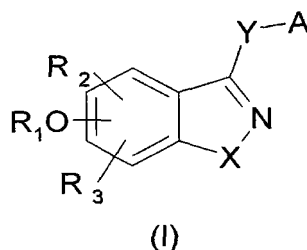
[0014] 本发明的一方面是提供吡唑、苯并异噁唑和苯并异噁唑化合物,其对于雌激素受体具有亲合力。

[0015] 本发明的另一个方面是提供含有上述吡唑、苯并异噁唑或苯并异噁唑化合物的药物组合物。

[0016] 本发明的进一步方面是提供吡唑、苯并异噁唑或苯并异噁唑化合物在制备用于治疗或预防雌激素受体所介导各种疾病的药物中的用途。

[0017] 本发明的吡唑、苯并异噁唑或苯并异噁唑化合物可以由下列通式 (I) 代表 :

[0018]



[0019] 其中 :

[0020] $-R_1$ 是氢或 (C_1-C_6) 烷基, (C_3-C_6) 环烷基, 三氟甲基, $-N=CR_5R_6$, $-SO_2NR_7R_8$, 苯基, 苯基 (C_1-C_3) 烷基或被饱和杂环基取代的 (C_1-C_3) 烷基, 其中该苯基是未取代的或被至少一个选自下列的取代基取代: 羟基, 卤素, 硝基, 氰基, (C_1-C_3) 烷基, (C_1-C_3) 烷氧基和三氟甲基; R_1 还可以是盐;

[0021] $-R_2$ 和 R_3 各自独立地是氢或羟基, 卤素, 硝基, 氰基, (C_1-C_6) 烷基, (C_3-C_6) 环烷基, (C_1-C_6) 烷氧基, 三氟甲基, $-NR_7R_8$, $-CONR_7R_8$, $-COR_9$ 或 $-CO_2R_9$ 基团; R_2 还可以是苯基或饱和或不饱和的杂环, 其中该苯基是未取代的或被至少一个选自下列的取代基取代: 羟基, 卤素, 硝基, 氰基, (C_1-C_3) 烷基, (C_1-C_3) 烷氧基, 三氟甲基和饱和杂环基;

[0022] $-X$ 是 O, S, SO, SO_2 或 NR_4 ;

[0023] $-R_4$ 是氢或 (C_1-C_6) 烷基, (C_3-C_6) 环烷基, 苯基, 苯基 (C_1-C_3) 烷基, 被饱和杂环基取代的 (C_1-C_3) 烷基, $-COR_7$, $-CO_2R_7$ 或 $-SO_2NR_7R_8$ 基团, 其中该苯基是未取代的或被至少一个选自下列的取代基取代: 羟基, 卤素, 硝基, 氰基, (C_1-C_3) 烷基, (C_1-C_3) 烷氧基, 三氟甲基, 苯基 (C_1-C_3) 烷基和苯基 (C_1-C_3) 烷氧基;

[0024] $-Y$ 是直接键, O, S, SO, SO_2 , NR_4 , CO, $-(CR_{10}R_{11})_n-$ 或 $-R_{10}C=CR_{11}-$;

[0025] $-R_5$ 、 R_6 、 R_7 和 R_8 各自独立地是氢或 (C_1-C_6) 烷基或 (C_3-C_6) 环烷基;

[0026] $-R_9$ 是氢, (C_1-C_6) 烷基, 苯基或饱和或不饱和的杂环基, 其中该苯基是未取代的或被至少一个选自下列的取代基取代: 羟基, 卤素, 硝基, 氰基, (C_1-C_3) 烷基, (C_1-C_3) 烷氧基, 三氟甲基和饱和杂环基;

[0027] $-R_{10}$ 和 R_{11} 各自独立地是氢或氰基, (C_1-C_6) 烷基, $-CO-$ 苯基, $-CO-$ (不饱和的杂环

基)或 $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ 基团,其中该苯基是未取代的或被至少一个选自下列的取代基取代:羟基,卤素,硝基,氰基, (C_1-C_3) 烷基, (C_1-C_3) 烷氧基和三氟甲基;

[0028] $-n$ 是 1 或 2;

[0029] $-A$ 是 $(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ 环烷基, $(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ 环烯,苯基或萘基,其中环烷基或环烯是未取代的或被至少一个 (C_1-C_6) 烷基取代,其中苯基或萘基是未取代的或被至少一个选自下列的取代基取代:羟基,卤素,硝基,氰基, (C_1-C_3) 烷基, (C_1-C_3) 烷氧基和三氟甲基;

[0030] 当 X 是 NR_4 时, Y 和 R_2 与带有它们的吡啶环一起还能形成 1H-吡喃并 [4,3,2-cd] 吡啶。

[0031] 式 (I) 的化合物,条件是:

[0032] 1/ 当 X 是 O 、 S 或 NR_4 , R_1 是氢或 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基或三氟甲基且 Y 是直接键时,则 A 不是任选取代的苯基或任选取代的萘基;

[0033] 2/ 当 X 是 NR_4 时,其中 R_4 是 H 或 (C_1-C_6) 烷基且 R_1O 是 $6-\text{OCH}_3$, 则 Y 不是 CO ;

[0034] 3/ 当 X 是 O 、 R_1O 是 $6-\text{OH}$ 或 $6-\text{OCH}_3$ 、 Y 是直接键且 A 是环戊基时,则在 4,5 位的 (R_2, R_3) 或 (R_3, R_2) 与 (H, Cl) 不同;

[0035] 4/ 当 X 是 O 、 R_1O 是 $6-\text{OH}$ 、 R_2 和 R_3 是 H 、 Y 是 $\text{CH}=\text{CH}$ 时,则 A 不是苯基或 4-甲氧基苯基;

[0036] 5/ 当 X 是 SO_2 、 A 是苯基且 R_1O 是 5- 或 $6-\text{OCH}_3$ 时,则在 6- 或 5- 位的 (R_2, R_3) 或 (R_3, R_2) 与 (H, OCH_3) 不同;

[0037] 在说明书和权利要求中,应理解术语“ (C_1-C_6) 烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烃链。 (C_1-C_6) 烷基例如甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,叔丁基,戊基,异戊基或己基基团(radical)。优选的烷基是具有 1、2 或 3 个碳原子的那些烷基。

[0038] 应理解术语“卤素”是指氯、溴、碘或氟原子。

[0039] 应理解术语“ $(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ 环烷基”是指具有 3 至 15 个碳原子的饱和、稠合或桥接的单、二或三环烃。单环基团例如环丙基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基或环十二烷基基团。稠合、桥接或螺接的双环或三环基团例如降冰片基(norbornyl)、冰片基、异冰片基、降金刚烷基(noradamantyl)、金刚烷基(adamantyl)或螺 [5,5] 十一烷基(undecanylyl)团。优选的环烷基是那些具有 5 至 12 个碳原子的环烷基,特别优选环戊基、环己基、环庚基和金刚烷基基团。 (C_3-C_6) 环烷基基团例如环丙基,环丁基,环戊基或环己基基团。

[0040] 应理解术语“ $(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ 环烯”是指不饱和的 $(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ 环烷基,后者术语如上所述。

[0041] 应理解术语“ (C_1-C_6) 烷氧基”是指基团 OR , 其中 R 是如上所述的 (C_1-C_6) 烷基。 (C_1-C_6) 烷氧基基团例如甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,丁氧基,异丁氧基,叔丁氧基,正戊氧基或异戊氧基基团。优选的烷氧基基团是那些具有 1、2 或 3 个碳原子的烷氧基。

[0042] 在 R_1 的定义中,应理解“盐”是指碱金属盐或碱土金属盐,例如钠、钾、镁或钙盐,或与铵成的盐,或与有机胺例如三乙胺、乙醇胺或三-(2-羟乙基)胺成的盐。

[0043] 应理解术语“杂环”或“杂环的”是指含有一或两个选自 O 、 N 和 S 杂原子的饱和或不饱和的 5- 至 8- 元单环基团。

[0044] 不饱和杂环基的例子包括但不限于:呋喃基,咪唑啉基,咪唑基,吡啶基,吡嗪基,吡唑基,哒嗪基,噻啶基,吡咯基,喹啉基,异喹啉基,噻唑基,噻吩基苯并咪唑基,苯并噁唑基,苯并噻唑基,吲哚基和吲唑基基团。

[0045] 饱和杂环基的例子包括但不限于：咪唑烷基，吗啉基，硫吗啉基，哌啶基，哌嗪基，吡咯烷基，吡唑烷基，四氢呋喃基，2-氧代哌嗪基，2-氧代哌啶基和 2-氧代吡咯烷基基团，吗啉基和哌啶基基团是优选的。

[0046] 当然，当 X 是 NR_4 、且 Y 和 R_2 与带有它们的吡啶环一起形成 1H-吡喃并 [4,3,2-cd]-吡啶时，“吡喃并部分”的一个碳原子带有如上所述的取代基 A。

[0047] 式 (I) 的化合物可以与酸形成加成盐。本发明包括这种盐、特别是药学可接受的那些盐。盐的例子包括那些与下列酸形成的盐：无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，或有机羧酸例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸。

[0048] 本发明还包括式 (I) 化合物的立体异构形式。

[0049] 优选的式 (I) 化合物包括那些满足至少下列一个条件的化合物：

[0050] $-\text{R}_1$ 是氢， (C_1-C_6) 烷基，苯基 (C_1-C_3) 烷基，被饱和杂环基取代的 (C_1-C_3) 烷基或 $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ 基团；

[0051] $-\text{R}_2$ 是氢，羟基， (C_1-C_6) 烷基或卤素；

[0052] $-\text{R}_3$ 是氢；

[0053] $-\text{Y}$ 是直接键；

[0054] $-\text{A}$ 是被至少一个 (C_1-C_6) 烷基任选取代的 $(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ 环烷基；

[0055] $-\text{R}_1\text{O}$ 在环的 6- 位置。

[0056] 特别优选的化合物是那些化合物，其中：

[0057] $-\text{R}_1$ 是氢或 $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ 基团，其中 R_7 和 R_8 各自独立地是氢或 (C_1-C_6) 烷基；

[0058] $-\text{R}_2$ 是氢；

[0059] $-\text{A}$ 是被 1 至 4 个 (C_1-C_6) 烷基任选取代的 $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ 环烷基。

[0060] 还优选下列化合物：

[0061] a) 化合物，其中 X 是 NR_4 ，且

[0062] $-\text{R}_1$ 是氢或 (C_1-C_6) 烷基，苯基 (C_1-C_3) 烷基或 $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ 基团；

[0063] $-\text{R}_2$ 和 R_3 各自是氢；

[0064] $-\text{R}_4$ 是氢或 (C_1-C_6) 烷基，苯基，苯基 (C_1-C_3) 烷基，被饱和杂环基取代的 (C_1-C_3) 烷基， $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ 或 $-\text{COR}_9$ 基团，其中苯基被至少一个选自羟基、卤素和苯基 (C_1-C_3) 烷氧基的取代基取代；

[0065] $-\text{Y}$ 是直接键， $-(\text{CR}_{10}\text{R}_{11})_n-$ 或 $-\text{R}_{10}\text{C}=\text{CR}_{11}$ ；

[0066] $-\text{R}_7$ 和 R_8 各自独立地是氢或 (C_1-C_6) 烷基；

[0067] $-\text{R}_9$ 是氢或 (C_1-C_6) 烷基；

[0068] $-\text{R}_{10}$ 和 R_{11} 各自独立地是氢、氰基或 $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ 基团；

[0069] $-n$ 是 1 或 2；

[0070] $-\text{A}$ 是被至少一个 (C_1-C_6) 烷基任选取代的 $(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ 环烷基、或被羟基或 (C_1-C_3) 烷氧基任选取代的苯基；

[0071] $-\text{Y}$ 和 R_2 与带有它们的吡啶环一起还可以形成 1H-吡喃并 [4,3,2-cd] 吡啶；

[0072] 条件是，当 R_1 是 H 或 (C_1-C_6) 烷基且 Y 是直接键时，则 A 不是任选取代的苯基。

[0073] b) 化合物，其中 X 是 O，且

[0074] $-R_1$ 是氢或 (C_1-C_6) 烷基, 苯基 (C_1-C_3) 烷基, 被饱和杂环基取代的 (C_1-C_3) 烷基, 或 $-SO_2NR_7R_8$ 基团;

[0075] $-R_2$ 是氢, 卤素, 羟基, 或 (C_1-C_6) 烷氧基;

[0076] $-R_3$ 是氢;

[0077] $-Y$ 是直接键, $-(CR_{10}R_{11})_n$ 或 $-CR_{10} = CR_{11}-$;

[0078] $-R_7$ 和 R_8 各自独立地是氢或 (C_1-C_6) 烷基;

[0079] $-R_{10}$ 和 R_{11} 各自独立地是氢或氰基;

[0080] $-n$ 是 1 或 2;

[0081] $-A$ 是被至少一个 (C_1-C_6) 烷基任选取代的 (C_3-C_{15}) 环烷基、或被至少一个选自 (C_1-C_3) 烷氧基、羟基、 (C_1-C_3) 烷基和卤素的取代基任选取代的苯基;

[0082] 条件是:

[0083] b1/ 当 R_1 是 H 或 (C_1-C_6) 烷基且 Y 是直接键时, 则 A 不是任选取代的苯基;

[0084] b2/ 当 R_1O 是 6-OH 或 6-OCH₃、 Y 是直接键且 A 是环戊基时, 则在 4,5 位的 (R_2, R_3) 不同于 (Cl, H) ;

[0085] b3/ 当 X 是 O、 R_1O 是 6-OH、 R_2 和 R_3 是 H 且 Y 是 $CH = CH$ 时, 则 A 不是苯基或 4- 甲氧基苯基;

[0086] c) 化合物, 其中 X 是 $S(O)_m$, 且

[0087] $-R_1$ 是氢或苯基 (C_1-C_3) 烷基或 $-SO_2NR_7R_8$ 基团;

[0088] $-R_2$ 和 R_3 各自是氢、羟基或卤素;

[0089] $-Y$ 是直接键, $-(CR_{10}R_{11})_n$ 或 $-CR_{10} = CR_{11}-$;

[0090] $-R_7$ 和 R_8 各自独立地是氢或 (C_1-C_6) 烷基;

[0091] $-R_{10}$ 和 R_{11} 各自独立地是氢或氰基;

[0092] $-A$ 是被至少一个 (C_1-C_6) 烷基任选取代的 (C_3-C_{15}) 环烷基;

[0093] $-m$ 是 0、1 或 2。

[0094] 鉴于本发明化合物能够充当雌激素受体激动剂或拮抗剂 (换句话说为 SERMs), 本发明化合物可以在人类 (Njar VC 和 Brodie AM, Drugs, 1999, 58 :233-255) 以及野生动物或家畜中单独使用, 或与治疗或预防任何雌激素依赖性病症或控制雌激素调节的生殖功能的其它活性成分组合使用。

[0095] 作为雌激素刺激的增殖和 / 或分化的敏感靶标的乳腺, SERMs 特别用于治疗或预防妇女的良性乳房疾病、男性乳房发育症、和男性和女性的良性肿瘤或转移或者未转移的恶性乳房肿瘤 (A. M. Brodie 和 V. C. Njar, Steroids, 2000, 65 :171-179 ;K. I. Pritchard, Cancer, 2000, 85, suppl12 :3065-3072) 或雄性或雌性家畜中的良性肿瘤或转移或者未转移的恶性乳房肿瘤。

[0096] 由于雌激素与排卵、着床和妊娠的机理有关, 能在女性 (A. M. Brodie 和 V. C. Njar, Drugs, 1999, 58 :233-255) 以及雌性的野生或家畜物种中分别使用按照本发明的 SERMs 用于节育 (contraceptive)、避孕 (contragestive)、或流产目的。

[0097] 子宫是对雌激素刺激敏感的另一个生殖器官。因此 SERMs 用于治疗或预防女性 (A. M. Brodie 和 V. C. Njar, Drugs, 1999, 58 :233-255) 或雌性家畜的子宫内膜异位、良性子宫疾病或良性肿瘤或转移或者未转移的恶性子宫肿瘤。

[0098] 作为雌激素的生理源的卵巢, SERMs 能分别用于治疗异常或不合适的卵巢雌激素产生, 例如多囊卵巢综合征或早熟青春期 (Bulun 等人 J SteroidBiochem Mol Biol, 1997, 61 :133-139)。卵巢以及非卵巢的、然而雌激素 - 引起的良性肿瘤或转移或者未转移的恶性肿瘤 (Sasano H 和 Harada N, Endocrine Reviews, 1998, 19 :593-607), 也可以受益于利用按照本发明的 SERMs 的治疗。

[0099] 在男性中, 前列腺和睾丸组织也对雌激素的刺激敏感 (Abney TO, Steroids, 1999, 64 :610-617 ;Carreau S 等人 Int J Androl, 1999, 22 :133-138)。因此, SERMs 可用于治疗或预防良性前列腺肿瘤 (Sciarra F 和 Toscano V, Archiv Androl, 2000, 44 :213-220)、或或转移或者未转移的恶性前列腺肿瘤 (Auclerc G 等人, Oncologist, 2000, 5 :36-44), 或治疗、预防或控制男性以及雄性野生或家畜的精子生成功能或机能失调。

[0100] 已知雌激素还与骨更新 (bone turnover) 的调节有关 ;因此, 按照合适的治疗学顺序或方案, SERMs 可以在治疗或预防骨疾病中单独使用, 或与其它抗重吸收药物 (antiresorptive agent) 或前成骨药物 (proosteogenic agent) 组合使用。

[0101] 此外, 雌激素涉及 Th₁ 和 Th₂ 主要免疫功能之间的平衡的调节, 因此可以用于治疗或预防性别依赖性自身免疫疾病, 例如狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎。

[0102] 由此本发明的另一个方面包括治疗或预防上述疾病或病症的方法, 其中给药需要这种治疗或预防的患者或动物治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐。本发明还包括与适合于治疗或预防所述疾病或病症的一或多种活性物质的共同给药。

[0103] 本发明的化合物能具体用于下列适应症 :

[0104] ● 治疗认知功能障碍, 例如作为神经保护、抗抑郁或抗焦虑剂。

[0105] ● 治疗精神分裂症或神经变性疾病, 例如阿尔海默氏疾病或帕金森氏疾病。

[0106] ● 预防或治疗雌激素 - 依赖性疾病, 例如热潮红, 骨质疏松症, 更年期忧郁症 (perimenopausal mood), 月经前综合症 (perimenstrual syndrome), 血管舒缩相关的综合症, 阴道萎缩症或干燥, 性功能紊乱例如性欲降低, 尿失禁, 瘙痒, 生殖道的局部感染。在这种情况下, 所述化合物可以与性内分泌腺治疗剂组合使用。

[0107] ● 调节或控制生殖功能, 例如雄性或雌性生育力、妊娠、流产、避孕、分娩或雌激素相关的皮肤病。在这种情况下, 所述化合物能与 LH-RH 激动剂或拮抗剂、雌孕激素避孕药、黄体酮、抗黄体酮或前列腺素组合使用。

[0108] ● 预防或治疗乳房、子宫或卵巢的良性或恶性病, 或多囊卵巢综合症。在这种情况下, 所述化合物能与抗雌激素药、黄体酮或 LH-RH 激动剂或拮抗剂组合使用。

[0109] ● 预防或治疗前列腺或睾丸的良性或恶性病。在这种情况下, 所述化合物能与抗雄激素、黄体酮、裂合酶抑制剂或 LH-RH 激动剂组合使用。如果需要的话, 本发明的化合物还能与下列药物组合使用 :放射治疗剂 ;化学治疗剂, 例如氮化的芥子类似物, 例如环磷酰胺, 美法仑, 异环磷酰胺, 或氯乙环磷酰胺 ;氮丙啶, 例如塞替派 ;亚硝基脲例如卡莫司汀 ;裂解剂例如替莫唑胺或达卡巴嗪 ;叶酸的抗代谢药, 例如甲氨喋呤或雷替曲塞 (raltitrexed) ;嘌呤类似物, 例如硫鸟嘌呤, 克拉屈滨或氟达拉滨 ;嘧啶类似物, 例如氟尿嘧啶, 替加氟或吉西他滨 ;长春花生物碱或类似物, 例如长春碱, 长春新碱或长春瑞宾 ;鬼臼毒素衍生物, 例如鬼臼亚乙苷, 紫杉烷 (taxane), 多西紫杉醇或紫杉醇 ;蒽环霉素或类似物, 例如多柔比星, 表柔比星, 伊达比星或米托蒽醌 ;细胞毒素抗生素, 例如博来霉素或丝裂

霉素；铂化合物，例如顺铂，卡铂或奥沙利铂；单克隆抗体，例如美罗华（rituximab）；抗肿瘤剂，例如喷司他丁，米替福新，雌莫司汀，托泊替康，依立替康或比卡他胺；或前列腺素抑制剂（COX2/COX1 抑制剂）。

[0110] ● 预防或治疗肠应激综合征，克罗恩氏疾病，溃疡性直肠炎，结肠炎或关节炎。

[0111] ● 预防或治疗心血管疾病，动脉粥样硬化，高血压症，再狭窄（例如降低胆固醇、甘油三酯、Lp(a)、或 LDL 水平，或调节 HDL 水平）。

[0112] 本文使用的术语“组合的”或“组合”是指共同给药式 (I) 化合物与一或多种其它药物的任何方案，与给药时间的特性和任何物质随时间的剂量变化无关。共同给药可以例如平行给药、顺序给药或在持续时间内 (extended period of time) 给药。

[0113] 可以例如口服、局部、胃肠外给药式 (I) 化合物或其药学可接受的盐，以含有常规无毒药学可接受的载体、助剂和 / 或赋形剂的剂量单位制剂形式给予。可以按照实施例得到剂型，但制剂领域技术人员可以开发其它剂型，用于给予式 (I) 的化合物。本文中使用的术语肠胃外，包括皮下注射、静脉内、肌肉内或胸骨内注射或输液技术。除了治疗恒温动物例如小鼠、大鼠、马、牛、羊、狗、猫等等之外，本发明的化合物可有效用于治疗人类。

[0114] 包含活性组分的药物组合物可以以适合于口服的形式使用，例如，以片剂、锭剂 (troche)、糖锭 (lozenge)，水或油性悬浮液、可分散性粉剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊、或糖浆或酏剂的形式。为口服使用而设计的药物组合物，可以按照制备药物组合物领域的任何已知的方法来制备，且为了提供药学上精美的和适口的制剂，这种药物组合物可以包含一或多种选自下列的试剂：甜味剂，矫味剂，着色剂和防腐剂。在与无毒的、药学可接受的、适合于制备片剂的赋形剂的混合物中，片剂含有活性组分。这些赋形剂可以是例如，惰性稀释剂，例如碳酸钙，碳酸钠，乳糖，磷酸钙或磷酸钠；造粒和崩解剂，例如玉米淀粉或海藻酸；粘合剂，例如，淀粉，明胶或阿拉伯胶；和润滑剂，例如硬脂酸镁，硬脂酸或滑石。片剂可以是无包衣的，或可以通过已知的技术进行包衣，以在胃肠道中延迟崩解和吸收，从而在较长时间内提供持续作用。例如，可以使用延时物质例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可以按照美国专利 No. 4, 256, 108、4, 166, 452 和 4, 265, 874 中描述的技术进行包衣，以形成可以控制释放的渗透性治疗片剂。

[0115] 用于口服的制剂还可以以硬胶囊的形式提供，其中将活性组分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，或以软胶囊的形式，其中将活性组分与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0116] 在与适合于制备水性悬浮液的赋形剂的混合物中，水悬浮液含有活性组分。这种赋形剂是悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠，甲基纤维素，羟甲基纤维素，海藻酸钠，聚乙烯-吡咯烷酮，西黄蓍胶和阿拉伯胶；分散或润湿剂可以是天然存在的磷脂，例如卵磷脂，或烯基氧化物 (alkylene oxide) 与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧化乙烯硬脂酸酯，或氧化乙烯与长链脂族醇的缩合产物，例如十七烷环氧乙烷鲸蜡醇，或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物例如聚氧化乙烯山梨醇单油酸酯，或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物，例如聚乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液还可以含有一或多种防腐剂，例如，对羟基苯甲酸乙酯、或对羟基苯甲酸正丙基酯，一或多种着色剂，一或多种矫味剂和一或多种甜味剂，例如蔗糖、糖精或阿斯巴甜。

[0117] 油性的悬浮液可以通过将活性组分悬浮在植物油比如花生油、橄榄油、芝麻油或

椰子油、或矿物油比如液体石蜡中加以配制。油性的悬浮液可以含有增稠剂比如蜂蜡，硬石蜡，或鲸蜡醇。可以加入甜味剂，例如上述的那些，和矫味剂以提供适口的口服制品。这些组合物可以通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸来保存。

[0118] 通过加入水而适合于制备水性悬浮液的可分散性粉剂和颗粒剂，在具有分散剂或润湿剂、悬浮剂和一或多种防腐剂的混合物中提供了活性组分。适宜的分散或润湿剂和悬浮剂已经通过如上所述的那些例子举例说明。也可以提供另外的赋形剂，例如甜味剂，矫味剂和着色剂。本发明的药物组合物还可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物油，比如液体石蜡，或这些的混合物。适宜的乳化剂包括天然存在的磷脂，例如大豆、卵磷脂，和衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯，例如去水山梨糖醇单油酸酯，和所述偏酯与氧化乙烯的缩合产物，例如聚氧化乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。乳剂还可以含有甜味剂和矫味剂。

[0119] 药物组合物可以是无菌可注射的水性或油性悬浮液的形式。该悬浮液可以按照已知的技术、使用如上所述的适宜的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌注射制剂还可以是在无毒的、胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液，例如在 1,3- 丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂包括水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外，通常使用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可以使用任何温和的不挥发油包括合成的单甘油酯 - 或甘油二酯。另外，脂肪酸比如油酸在制备注射剂方面得到应用。

[0120] 每天从大约 0.001 毫克至大约 10 毫克 / 千克体重的剂量水平可有效用于治疗或预防上述疾病或病症，或者每个患者每天大约 0.1 毫克至大约 100 毫克。

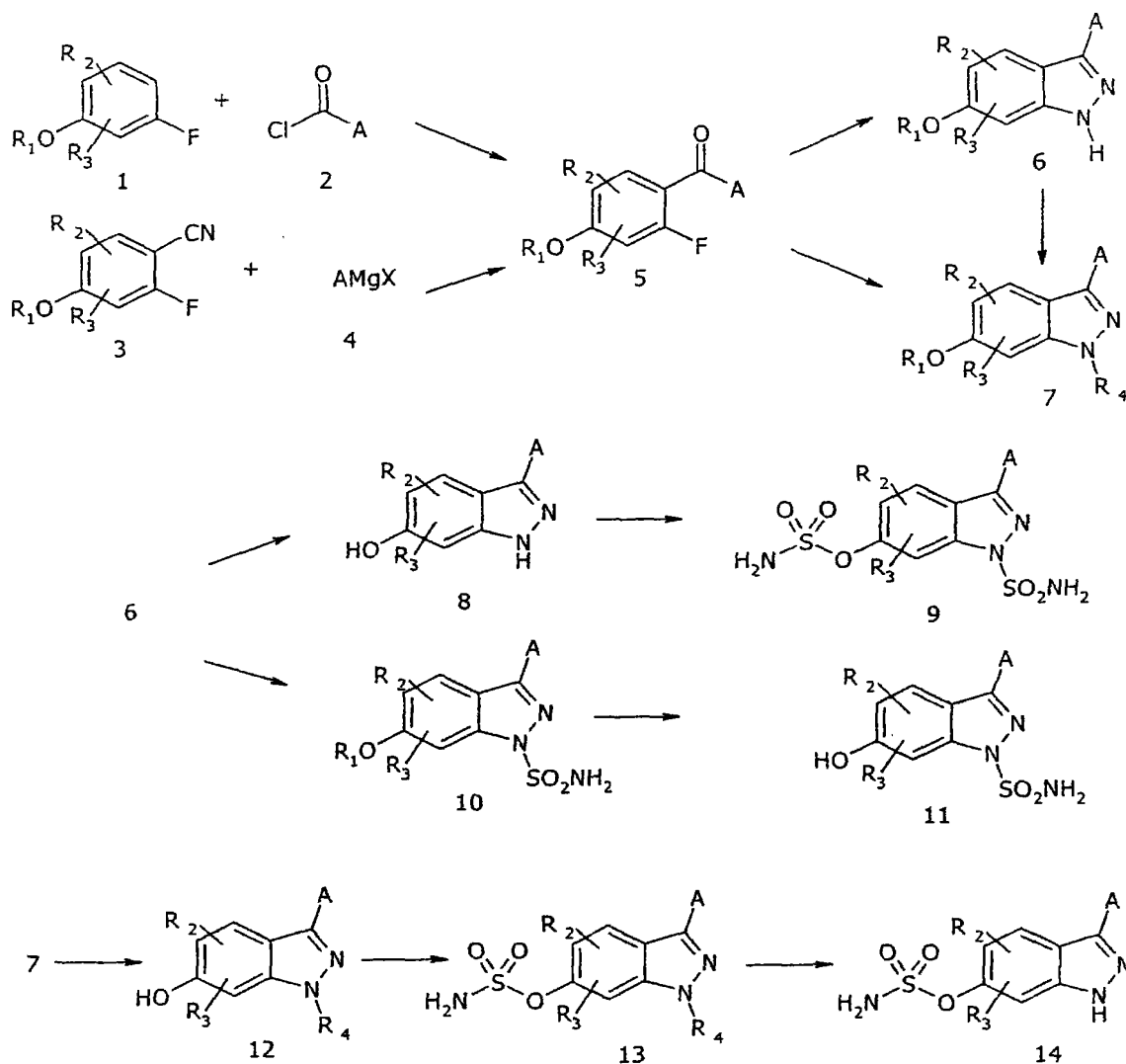
[0121] 可以与载体材料组合以制备单一剂型的活性组分的量可根据所治疗的宿主和具体的给药方式加以改变。

[0122] 然而，应当理解，用于任何具体患者的特定剂量水平将取决于各种因素，包括年龄、体重、常规健康、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合和所进行治疗的具体疾病的严重程度。

[0123] 式 (I) 的吡唑衍生物能按照常规反应路线 Ia、Ib、Ic 来制备。

[0124] 反应路线 Ia

[0125]



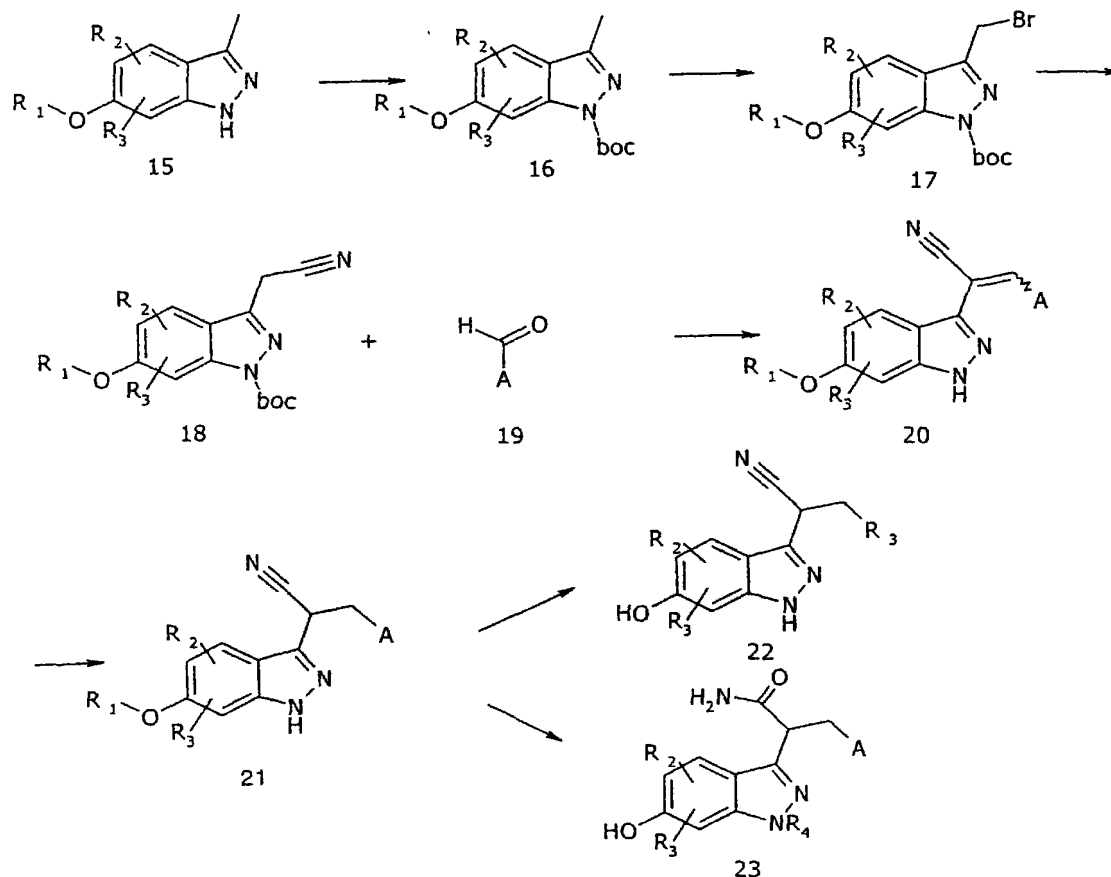
[0126] 按照反应路线 Ia, 利用 Friedel-Craft 反应, 按照 K L Kees 描述的方法 (J Med Chem, 29, 11, 1986, 2329-2334), 将氟苯甲醚衍生物 (1) 与式 (2) 的合适酰基氯反应, 得到酮 (5)。酮 (5) 还可以按照 H. Shaffer (J Am Chem Soc, 1939, 61, 2175), 通过烷基镁 (4) 在氟代苄腈衍生物 (3) 上的缩合来获得。然后在取代脒的存在下, 酮 (5) 在 EtOH 中回流, 或酮 (5) 在水合脒中回流, 分别得到环化咪唑 (6) 和 (7)。化合物 (7) 还可以如下制备: 使用 U. Lerch 和 J. König 描述的条件 (Synthesis, 1983, 2, 157-8) 或 J. Chung 等描述的条件 (Tetrahedron Letters, 1992, 33, 4717-20), 将咪唑 (6) 选择性的 N-烷基化。

[0127] 化合物 (6) 和 (7) (如果 R₁ 是甲基) 用三溴硼烷 (使用 J. F. W. McOmie 描述的条件 (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92)) 或 HBr/AcOH 或吡啶喹盐酸盐脱甲基化, 或使用 W. H. Hartung 描述的条件 (Org. React., VII, 1953, 263)、用或不用 PtO₂ 的条件下、化合物 (6) 和 (7) (如果 R₁ 是苄基) 用 Pd/C 的脱苄基化, 可以分别得到羟基咪唑化合物 (8) 和 (12)。按照 P. Nussbaumer 所描述 (J. Med. Chem., 2002, 45, 4310-20)、通过用氢化钠和氨磺酰氯处理咪唑 (6), 或按照 O. Makoto 所描述 (Tetrahedron Letters, 2000, 41, 7047-51)、咪唑 (6) 与氨磺酰氯在二甲基乙酰胺 (DMAc) 中反应, 咪唑 (6) 可以被直接 N-氨磺酰化, 得

到 (10), 然后脱保护, 获得氨基磺酸酯化合物 (11)。脱保护的吡唑 (8) 可以被二氨磺酰化 (disulfamoylate), 得到 (9)。同样地, 吡唑 (12) 可以与氨磺酰氯反应, 得到 O-氨基磺酸酯化合物 (13), 然后脱保护, 得到 (14)。

[0128] 反应路线 Ib

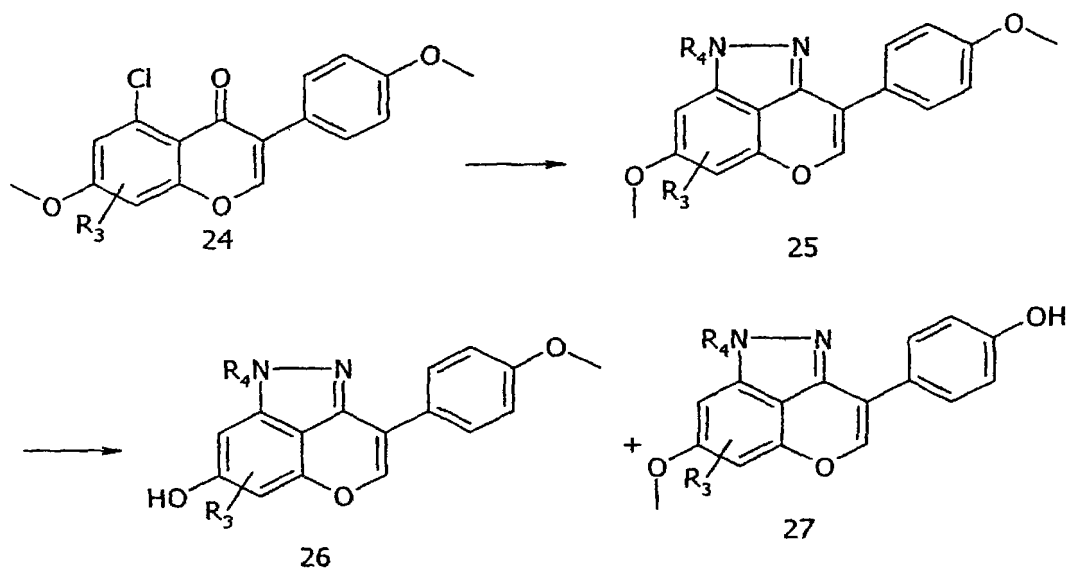
[0129]



[0130] 按照反应路线 Ib, 使用 F. Dennler 描述的条件 (Tetrahedron, 22, 1966, 3131) 制备的 3-甲基吡唑化合物 (15) 与 BOC_2O 、TEA 和 DMAP 反应 (T. Ishizuki, Tetrahedron Lett., 28, 1987, 4185), 得到 (16)。在 NBS 和过氧化苯甲酰 (benzoyl peroxide) 的存在下, 按照 B. R. Henke (J. Med. Chem., 1997, 40, 17, 2706-2725), 通过 Wohl-Ziegler 反应, 将化合物 (16) 溴化, 得到 (17)。使用 Ainsworth 描述的条件 (J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 5242-5243)、通过 (17) 与 KCN 的反应, 获得化合物 (18)。然后按照 M. J. Meyers 描述的方法 (J. Med. Chem., 44, 24, 2001, 4230), 在 NaH/DMF 或 KOH/EtOH 中, (18) 与醛 (19) 反应, 得到 (20) (在该反应期间进行 BOC 脱保护)。然后化合物 (20) 与 NaBH_4 在 EtOH 中反应, 得到 (21)。化合物 (21) (如果 R_1 是甲基) 用三溴硼烷 (使用 J. F. W. McOmie 描述的条件 (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92)) 或 HBr/AcOH 或吡啶噻盐酸盐脱甲基化, 或使用 W. H. Hartung 描述的条件 (Org. React., VII, 1953, 263)、用或不用 PtO_2 的条件下、化合物 (21) (如果 R_1 是苄基) 用 Pd/C 脱苄基化, 可以得到腈化合物 (22)。用 HBr/AcOH 脱甲基化, 得到酰胺化合物 (23)。

[0131] 反应路线 Ic

[0132]

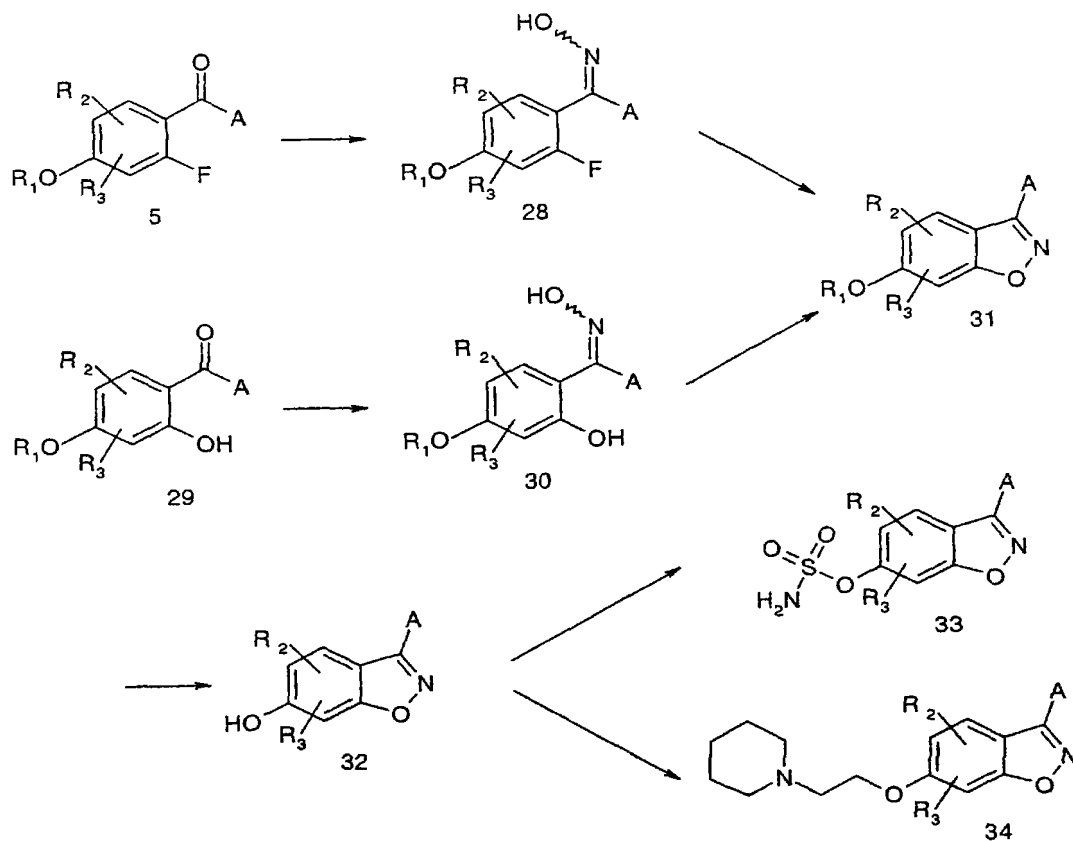


[0133] 按照反应路线 Ic, 使用 M. Kitagawa 所描述条件 (Chem. Pharm. Bull., 39, 10, 1991, 2681) 制备的化合物 (24), 在回流条件下, 与水合肼或烷基或芳基肼反应, 得到化合物 (25)。在 BBr_3 的 CH_2Cl_2 溶液的存在下, 使用 McOmie J. F. W 所描述条件 (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92), 将化合物 (25) 脱甲基, 得到化合物 (26) 和 (27)。

[0134] 式 (I) 的苯并异噁唑衍生物能按照常规反应路线 IIa、IIb、IIc 来制备。

[0135] 反应路线 IIa

[0136]

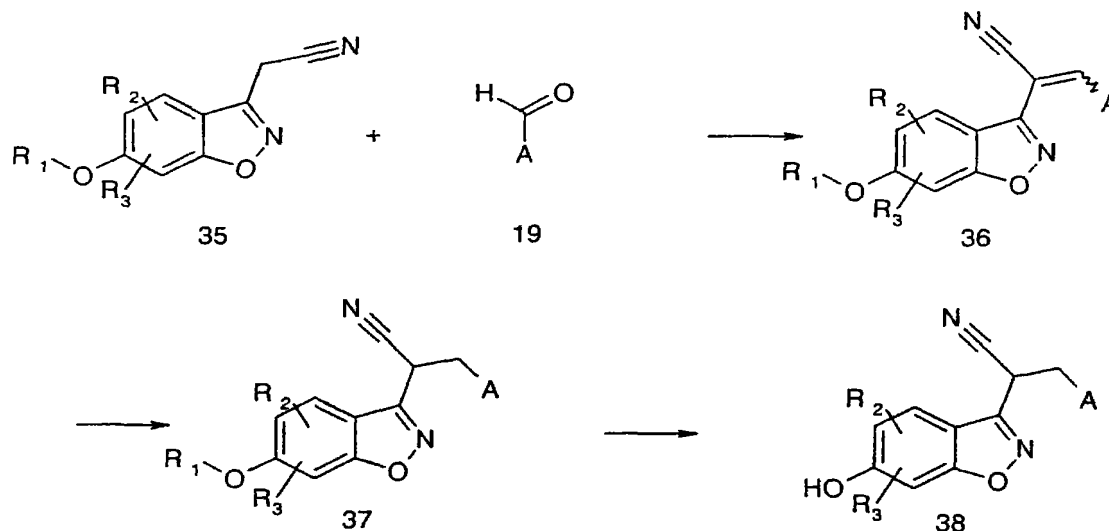


[0137] 按照反应路线 IIa, 将已经描述的酮 (5) 或酮 (29) (通过由 K L Kees 描述的 Friedel-Craft 方法 (J Med Chem, 29, 11, 1986, 2329-2334) 获得) 在盐酸羟胺中回流 (使用 Y. Yamanaka 描述的条件 (Pestic. Sci., 1998, 54, 3, 223229)), 分别得到未环化的𪗇 (28) 和 (30)。然后在回流 NaOH/EtOH 溶液中将化合物 (28) 环化, 并使用分子内的 Mitsunobu 反应 (Synthesis, 1981, 1) 将化合物 (30) 环化, 得到相应的苯并异𪗇唑 (31)。

[0138] 化合物 (31) (如果 R₁ 是甲基) 用三溴硼烷 (使用 J. F. W. McOmie 描述的条件 (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92)) 或 HBr/AcOH 或吡啶噻盐酸盐脱甲基化, 或化合物 (31) (如果 R₁ 是苄基) 用 Pd/C (使用 A. M. Felix 描述的条件 (J. Org. Chem., 43, 1978, 4194)) 脱苄基化, 可以得到羟基苯并异𪗇唑化合物 (32)。通过用氢化钠和氨基磺酰氯处理 (P. Nussbaumer., J. Med. Chem., 2002, 45, 4310-20)、或在二甲基乙酰胺 (DMAc) 中与氨基磺酰氯反应 (O. Makoto, Tetrahedron letters, 2000, 41, 7047-51), 该化合物 (32) 能转变成相应的氨基磺酸酯 (33)。使用 M. R. Tremblay (Bioorg. Med. Chem., 1999, 7, 6, 1013-1024) 描述的条件、通过与 1-(2-氯乙基) 哌啶反应, 化合物 (32) 还能转变成醚化合物 (34)。

[0139] 反应路线 IIb

[0140]

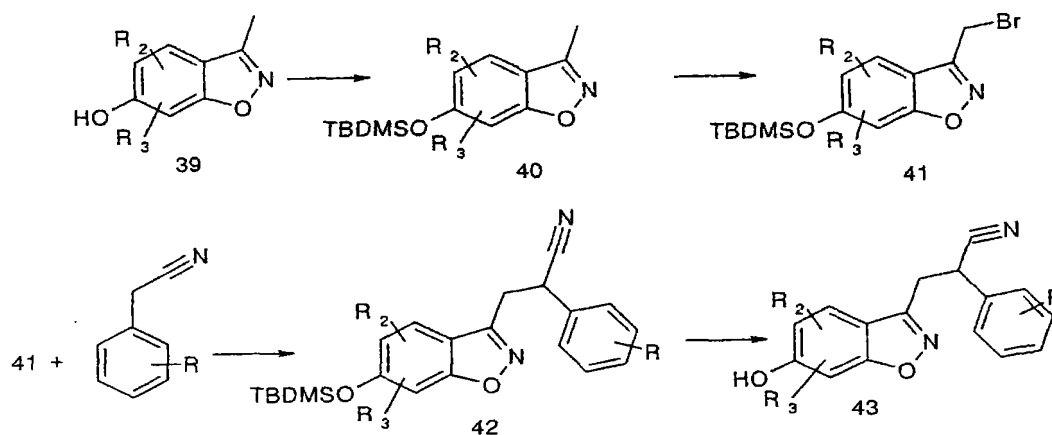


[0141] 按照反应路线 IIb, 使用 H. Uno 所描述条件 (Chem. Pharm. Bull., 24, 1976, 632) 制备的苯并异𪗇唑 (35) 与醛 (19) 在 NaH/DMF 或 KOH/EtOH 中反应, 得到 (36)。化合物 (36) 与 NaBH₄ 在 EtOH 中反应, 得到 (37)。

[0142] 化合物 (37) 用三溴硼烷 (使用 J. F. W. McOmie 描述的条件 (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92)) 或 HBr/AcOH 或吡啶噻盐酸盐脱甲基化, 得到羟基苯并异𪗇唑化合物 (38)。

[0143] 反应路线 IIc

[0144]

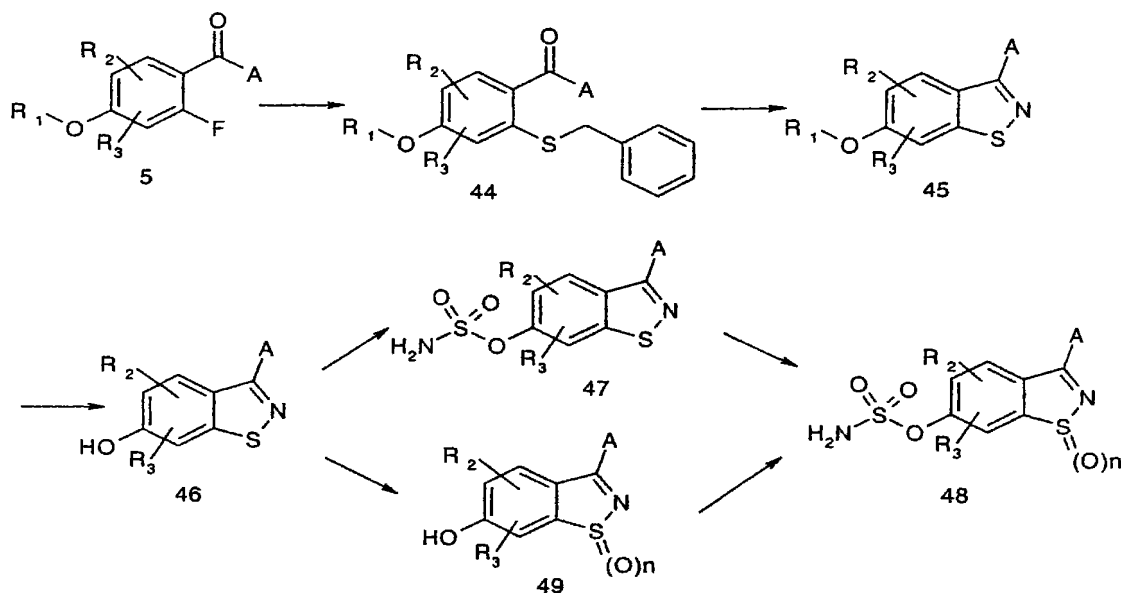


[0145] 按照反应路线 IIc, 将使用 M. A. Elkasaby 所描述条件 (Indian J. Chem. Sect B, 1980, 19, 571) 制备的苯并异噻唑 (39) 在咪唑 /DMF 中用叔丁基二甲基甲硅烷基氯进行保护 (P. M. Kendall, J. Org. Chem., 44, 1979, 1421), 并在 NBS 和过氧化苯甲酰的存在下, 将获得的化合物 (40) 溴化, 得到 (41)。使用 E. Teodori 所描述方法 (Bioorg. Med. Chem., 7, 9, 1999, 1873-1880), 化合物 (41) 与 LDA 和取代的苯基乙腈反应, 得到 (42)。使用 E. J. Corey 所描述条件 (J. Am. Chem. Soc., 94, 1972, 6190), 在 nBu₄F 的存在下, 进行羟基的脱保护, 得到化合物 (43)。

[0146] 按照常规反应路线 III 可以制备式 (I) 的苯并异噻唑衍生物。

[0147] 反应路线 III

[0148]



(n = 1, 2)

[0149] 按照反应路线 III, 酮 (5) 与苯基甲硫醇反应, 得到 (44)。将获得的化合物 (44) 在磺酰氯中回流, 而后按照 D. M. Fink 描述的方法 (Tetrahedron Letters, 1993, 34, 41, 6525-6528) 用氨处理, 得到环化苯并异噻唑 (45)。化合物 (45) 用三溴硼烷 (使用 J. F. W. McOmie 描述的条件 (Tetrahedron, 1968, 24, 2289-92)) 或 HBr/AcOH 或吡啶噶酸盐脱甲基化, 得到羟基苯并异噻唑化合物 (46)。通过用氢化钠和氨磺酰氯 (sulfamoyl

chloride) 处理 (P. Nussbaumer., J. Med. Chem., 2002, 45, 4310-20)、或在二甲基乙酰胺 (DMAc) 中与氨磺酰氯反应 (O. Makoto, Tetrahedron letters, 2000, 41, 7047-51), 化合物 (46) 能转变成相应的氨基磺酸酯 (47)。

[0150] 按照 S. Grivas 和 E. Ronne 所描述条件 (Acta Chemica Scandinavia, 1995, 49, 225-229), 在三氟乙酸中用过氧化氢将化合物 (46) 和 (47) 氧化, 分别得到单和 / 或二氧化的苯并异噻唑 (49) 和 (48)。能将化合物 (49) 氨磺酰化, 得到 (48)。

[0151] 常规反应路线 I、II 和 III 举例说明了化合物 (I) 的合成, 其中取代基 R_1O 在杂环的 6- 位。然而应理解其中取代基 R_1O 在杂环的 4-、5- 或 7- 位的化合物 (I) 能使用如上所述的方法制备。

[0152] 下面的实施例是用来举例说明本发明的, 且不限本发明的范围。

[0153] 苯乙酮 (acetophenones) (5) 的制备

[0154] 实施例 1 : 4- 苄氧基 -2- 氟代苄腈

[0155] 向 2- 氟 -4- 羟基 - 苄腈 (98 克, 0.68 摩尔) 和 K_2CO_3 (94 克, 0.68 摩尔) 在乙腈中的混合物中加入苄基氯 (86.6 克, 0.68 摩尔)。将该混合物在室温下搅拌过夜, 利用 TLC (甲苯 / AcOEt 8/2) 监测反应。将混合物过滤、真空浓缩, 并用戊烷结晶, 得到 147 克固体 (95%)。

[0156] 1H -NMR (DMSO d_6) : 5.25 (s, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.30-7.60 (m, 5H), 7.75 (t, 1H)。

[0157] 使用同样的方法, 但用下列化合物替代 2- 氟 -4- 羟基 - 苄腈 :

[0158] 环庚基 (2- 氟 -4- 羟基苯基) 甲酮 (methanone)

[0159] 1- 金刚烷基 (adamantly) (2- 氟 -4- 羟基苯基) 甲酮

[0160] 分别获得下列化合物 :

[0161] 实施例 2 : 环庚基 (4- 苄氧基 -2- 氟苯基) 甲酮 (71%)

[0162] 1H -RMN ($CDCl_3$) : 1.10-2.00 (m, 12H), 3.50 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.85 (dt, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.30-7.60 (m, 6H)。

[0163] 实施例 3 : 1- 金刚烷基 (4- 苄氧基 -2- 氟苯基) 甲酮 (38%)

[0164] 1H -NMR (DMSO d_6) : 1.30-2.30 (m, 15H), 5.20 (s, 2H), 6.85 (dt, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.20-7.60 (m, 6H)。

[0165] 实施例 4 : 环戊基 (4- 苄氧基 -2- 氟苯基) 甲酮

[0166] 将镁 (19 克, 0.79 摩尔) 和碘 (催化剂量) 在 THF (20 毫升) 中的悬浮液在 N_2 氛围下回流。慢慢地加入环戊基溴 (110 克, 0.738 摩尔) 的 THF (400 毫升) 溶液。将该混合物回流, 直至所有的镁耗尽, 然后冷却至 30°C, 并加至 4- 苄氧基 -2- 氟代苄腈 (129 克, 0.56 摩尔) 的 THF (600 毫升) 溶液中。在 50°C 搅拌该反应混合物过夜, 用 NH_4Cl 水溶液和冰猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥混合物, 过滤并真空浓缩。用快速色谱法 (庚烷 / EtOAc 9/1) 纯化, 得到 60 克产物 (35%, 固体形式)。

[0167] 1H -NMR (DMSO d_6) : 1.40-2.00 (m, 8H), 3.58 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.85-7.20 (m, 2H), 7.25-7.55 (m, 5H), 7.80 (t, 1H)。

[0168] 使用同样的方法, 但用环己基氯替代环戊基溴, 获得下列化合物 :

[0169] 实施例 5 : 环己基 (4- 苄氧基 -2- 氟苯基) 甲酮

[0170] (35%) mp 78°C。

[0171] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.00 至 2.00 (m, 10H), 3.05 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.90–7.10 (m, 2H), 7.20–7.60 (m, 5H), 7.75 (t, 1H)。

[0172] 实施例 6 : 1-金刚烷基 (2-氟-4-羟基苯基) 甲酮

[0173] 在 0°C , 向 AlCl_3 (45 克, 0.337 摩尔) 的 1,2-二氯乙烷 (DCE, 250 毫升) 的混合物中加入 1-金刚烷基羰基氯 (36.6 克, 0.228 摩尔) 的 DCE (150 毫升) 溶液。在 0°C 慢慢地加入 3-氟苯酚 (21 克, 0.183 摩尔) 的 DCE (100 毫升) 溶液。用 TLC (庚烷 / 甲苯 50/50) 监测反应。将混合物倒在 2N HCl 中, 用 AcOEt 萃取, 用 NaHCO_3 和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。用快速色谱法 (庚烷 / 甲苯 8/2) 纯化, 得到 27 克 1-金刚烷基 (2-氟-4-羟基苯基) 甲酮 (48%, 固体)。

[0174] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.30 (m, 15H), 5.97 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H)。

[0175] 使用同样的方法, 但用环庚烷羰基氯替代 1-金刚烷基羰基氯, 获得下列化合物:

[0176] 实施例 7 : 环庚基 (2-氟-4-羟基苯基) 甲酮

[0177] (60%)。

[0178] $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 1.20–2.00 (m, 12H), 3.58 (m, 1H), 6.70–6.90 (m, 2H), 7.90–8.10 (m, 1H), 12.45 (s, 1H)。

[0179] 使用同样的方法, 但用环庚烷羰基氯替代 1-金刚烷基羰基氯、用 3-氟苯甲醚替代 3-氟苯酚, 获得下列化合物:

[0180] 实施例 8 : 环庚基 (4-甲氧基-2-氟苯基) 甲酮 (45%)。

[0181] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40–2.00 (m, 12H), 1.9 (3, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.50 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 7.75 (t, 1H)。

[0182] 使用同样的方法, 但用下列化合物替代 3-氟苯酚:

[0183] 3-氟苯甲醚

[0184] 3,5-二甲氧基-氯苯

[0185] 分别获得下列化合物:

[0186] 实施例 9 : 1-金刚烷基 (4-甲氧基-2-氟苯基) 甲酮

[0187] (15%)。

[0188] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.50–2.30 (m, 15H), 3.85 (s, 3H), 6.60 (2d, 1H), 6.70 (2d, 1H), 7.70 (t, 1H)。

[0189] 实施例 10 : 1-金刚烷基 (2-氯-4,6-二甲氧基苯基) 甲酮

[0190] (22%)。

[0191] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , d_1) : 1.60–2.10 (m, 15H), 3.75 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.50 (s, 1H)。

[0192] 使用相同的方法, 但用 3,4-二甲氧基-氟苯替代 3-氟苯酚、用环己烷羰基氯替代 1-金刚烷基羰基氯, 获得下列化合物:

[0193] 实施例 11 : 环己基 (2-氟-4-羟基-5-甲氧基苯基) 甲酮

[0194] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.00–2.00 (m, 10H), 3.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.65 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 10.50 (s, 1H)。

[0195] 吡唑 (6)、(7)、(8) 和 (12) 的制备

[0196] 实施例 12 :6- 苄氧基 -3- 环戊基 -1H- 吡啶

[0197] 将环戊基 (4- 苄氧基 -2- 氟苯基) 甲酮 (40 克, 0.13 摩尔) 在水合肼 (50 毫升) 中的混合物回流过夜。冷却至室温之后, 过滤固体, 并溶于 EtOAc 中, 然后用 NH_4Cl 水溶液和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 将溶液干燥, 过滤并真空浓缩。用快速色谱法 (甲苯 /EtOAc 9/1) 纯化, 得到所希望的产物 (13 克, 45%, 固体形式)。

[0198] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.40-2.20 (m, 8H), 3.34 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.20-7.53 (m, 5H), 7.57 (d, 1H), 9.40 (s, 1H)。

[0199] 使用相同的方法, 但用下列化合物替代环戊基 (4- 苄氧基 -2- 氟苯基) 甲酮:

[0200] 环己基 (4- 苄氧基 -2- 氟苯基) 甲酮

[0201] 环庚基 (4- 苄氧基 -2- 氟苯基) 甲酮

[0202] 1- 金刚烷基 (4- 甲氧基 -2- 氟苯基) 甲酮

[0203] 环庚基 (4- 甲氧基 -2- 氟苯基) 甲酮

[0204] 分别获得下列化合物:

[0205] 实施例 13 :6- 苄氧基 -3- 环己基 -1H- 吡啶

[0206] (58%)。

[0207] $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 1.10-2.10 (m, 10H), 2.95 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.20-7.55 (m, 5H), 7.65 (d, 1H), 12.32 (s, 1H)。

[0208] 实施例 14 :6- 苄氧基 -3- 环庚基 -1H- 吡啶

[0209] (85%)。

[0210] $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 1.20-2.10 (m, 12H), 2.55 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.20-7.50 (m, 5H)。

[0211] 实施例 15 :3- (1- 金刚烷基) -6- 甲氧基 -1H- 吡啶

[0212] (30%)。

[0213] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.50-2.70 (m, 15H), 3.85 (s, 3H), 6.78 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.57 (d, 1H)。

[0214] 实施例 16 :3- 环庚基 -6- 甲氧基 -1H- 吡啶

[0215] (45%)。

[0216] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40-2.30 (m, 12H), 3.22 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.65-6.90 (m, 2H), 7.58 (d, 1H)。

[0217] 使用相同的方法, 但用 1- (4- 苄氧基苯基) 肼 (按照 K. J. Duffy, J MedChem 2001, 44, 22, 3730-3745 制备) 替代水合肼, 获得下列化合物:

[0218] 实施例 17 :6- 苄氧基 -3- 环戊基 -1- (4- 苄氧基苯基) -1H- 吡啶

[0219] (66%)。

[0220] $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.15-2.05 (m, 10H), 2.95 (dt, 1H), 3.88 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.25-7.58 (m, 5H), 7.65 (d, 1H)。

[0221] 使用相同的方法, 但用环己基 (4- 苄氧基 -2- 氟苯基) 甲酮替代环戊基 (4- 苄氧基 -2- 氟苯基) 甲酮、用甲基肼或苄基肼替代水合肼, 分别获得下列化合物:

[0222] 实施例 18 :6- 苄氧基 -3- 环己基 -1- 甲基 -1H- 吡啶

[0223] (66%)。

[0224] ^1H -RMN(DMSO d_6) :1.15-2.05(m,10H),2.95(dt,1H),3.88(s,3H),5.15(s,2H),6.75(dd,1H),7.12(d,1H),7.25-7.58(m,5H),7.65(d,1H)。

[0225] 实施例 19 :1-苄基-6-苄氧基-3-环己基-1H-吡啶

[0226] (76%)。

[0227] ^1H -RMN(DMSO d_6) :1.15-2.05(m,10H),2.95(dt,1H),5.10(s,2H),5.15(s,2H),6.75(dd,1H),7.12(d,1H),7.15-7.65(m,10H),7.65(d,1H)。

[0228] 实施例 20 :叔丁基-6-苄氧基-3-环己基-1H-吡啶-1-羧酸酯

[0229] 在 0℃,将二碳酸二-叔丁酯(36.38 克,0.166 摩尔)的乙腈(340 毫升)溶液加入到 6-苄氧基-3-环己基-1H-吡啶(42.50 克,0.138 摩尔)、TEA(22 毫升,0.152 摩尔)、乙腈(460 毫升)和 DMAP(3.40 克,0.027 摩尔)的混合物中。

[0230] 在室温下搅拌该混合物过夜,然后真空浓缩,用乙酸乙酯稀释,并用水(用 2N HCl 酸化至 pH 2)洗涤。用 Na_2SO_4 干燥该混合物,过滤并在二异丙醚中稀释,结晶出所希望的产物(44.50 克,产率 79%)。

[0231] ^1H -NMR(DMSO d_6) :1.15-2.05(m,19H),3.00(m,1H),5.19(s,2H),7.03(dd,1H),7.25-7.45(m,5H),7.69(d,1H),7.78(d,2H)。

[0232] 实施例 21 :6-苄氧基-3-环戊基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-吡啶

[0233] 在 40℃,将 6-苄氧基-3-环戊基-1H-吡啶与 NaOH(1.64g,41mmol) 和 1-(2-氯乙基)哌啶在 EtOH(60 毫升)中加热 1 小时。用 TLC(甲苯/二噁烷:7/3)监测反应,当完成时,将混合物冷却至室温。将混合物用 NH_4Cl 猝灭,用 AcOEt 萃取,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。用快速色谱法(甲苯/1,4-二噁烷 7/3)纯化,得到所希望的产物(600 毫克,8%,固体)。

[0234] ^1H -RMN(DMSO d_6) :1.40-2.40(m,14H),2.50-2.80(m,2H),3.10-3.60(m,5H),4.30(t,2H),5.15(s,2H),6.70(dd,1H),7.10(d,1H),7.40(m,5H),7.60(d,1H)。

[0235] 使用相同的方法,但用 4-溴苄基溴替代 1-(2-氯乙基)哌啶,获得下列化合物:

[0236] 实施例 22 :6-苄氧基-1-(4-溴苄基)-3-环戊基-1H-吡啶

[0237] ^1H -RMN(DMSO d_6) :1.50-2.20(m,8H),3.38(m,1H),5.15(s,2H),5.50(s,2H),6.78(dd,1H),7.05-7.55(m,10H),7.60(d,1H)。

[0238] 实施例 23 :3-环戊基-1H-吡啶-6-醇

[0239] 在室温下,在氢气氛围中,将 6-苄氧基-3-环戊基-1H-吡啶(13 克,0.102 摩尔)、Pd/C(5%,0.65 克)和 PtO_2 (催化剂量)的混合物在乙醇(130 毫升)中搅拌。而后用 TLC(庚烷/EtOAc 50/50)监测反应。当完成时,将混合物在 Celite® 上过滤,并真空浓缩。用 CH_2Cl_2 /戊烷结晶,得到 7.2 克白色结晶(85%)。mp 175℃。

[0240] ^1H -NMR(DMSO, d_6) :1.40-2.20(m,8H),3.35(m,1H),6.55(dd,1H),6.68(d,1H),7.50(d,1H),9.45(s,1H),12.05(s,1H)。

[0241] 使用相同的方法,但用下列化合物替代 6-苄氧基-3-环戊基-1H-吡啶:

[0242] 6-苄氧基-3-环己基-1H-吡啶

[0243] 6-苄氧基-3-环己基-1-甲基-1H-吡啶

[0244] 6-苄氧基-3-环戊基-1-(4-苄氧基苄基)-1H-吡啶

[0245] 6-苄氧基-3-环戊基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-吡啶

- [0246] 6-苄氧基-1-(4-溴苄基)-3-环戊基-1H-吡啶
- [0247] 1-苄基-6-苄氧基-3-环戊基-1H-吡啶
- [0248] 叔丁基-6-苄氧基-3-环己基-1H-吡啶-1-羧酸酯
- [0249] 分别获得下列化合物：
- [0250] 实施例 24 :3-环己基-1H-吡啶-6-醇
- [0251] (85%)。mp 147°C。
- [0252] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6) :1.10-2.10 (m, 10H), 2.90 (m, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 9.45 (s, 1H), 12.05 (s, 1H)。
- [0253] 实施例 25 :3-环己基-1-甲基-1H-吡啶-6-醇
- [0254] (75%)。mp 205°C。
- [0255] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6) :1.20-2.00 (m, 10H), 2.92 (dt, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.60 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 9.58 (s, 1H)。
- [0256] 实施例 26 :3-环戊基-1-(4-羟基苄基)-1H-吡啶-6-醇 (54%)。mp 178°C。
- [0257] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6) :1.50-2.20 (m, 8H), 3.40 (t, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.68 (s, 1H)。
- [0258] 实施例 27 :3-环戊基-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-吡啶-6-醇, 盐酸盐
- [0259] (90%)。mp 120°C。
- [0260] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6) :1.15-2.30 (m, 14H), 2.90 (m, 2H), 3.20-3.60 (m, 5H), 4.68 (t, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 10.80 (s, 1H)。
- [0261] 实施例 28 :1-(4-溴苄基)-3-环戊基-1H-吡啶-6-醇
- [0262] (90%)。mp 147°C。
- [0263] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6) :1.45-2.30 (m, 8H), 3.35 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.00-7.40 (m, 4H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (s, 1H)。
- [0264] 实施例 29 :1-苄基-3-环己基-1H-吡啶-6-醇
- [0265] (40%) mp 154°C
- [0266] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) :1.10-2.40 (m, 10H), 3.03 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.00-7.35 (m, 5H), 7.60 (d, 1H)。
- [0267] 实施例 30 :叔丁基-3-环己基-6-羟基-1H-吡啶-1-羧酸酯
- [0268] (87%) mp 124°C
- [0269] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6) :1.20-2.05 (m, 19H), 2.95 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.65 (d, 1H)。
- [0270] 实施例 31 :3-(1-金刚烷基)-1H-吡啶-6-醇, 盐酸盐
- [0271] 将 3-(1-金刚烷基)-6-甲氧基-1H-吡啶 (210 毫克, 0.75 摩尔) 在 40% HBr 的乙酸 (10 毫升) 溶液中的混合物在 70°C 下加热过夜。将混合物倒在冰上, 用 NaHCO₃ 溶液中和, 然后用 AcOEt 萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。用快速色谱法 (庚烷 /EtOAc 50/50) 纯化, 得到 200 毫克产物。从 Et₂O 中结晶出 HCl 盐固体。将结晶过滤, 用乙醚洗涤, 干燥, 得到 160 毫克盐 (80%)。mp 140°C。
- [0272] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6) :1.00-2.60 (m, 15H), 6.65 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.55 (d, 1H)。
- [0273] 使用相同的方法, 但用 3-环庚基-6-甲氧基-1H-吡啶替代 3-(1-金刚烷基)

基)-6-甲氧基-1H-吡啶,获得下列化合物:

[0274] 实施例 32:3-环庚基-1H-吡啶-6-醇,盐酸盐

[0275] (60%)。mp 95°C。

[0276] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.20-2.00 (m, 12H), 3.1 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.60 (d, 1H)。

[0277] 1H-吡啶磺酰胺(sulfonamides) (9)、(10)、(11)、(13) 和 (14) 的制备

[0278] 实施例 33:6-苄氧基-3-环庚基-1H-吡啶-1-磺酰胺

[0279] 在 0°C,将氨磺酰氯(2.9 克,25mmol)加入到 6-苄氧基-3-环庚基-1H-吡啶(6) (4 克,1.75mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺(40 毫升)溶液中。将混合物在 0°C 下搅拌 3 小时。用 EtOAc 萃取之后,用 NH_4Cl 溶液和盐水洗涤有机层。用 Na_2SO_4 将它干燥,过滤并真空浓缩。用快速色谱法纯化,而后用 EtOH 结晶,得到 1.2 克黄色结晶(24%)。

[0280] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.20-2.00 (m, 12H), 2.58 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.65-7.00 (m, 1H), 7.20-7.50 (m, 6H), 7.92 (s, 1H), 8.55 (s, 2H)。

[0281] 使用相同的方法,但用下列化合物替代 6-苄氧基-3-环庚基-1H-吡啶:

[0282] 6-苄氧基-3-环己基-1H-吡啶

[0283] 3-环己基-1H-吡啶-6-醇

[0284] 3-环己基-1-甲基-1H-吡啶-6-醇

[0285] 1-苄基-3-环己基-1H-吡啶-6-醇

[0286] 叔丁基-6-苄氧基-3-环己基-1H-吡啶-1-羧酸酯

[0287] 分别获得下列化合物:

[0288] 实施例 34:6-苄氧基-3-环己基-1H-吡啶-1-磺酰胺(100%)。

[0289] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.10 to 2.10 (m, 10H), 3.05 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.25-7.60 (m, 6H), 7.80 (d, 1H), 8.35 (s, 2H)。

[0290] 实施例 35:1-(氨基磺酰基)-3-环己基-1H-吡啶-6-基-氨基磺酸酯

[0291] (40%)。mp 213°C。

[0292] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.20-2.10 (m, 10H), 3.13 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.10 (s, 2H), 8.50 (s, 2H)。

[0293] 实施例 36:3-环己基-1-甲基-1H-吡啶-6-磺酰胺

[0294] (84%)。mp 188°C。

[0295] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.20-2.10 (m, 10H), 3.03 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.00 (s, 2H)。

[0296] 实施例 37:1-苄基-3-环己基-1H-吡啶-6-基-氨基磺酸酯

[0297] (85%) mp 188°C

[0298] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.10-2.10 (m, 10H), 3.04 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.10 (m, 5H), 5.53 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.00 (s, 2H)。

[0299] 实施例 38:叔丁基-6-[(氨基磺酰基)氧基]-3-环己基-1H-吡啶-1-羧酸酯

[0300] (46%) mp 128°C

[0301] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.20-2.10 (m, 19H), 3.10 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.90-8.05 (m, 2H), 8.11 (s, 2H)。

[0302] 使用与实施例 21 相同的方法,但用下列化合物替代 6-苄氧基-3-环戊基-1H-吡啶:

[0303] 6-苄氧基-3-环庚基-1H-吡啶-1-磺酰胺

[0304] 6-苄氧基-3-环己基-1H-吡啶-1-磺酰胺

[0305] 分别获得下列化合物:

[0306] 实施例 39:3-环庚基-6-羟基-1H-吡啶-1-磺酰胺

[0307] mp 155°C。

[0308] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.20-2.00 (m, 12H), 2.60 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.80 (s, 1H)。

[0309] 实施例 40:3-环己基-6-羟基-1H-吡啶-1-磺酰胺

[0310] mp 162°C。

[0311] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.10-2.10 (m, 10H), 3.00 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.22 (s, 2H), 10.05 (s, 1H)。

[0312] 实施例 41:3-环己基-1H-吡啶-6-基-氨基磺酸酯

[0313] 将叔丁基-6-[(氨基磺酰基)氧基]-3-环己基-1H-吡啶-1-羧酸酯(4.00g, 10.12mmol)、水(10 毫升)、二噁烷(30 毫升)和几滴浓 HCl(30%)的混合物搅拌过夜,并倾倒入水中。过滤收集沉淀,得到所希望的产物。用甲苯结晶,得到白色结晶(1.25 克,48%)。

[0314] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.10-2.10 (m, 10H), 3.04 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.96 (s, 2H)。

[0315] 3-溴甲基-1H-吡啶(16)、(17)和(18)的制备

[0316] 实施例 42:1-[(叔丁氧羰基)氧基]-6-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶

[0317] 在 0°C,将二-叔丁基-二碳酸酯的乙腈溶液与 6-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶(按照 F.Dennler, Tetrahedron, 22, 1966, 3131-3139 描述的方法)(26.27 克, 0.162 摩尔)、乙腈(200 毫升)、三乙胺(25 毫升, 0.178 摩尔)、DMAP(3.96 克, 0.0324 摩尔)混合。将该混合物在室温下搅拌过夜。将乙腈真空浓缩。将混合物用乙酸乙酯萃取,并用浓 HCl 溶液酸化至 pH 值 = 2,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并加入二异丙基醚中。获得 23.9 克所希望的产物(固体,59%)。

[0318] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.60 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.95 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (d, 1H)。

[0319] 实施例 43:1-[(叔丁氧羰基)氧基]-6-甲氧基-3-溴-甲基-1H-吡啶

[0320] 将 1-[(叔丁氧羰基)氧基]-6-甲氧基-3-甲基-1H-吡啶(25.2 克, 0.096 摩尔)溶于 CCl_4 中,并与过氧化苯甲酰(benzoyl peroxide)(2.33 克, 9.6mmol)混合。将 N-溴代琥珀酰亚胺(NBS, 18.8 克, 0.109 摩尔)慢慢地加入到该混合物中,并回流加热过夜。将混合物在室温下冷却,在 Celite® 上过滤,真空浓缩滤液,并用甲苯冲洗。获得 10.5 克所希望的产物(32%, 油)。

[0321] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.65 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.80 (d, 1H)。

[0322] 实施例 44: {1-[(叔丁氧羰基)氧基]-6-甲氧基-1H-吡啶-3-基} 乙腈

[0323] 在 0°C,将在 23 毫升 H_2O 中的 KCN(5.73 克, 88mmol) 逐滴加入到 1-[(叔丁氧羰基)

氧基]-6-甲氧基-3-溴甲基-1H-吡啶 (10.5 克, 30.08mmol) 的 80 毫升乙醇溶液中, 并在室温下搅拌 1.5 小时。将混合物倾倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用 Na_2SO_4 干燥。浓缩并在二异丙醚中沉淀, 得到所希望的产物 (4.42 克, 50%, 固体)。

[0324] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.65 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.75 (d, 1H)。

[0325] (1H-吡啶-3-基) 乙腈 (20)、(21) 和 (22) 的制备

[0326] 实施例 45 : 2-(Z/E)-2-(6-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苯基) 丙-2-烯腈

[0327] 将在 3.5 毫升水和 7.1 毫升乙醇中的 40% KOH 溶液逐滴加入到对甲氧基苯甲醛 (2.06 毫升, 16.9mmol) 和 {1-[(叔丁氧羰基) 氧基]-6-甲氧基-1H-吡啶-3-基} 乙腈的乙醇溶液中。当反应完成时, 过滤混合物, 获得 3.53 克所希望的产物 (77%, 固体)。

[0328] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 3.35 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.70-7.20 (m, 4H), 7.85-8.15 (m, 4H)。

[0329] 使用同样的方法, 但用环己烷甲醛 (cyclohexane carboxaldehyde) 替代对甲氧基苯甲醛, 获得下列化合物:

[0330] 实施例 46 : 2-(Z/E)-3-环己基-2-(6-甲氧基-1H-吡啶-3-基) 丙-2-烯腈

[0331] (55.4%)。

[0332] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.20-1.80 (m, 10H), 2.60-2.75 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.85 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 13.20 (s, 1H)。

[0333] 实施例 47 : 2-(6-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苯基) 丙腈

[0334] 向溶于乙醇中的 2-(6-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苯基) 丙-2-烯腈 (3.53 克, 11.56mmol) 中分批地加入 NaBH_4 (0.66 克, 17mmol)。将混合物在 70°C 搅拌过夜, 然后倾倒入水中, 用浓 HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并浓缩。将油状物在乙醇和二异丙醚中沉淀, 得到所希望的产物 (3.18 克, 白色粉末, 85.3%)。

[0335] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 3.56 (s, 3H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.26 (t, 1H), 6.90-7.30 (m, 6H), 7.97 (d, 1H), 11.13 (s, 1H)。

[0336] 使用相同的方法, 但用 2-(Z/E)-3-环己基-2-(6-甲氧基-1H-吡啶-3-基) 丙-2-烯腈替代 2-(Z/E)-2-(6-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基苯基) 丙-2-烯腈, 获得下列化合物:

[0337] 实施例 48 : 3-环己基-2-(6-甲氧基-1H-吡啶-3-基) 丙腈

[0338] (97.5%)。

[0339] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 0.85-2.45 (m, 13H), 3.80 (s, 3H), 4.65 (t, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 12.85 (s, 1H)。

[0340] 实施例 49 : 3-环己基-2-(6-羟基-1H-吡啶-3-基) 丙腈

[0341] 将 3-环己基-2-(6-甲氧基-1H-吡啶-3-基) 丙腈 (1.61 克, 5.68mmol) 溶于 CH_2Cl_2 中, 并用冰浴冷却。将 1M 的 $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (8.6 毫升, 8.52mmol) 加入到该混合物中, 在 50°C 搅拌, 然后倒在饱和 NaHCO_3 溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并用快速色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2) 纯化。用 EtOH 结晶, 得到 780 毫克白色结晶 (51%)。mp 175°C。

[0342] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 0.80–2.05 (m, 13H), 4.65 (t, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 9.70 (s, 1H), 12.60 (s, 1H)。

[0343] 丙酰胺 (23) 的制备

[0344] 使用与实施例 27 相同的方法, 但用下列化合物替代 3-(1-金刚烷基)-6-甲氧基-1H-吡唑:

[0345] 2-(6-甲氧基-1H-吡唑-3-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙腈

[0346] 3-环己基-2-(6-甲氧基-1H-吡唑-3-基)丙腈

[0347] 分别获得下列化合物:

[0348] 实施例 50: 2-(1-乙酰基-6-羟基-1H-吡唑-3-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酰胺

[0349] (7.7%)。mp = 152°C。

[0350] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2.22 (s, 3H), 3.15 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.85–7.05 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 12.53 (s, 1H)。

[0351] 实施例 51: 3-环己基-2-(6-羟基-1H-吡唑-3-基)丙酰胺 (34%)。

[0352] mp = 199°C。

[0353] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 0.70–2.10 (m, 13H), 3.90 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 12.20 (s, 1H)。

[0354] 1H-吡喃并 [4,3,2-cd] 吡唑 (25)、(26) 和 (27) 的制备

[0355] 实施例 52: 7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡喃并 [4,3,2-cd] 吡唑

[0356] 使用与实施例 12 相同的方法, 但用 5-氯-7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-4H-苯并吡喃 (chromen)-4-酮 (按照 Kitagawa Chem Pharm Bull, 39, 1991, 2681 制备) 替代环戊基 (4-苄氧基-2-氟苯基) 甲酮, 获得所希望的产物 (固体, 84%)。

[0357] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 3.60 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.60 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.80 (s, 1H)。

[0358] 使用与实施例 49 相同的方法, 但用 7-甲氧基-3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡喃并 [4,3,2-cd] 吡唑替代 3-环己基-2-(6-甲氧基-1H-吡唑-3-基)丙腈, 获得下列化合物:

[0359] 实施例 53: 3-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡喃并 [4,3,2-cd] 吡唑-7-醇, 盐酸盐

[0360] (26%)。mp 255°C。

[0361] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 3.55 (s, 3H), 6.63 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)。

[0362] 实施例 54: 3-(4-羟基-苯基)-1H-吡喃并 [4,3,2-cd] 吡唑-7-醇, 盐酸盐

[0363] (15%)。mp 111°C。

[0364] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 6.45 (s, 2H), 6.65 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 10.00 (s, 1H)。

[0365] 肟 (28) 和 (30) 的制备

[0366] 实施例 55: 1-金刚烷基 (2-氯-4,6-二羟基苯基) 甲酮

[0367] 将 1M 三溴化硼的 CH_2Cl_2 溶液加入到 1-金刚烷基-(2-氯-4,6-二甲氧基苯基) 甲酮 (7 克, 21.0 毫摩尔) 和 CH_2Cl_2 (30 毫升) 溶液中。将混合物温热过夜, 然后倾倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到所希望的产物 (1.9 克, 30%)。

[0368] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.00–1.90 (m, 15H), 6.25 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 10.00 (s, 2H)。

[0369] 实施例 56 :1- 金刚烷基 (2- 氯 -4,6- 二羟苯基) 甲酮肟

[0370] 将 1- 金刚烷基 -(2- 氯 -4,6- 二羟苯基) 甲酮 (1.9 克, 6.2 毫摩尔)、盐酸羟胺 (100 克) 和吡啶 (50 毫升) 回流 4 小时。真空浓缩该混合物, 倾倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 用 1N HCl 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩, 得到粗产物。利用快速色谱法 (AcOEt/ 甲苯 3/7) 纯化, 得到纯肟 (1 克固体, 50%)。

[0371] ¹H-NMR(DMSO d₆) :1.50-2.00 (m, 15H), 6.24 (s, 1H), 6.28 (s, 1H)。

[0372] 使用相同的方法, 但用下列化合物替代 1- 金刚烷基 -(2- 氯 -4,6- 二羟苯基) 甲酮:

[0373] 1- 金刚烷基 -(4- 苄氧基 -2- 氟苯基) 甲酮

[0374] 环庚基 (4- 苄氧基 -2- 氟苯基) 甲酮

[0375] 分别获得下列化合物:

[0376] 实施例 57 :1- 金刚烷基 -(4- 苄氧基 -2- 氟苯基) 甲酮肟

[0377] (32%)。

[0378] ¹H-NMR(DMSO d₆) :1.20-2.20 (m, 15H), 5.10 (s, 2H), 6.80 (dt, 1H), 6.90-7.17 (m, 2H), 7.20-7.60 (m, 5H), 10.55 (s, 1H)。

[0379] 实施例 58 :环庚基 (4- 苄氧基 -2- 氟苯基) 甲酮肟

[0380] (60%)。

[0381] ¹H-NMR(DMSO d₆) :1.10-2.00 (m, 12H), 2.10-2.20 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.67-6.85 (m, 1H), 6.90-7.15 (m, 2H), 7.25-7.50 (m, 5H), 10.47 (s, 1H)。

[0382] 苯并异噁唑 (31)、(32) 和 (34) 的制备

[0383] 实施例 59 :6- 苄氧基 -3- 环己基 -1,2- 苯并异噁唑

[0384] 将盐酸羟胺 (11.7 克) 的温水 (100 毫升) 溶液倾倒入环己基 (4- 苄氧基 -2- 氟苯基) 甲酮 (20.22 克, 64.7mmol) 和 EtOH(54 毫升) 的混合物中。然后加入氢氧化钠 (11.13 克, 0.278 摩尔) 水 (54 毫升) 溶液, 尽可能快速地使其回流。加热该反应混合物 12 小时, 然后蒸馏除去大部分 EtOH。向该残余物中加入氢氧化钾 (8.7 克, 0.155 摩尔) 水 (54 毫升) 溶液。将混合物回流 2 天, 然后冷却至大约 6°C, 并强力搅拌。获得白色固体, 将其彻底地用水洗涤, 并用二异丙醚研磨。过滤后, 获得苯并异噁唑白色粉末 (12.26 克, 62%)。mp 110°C。

[0385] ¹H-NMR(DMSO d₆) :1.00-2.10 (m, 10H), 3.05 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.25-7.55 (m, 6H), 7.75 (d, 1H)。

[0386] 使用相同的方法, 但用环己基 -(2- 氟 -4- 羟基 -5- 甲氧基苯基) 甲酮替代环己基 (4- 苄氧基 -2- 氟苯基) 甲酮, 获得下列化合物:

[0387] 实施例 60 :3- 环己基 -6- 羟基 -5- 甲氧基苯并异噁唑

[0388] (50.5%)。

[0389] ¹H-NMR(DMSO d₆) :1.20-2.10 (m, 10H), 3.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 9.94 (s, 1H)。

[0390] 实施例 61 :3-(1- 金刚烷基) -4- 氯 -1,2- 苯并异噁唑 -6- 醇

[0391] 在 0°C, 将偶氮二羧酸二乙酯 (0.92 克, 1.7eq) 的 THF (20 毫升) 溶液加入到 1- 金刚烷基 (2- 氯 -4,6- 二羟苯基) 甲酮肟 (1 克, 3.1 毫摩尔)、三苯基膦 (1.4 克, 1.7eq) 的

THF (20 毫升) 混合物中。在 0℃ 搅拌该混合物 2 小时, 倾倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到粗产物。利用快速色谱法 (AcOEt/ 甲苯 1/9) 纯化, 用 EtOH 结晶, 得到所希望的产物 (230 毫克, 23%)。mp 215℃。

[0392] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.50-2.10 (m, 15H), 6.23 (d, 1H), 6.32 (d, 1H)。

[0393] 实施例 62: 3-(1-金刚烷基)-6-苄氧基-1,2-苯并异噁唑

[0394] 在 0℃, 在 N_2 氛围中, 将 1-金刚烷基-(4-苄氧基-2-氟苯基) 甲酮肟 (2.3 毫克, 6 毫摩尔) 的 DMF (30 毫升) 溶液逐滴加入到 NaH (0.61 克, 18mM, 60% 油分散体) 在 DMF (10 毫升) 中的搅拌悬浮液中。加入完成之后, 将反应混合物升温至室温, 并倾倒入 H_2O 中。过滤收集沉淀, 得到所希望的产物 (2.06 克, 95%)。mp 132℃。

[0395] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.20-2.45 (m, 15H), 5.22 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.30-7.60 (m, 6H), 7.72 (d, 1H)。

[0396] 使用相同的方法, 但用环庚基 (4-苄氧基-2-氟苯基) 甲酮肟替代 1-金刚烷基-(4-苄氧基-2-氟苯基) 甲酮肟, 获得下列化合物:

[0397] 实施例 63: 6-苄氧基-3-环庚基-1,2-苯并异噁唑

[0398] (90%)。mp 80℃。

[0399] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.30-2.20 (m, 12H), 3.25 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.25-7.60 (m, 6H), 7.75 (d, 1H)。

[0400] 使用与实施例 23 相同的方法, 但用下列化合物替代 6-苄氧基-3-环戊基-1H-吡唑:

[0401] 3-(1-金刚烷基)-6-苄氧基-1,2-苯并异噁唑

[0402] 6-苄氧基-3-环庚基-1,2-苯并异噁唑

[0403] 6-苄氧基-3-环己基-1,2-苯并异噁唑

[0404] 分别获得下列化合物:

[0405] 实施例 64: 3-(1-金刚烷基)-1,2-苯并异噁唑-6-醇

[0406] (47.5%)。mp 215℃。

[0407] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.40-2.20 (m, 13H), 2.35 (s, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 10.28 (s, 1H)。

[0408] 实施例 65: 3-环庚基-1,2-苯并异噁唑-6-醇

[0409] (48%)。mp 156℃。

[0410] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.20-2.20 (m, 12H), 3.18 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 10.25 (s, 1H)。

[0411] 实施例 66: 3-环己基-1,2-苯并异噁唑-6-醇

[0412] (37%)。mp 181℃。

[0413] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.10-2.10 (m, 10H), 3.02 (dt, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 10.25 (s, 1H)。

[0414] 实施例 67: 3-环己基-1,2-苯并异噁唑-5,6-二醇

[0415] 使用与实施例 49 相同的方法, 但用 3-环己基-6-羟基-5-甲氧基苯并异噁唑替代 3-环己基-2-(6-甲氧基-1H-吡唑-3-基) 丙腈, 获得所希望的产物 (48.4%)。mp 177℃。

[0416] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.20-2.05 (m, 10H), 3.05 (dt, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.05 (s, 1H),

9.55 (br s, 2H)。

[0417] 实施例 68 :3-环己基-6-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-1,2-苯并异噁唑

[0418] 将 3-环己基-1,2-苯并异噁唑-6-醇 (2.69 克, 12mmol)、1-(2-氯乙基)-哌啶盐酸盐 (2.39 克, 13mmol) 和 K_2CO_3 (3.59 克, 26mmol) 的混合物在 CH_3CN (30 毫升) 中回流加热 3 小时, 并在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾倒在 H_2O 中, 并用 EtOAc 萃取。将有机萃取物用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩, 得到残余物 (3.78 克)。将该残余物用快速色谱法 (甲苯/1,4-二噁烷 8/2) 纯化。用 EtOH 结晶, 得到白色结晶 (0.53 克, 13.4%)。mp 69°C。

[0419] ^1H-NMR ($DMSO-d_6$): 1.20-2.10 (m, 16H), 2.30-2.50 (m, 4H), 2.70 (t, 2H), 2.95-3.05 (dt, 1H), 4.15 (t, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.75 (d, 1H)。

[0420] 实施例 69 :三羟基苯偶姻

[0421] 在 N_2 氛围中, 将间苯二酚 (100 克, 0.91 摩尔) 和 4-羟基苯乙酸 (138.4 克, 0.91 摩尔) 溶解到 BF_3Et_2O (346 毫升, 2.73 摩尔) 中。在 50-60°C 将该混合物搅拌并加热。完全反应之后, 将混合物冷却至室温, 并倾倒入大量的冰水中。滤出粗产物, 干燥, 得到三羟基苯偶姻 (70%)。mp 211°C。

[0422] ^1H-NMR (丙酮 d_6): 4.12 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.54-7.6 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.70 (s, 1H)。

[0423] 实施例 70 :1-[2-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)苯基]-2-[4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)苯基]乙酮

[0424] 向三羟基苯偶姻 (100 克, 0.41 摩尔) 和 TsOH (作为催化剂) (0.062 克) 的甲苯 (350 毫升) 冷却 (0-5°C) 悬浮液中慢慢地加入二氢吡喃 (DHP) (150 毫升, 1.64 摩尔) 溶液。使反应混合物变得均匀, 并在室温下搅拌 1 小时。加入三乙胺, 并减压蒸发溶剂。当用热异丙醇 (1.21) 研制时, 棕色油结晶, 并收集白色固体 (182 克, 90%)。

[0425] ^1H-NMR ($CDCl_3$): 1.40-2.05 (m, 12H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.65-3.90 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.30 (t, 1H), 5.40 (t, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 12.52 (s, 1H)。

[0426] 实施例 71 :1-[2-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)苯基]-2-[4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)苯基]乙酮肟

[0427] 在室温下, 将 1-[2-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)]-2-[4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)苯基]乙酮 (5 克, 12mmol) 和 $H_2NOH \cdot HCl$ (8.59 克, 12.3mmol) 在吡啶 (65 毫升) 中搅拌 24 小时。将反应混合物倾倒入大量体积的 99/1 H_2O /三乙胺中, 然后用 EtOAc 萃取。将有机溶液用盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥之后, 蒸发 EtOAc。将残余物用快速柱色谱 (甲苯/1,4-二噁烷 90/1+TEA 1%) 纯化, 得到无色油 (5.05 克, 97%)。

[0428] ^1H-NMR ($DMSO-d_6$): 1.30-2.00 (m, 12H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 5.38 (t, 1H), 5.45 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.05-7.30 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 11.63 (s, 1H), 11.85 (s, 1H)。

[0429] 实施例 72 :6-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-3-[4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)苯基]-1,2-苯并异噁唑

[0430] 使用与实施例 61 相同的方法, 但用 1-[2-羟基-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)苯基]-2-[4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)苯基]乙酮肟替代 1-金刚烷基-(2-氯-4,

6-二羟苯基)甲酮肟,获得所希望的产物(25%)。

[0431] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.40-2.10(m, 12H), 3.40-3.85(m, 4H), 4.25(s, 2H), 5.39(s, 1H), 5.61(s, 1H), 6.90-7.10(m, 3H), 7.20-7.35(m, 3H), 7.55(d, 1H)。

[0432] 实施例 73: 3-(4-羟基苄基)-1,2-苯并异噻唑-6-醇

[0433] 将 6-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-3-[4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)苄基]-1,2-苯并异噻唑(3.85mmol)和对甲苯磺酸(APTS, 催化数量)溶于甲醇(20 毫升)中。在 60-70°C 反应 3 小时之后,将反应混合物冷却至室温,并倾倒入饱和 NaHCO_3 中,用 EtOAc 萃取。洗涤(H_2O)并干燥(MgSO_4)之后,将萃取液浓缩。将粗产物用快速色谱法(甲苯/1,4-二噁烷 8/2)纯化,并结晶,得到灰白色结晶(0.58 克, 31%)。mp 178°C。

[0434] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 4.11(s, 2H), 6.69(d, 2H), 6.75(dd, 1H), 6.90(d, 1H), 7.13(d, 2H), 7.48(d, 1H), 9.80(s, 2H)。

[0435] 苯并异噻唑氨基磺酸酯(33)的制备

[0436] 使用与实施例 33 相同的方法,但用下列化合物替代 6-苄氧基-3-环庚基-1H-吡唑:

[0437] 3-(1-金刚烷基)-1,2-苯并异噻唑-6-醇

[0438] 3-环庚基-1,2-苯并异噻唑-6-醇

[0439] 3-环己基-1,2-苯并异噻唑-6-醇

[0440] 分别获得下列化合物:

[0441] 实施例 74: 3-(1-金刚烷基)-1,2-苯并异噻唑-6-基氨基磺酸酯

[0442] (82%)。mp 87°C。

[0443] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.50-2.45(m, 15H), 7.28(dd, 1H), 7.63(d, 1H), 7.96(d, 1H), 8.15(s, 2H)。

[0444] 实施例 75: 3-环庚基-1,2-苯并异噻唑-6-基氨基磺酸酯

[0445] (54%)。mp 82°C。

[0446] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.40-2.10(m, 12H), 3.32(m, 1H), 7.30(d, 1H), 7.60(d, 1H), 8.05(d, 1H), 8.15(s, 2H)。

[0447] 实施例 76: 3-环己基-1,2-苯并异噻唑-6-基氨基磺酸酯

[0448] (46%)。mp 145°C。

[0449] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 1.20-2.20(m, 10H), 3.15(dt, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.62(d, 1H), 8.05(d, 1H), 8.15(s, 2H)。

[0450] 苯并异噻唑(36)、(37)和(38)的制备

[0451] 实施例 77: 2-(Z/E)-(6-甲氧基-1,2-苯并异噻唑-3-基)-3-(4-甲氧基苄基)丙-2-烯腈

[0452] 在室温下,将 40% $\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3 毫升)和 EtOH (4,8 毫升)溶液慢慢地加入到 (6-甲氧基-1,2-苯并异噻唑-3-基)乙腈 (2.4 克, 12.7 毫摩尔) (按照 H. Uno (Chem. Pharm. Bull., 24(4), 632-643, 1976) 制备)、4-甲氧苄甲醛 (1.1eq, 14 毫摩尔, 1.8 克) 和 EtOH (24 毫升) 的非均匀混合物中。在室温下搅拌该混合物 1 小时,真空过滤沉淀,用水和 EtOH 洗涤,得到纯 2-(Z/E)-(6-甲氧基-1,2-苯并异噻唑-2-基)-3-(4-甲氧基-苄基)-丙-2-烯腈 (3.15 克, 81%)。

[0453] $^1\text{H-NMR}$ (丙酮 d_6) = 3.94 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.08 (dd, 1H), 7.15 (d, 2H), 8.05–8.30 (m, 4H)。

[0454] 使用相同的方法,但用 4-羟基苯甲醛替代 4-甲氧苯甲醛,获得下列化合物:

[0455] 实施例 78: 2-(Z/E)-3-(4-羟基苯基)-2-(6-甲氧基-1,2-苯并异噻唑-3-基)丙-2-烯腈

[0456] (86%)。mp > 380°C。

[0457] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 3.85 (s, 3H), 6.15 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.70 (s, 3H), 8.00 (d, 1H)。

[0458] 实施例 79: 2-(6-甲氧基-1,2-苯并异噻唑-3-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙腈

[0459] 将 NaBH_4 (1.05eq, 0.2 克, 5.15 毫摩尔) 加入到 2-(Z/E)-(6-甲氧基-1,2-苯并异噻唑-3-基)-3-(4-甲氧基-苯基)丙-2-烯腈 (1.5 克, 4.9 毫摩尔) 和 EtOH (20 毫升) 的非均匀溶液中。将混合物在 50°C 加热 1 小时,用 1N HCl 酸化至 pH 值 1,用 AcOEt 萃取,用 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,得到纯 2-(6-甲氧基-1,2-苯并异噻唑-3-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙腈 (1.5 克, 100%)。

[0460] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) = 3.35 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.45 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 6.93 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.50 (d, 1H)。

[0461] 实施例 80: 2-(6-羟基-1,2-苯并异噻唑-3-基)-3-(4-羟基苯基)丙腈

[0462] 在 N_2 氛围中,向 2-(6-甲氧基-1,2-苯并异噻唑-3-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙腈 (1.5 克, 4.9 毫摩尔) 的 CH_2Cl_2 (100 毫升) 溶液加入 1M BBr_3 的 CH_2Cl_2 (4eq, 20 毫升) 溶液。将混合物回流 2 小时,倾倒入水中,用 EtOAc 萃取,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到粗产物。用快速色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2) 纯化,用 EtOH 结晶,得到所希望的结晶 (850 毫克, 62%)。mp 214°C。

[0463] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 3.25 (m, 2H), 5.10 (t, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.50 (s, 1H)。

[0464] 使用与实施例 77 相同的方法,但用下列化合物替代 4-甲氧苯甲醛:

[0465] 3-氟-4-甲氧苯甲醛

[0466] 4-甲氧基-2-甲基-苯甲醛

[0467] 3-甲氧基-苯甲醛

[0468] 4-氟苯甲醛

[0469] 环己醛

[0470] 3,4-二甲氧基苯甲醛

[0471] 然后使用如实施例 79 和 80 所述相同的方法,分别获得下列化合物:

[0472] 实施例 81: 2-(6-羟基-1,2-苯并异噻唑-3-基)-3-(3-氟-4-羟基苯基)-丙腈

[0473] (56%)。mp 201°C。

[0474] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 3.25 (m, 2H), 5.15 (t, 1H), 6.70–7.20 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.55 (s, 1H)。

[0475] 实施例 82: 2-(6-甲氧基-1,2-苯并异噻唑-3-基)-3-(4-羟基-2-甲基苯基)-丙腈

[0476] (15%)。mp 131°C。

[0477] $^1\text{H-NMR}$ (丙酮 d_6) : 2.11 (s, 3H), 3.28 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.72 (t, 1H), 6.40–6.60 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 8.09 (s, 1H)。

[0478] 实施例 83 : 2-(6-羟基-1,2-苯并异噻唑-3-基)-3-(3-羟基苯基)丙腈

[0479] (20%)。

[0480] $^1\text{H-NMR}$ (丙酮 d_6) : 3.25–3.60 (m, 2H), 4.90 (t, 1H), 6.60–7.25 (m, 6H), 7.70 (d, 1H), 8.80 (br s, 1H)。

[0481] 实施例 84 : 2-(6-羟基-1,2-苯并异噻唑-3-基)-3-(4-氟苯基)丙腈

[0482] (35%)。mp 152°C。

[0483] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6) : 2.4–2.70 (m, 2H), 3.95 (t, 1H), 4.25 (s, 1H), 5.90–6.50 (m, 6H), 6.70 (d, 1H)。

[0484] 实施例 85 : 2-(6-羟基-2-苯并异噻唑-3-基)-3-环己基-丙腈

[0485] (63%)。mp 111°C。

[0486] $^1\text{H-NMR}$ (丙酮 d_6) : 0.80–2.10 (m, 13H), 4.56 (dd, 1H), 6.90 (dd, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 9.38 (s, 1H)。

[0487] 实施例 86 : 2-(6-羟基-1,2-苯并异噻唑-3-基)-3-(3,4-二羟基苯基)丙腈

[0488] (56%)。mp 154°C。

[0489] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6) : 3.00–3.35 (m, 2H), 5.06 (t, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.55–6.75 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.90 (br s, 1H)。

[0490] 苯并异噻唑 (40)、(41)、(42) 和 (43) 的制备

[0491] 实施例 87 : 3-甲基-6-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-1,2-苯并异噻唑

[0492] 在 N_2 氛围中, 将 3-甲基-1,2-苯并异噻唑-6-醇 (10 克, 67 毫摩尔) (按照 M. A. Elkasaby, Indian J. Chem., 1987, 26, 620 制备) 和 DMF (50 毫升) 加入到叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (1.05eq, 10.6 克)、咪唑 (2.5eq, 11.4 克) 和 DMF (100 毫升) 的混合物中。然后将混合物在室温下搅拌 1 小时, 倾倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗产物。利用快速色谱法 (AcOEt/ 甲苯 18/85, 含有 0.1% TEA), 得到 6-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-3-甲基-1,2-苯并异噻唑 (17.1 克, 97%)。

[0493] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 d_1) : 0.20 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 2.60 (s, 3H), 6.80 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.45 (d, 1H)。

[0494] 实施例 88 : 3-(溴甲基)-6-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-1,2-苯并异噻唑

[0495] 将 NBS (12.7 克, 71.5 毫摩尔) 和过氧化苯甲酰 (benzyl peroxide) (1.6 克, 6.5 毫摩尔) 加入到 3-甲基-6-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-1,2-苯并异噻唑 (17.1 克, 65 毫摩尔) 和 CCl_4 (200 毫升) 的混合物中。将该混合物回流过夜, 过滤沉淀, 用 CCl_4 洗涤, 用快速色谱法 (AcOEt/ 甲苯 1/9, 含有 0.1% TEA) 纯化, 得到 3-(溴甲基)-6-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-1,2-苯并异噻唑 (15.1 克, 68%)。

[0496] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 d_1) : 0.25 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 4.57 (s, 2H), 6.88 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.55 (d, 1H)。

[0497] 实施例 89 : 3-(6-[(叔丁基)甲硅烷基)氧基]-1,2-苯并异噻唑-3-基)-2-(4-甲氧基苯基)丙腈

[0498] 在 -20°C ，在 N_2 氛围中，将 2.0M $n\text{-BuLi}$ 的 THF (9.7 毫摩尔) 溶液慢慢地加入到二异丙胺 (1.3 毫升, 1.05eq) 和干燥 THF (10 毫升) 溶液中。在 -20°C 搅拌该混合物 30 分钟，然后在 -78°C 慢慢地加入 4-甲氧基苄腈 (1.3 克, 8.8 毫摩尔) 和干燥 THF (10 毫升)。在 -78°C 搅拌该混合物 30 分钟，然后慢慢地加入 3-(溴甲基)-6-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]-1,2-苯并异噻唑 (3 克, 8.8 毫摩尔) 和干燥 THF (10 毫升)。然后在室温下搅拌该混合物 30 分钟，倾倒入水中，用 AcOEt 萃取，用 Na_2SO_4 干燥，用快速色谱法 (AcOEt /庚烷 2/8 含有 0.1% TEA) 纯化，得到 3-(6-[(叔丁基)二甲基甲硅烷基)氧基]-1,2-苯并异噻唑-3-基)-2-(4-甲氧基苯基)丙腈 (1 克, 28%)。

[0499] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, d_1)$: 0.20 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 3.25-3.65 (m, 2H), 3.70-4.48 (t, 1H), 6.80-7.60 (m, 7H)。

[0500] 实施例 90: 3-(6-羟基-1,2-苯并异噻唑-3-基)-2-(4-甲氧基苯基)丙腈

[0501] 在室温下，将 1N $n\text{Bu}_4\text{F}$ 的 THF 溶液加入到 3-(6-[(叔丁基)甲硅烷基)氧基]-1,2-苯并异噻唑-3-基)-2-(4-甲氧基苯基)丙腈 (1.0 克, 2.45 毫摩尔) 的无水 THF (20 毫升) 混合物中。然后在室温下搅拌该混合物 2 小时，然后倾倒入水中，并用乙酸乙酯萃取，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，真空浓缩。用快速色谱法 (AcOEt /甲苯 2/8) 纯化粗产物，用 MeOH /环己烷结晶，得到所希望的产物 (210 毫克, 30%)。

[0502] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}, d_6)$ = 3.00-3.50 (m, 2H), 5.05 (t, 1H), 6.60 (d, 2H), 6.90 (dd, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.50 (s, 1H)。

[0503] 苯并异噻唑 (45) 和 (46) 的制备

[0504] 实施例 91: 环己基 (4-苄氧基-2-苄基噻吩基) 甲酮

[0505] 在 N_2 氛围中，在室温下，将苯基甲硫醇 (2.35 毫升, 20 毫摩尔) 的 THF (10 毫升) 溶液慢慢地加入到叔丁醇钾 (2.24 克, 20 毫摩尔) 在 THF (80 毫升) 中的混合物中。在室温下搅拌该混合物 15 分钟，并慢慢地加入环己基 (4-苄氧基-2-氟苯基) 甲酮 (6.5 克, 20 毫摩尔) 的 THF (10 毫升) 溶液。在 50°C 加热该混合物 2 小时，并倾倒入 NH_4Cl 水溶液中，用乙酸乙酯萃取，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩。用快速色谱法 (庚烷/ AcOEt 90/10, 含有 0.1% TEA) 纯化粗产物，得到环己基 (4-苄氧基-2-苄基噻吩基) 甲酮 (8.3 克, 100%)。

[0506] $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO}, d_6)$: 1.00-1.85 (m, 10H), 3.10-3.30 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.85 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.15-7.60 (m, 10H), 7.90 (d, 1H)。

[0507] 实施例 92: 6-苄氧基-3-环己基-1,2-苯并异噻唑

[0508] 在 0°C ，将磺酰氯 (1.77 毫升, 2.2 毫摩尔) 慢慢地加入到环己基 (4-苄氧基-2-苄基噻吩基) 甲酮 (8.77 克, 21 毫摩尔) 的 CH_2Cl_2 (80 毫升) 溶液中。将该混合物在室温下搅拌 2 小时，然后真空浓缩。将 THF (80 毫升) 加入到该混合物中，然后在 0°C ，慢慢地加入用氨饱和的 EtOH (80 毫升)。在室温下搅拌该混合物过夜，倾倒入水中，用乙酸乙酯萃取，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空浓缩，得到粗产物。利用快速色谱法 (庚烷/ AcOEt 98/2) 纯化，得到 6-苄氧基-3-环己基-1,2-苯并异噻唑 (3.55 克, 52%)。

[0509] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}, d_6)$: 1.10 至 2.00 (m, 10H), 3.25 (dt, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.25 至 7.55 (m, 5H), 7.75 (d, 1H), 8.02 (d, 1H)。

[0510] 实施例 93: 3-环己基-1,2-苯并异噻唑-6-醇

[0511] 在 0°C ，将 1M 三溴化硼的 CH_2Cl_2 (11.9 毫升, 11.9 毫摩尔) 溶液慢慢地加入到 6-苄

氧基-3-环己基-1,2-苯并异噻唑(3.5克,10毫摩尔)的 CH_2Cl_2 (50毫升)溶液中。将混合物在室温下搅拌15分钟,并倾倒入水中。过滤沉淀,干燥,用EtOH结晶,得到纯3-环己基-1,2-苯并异噻唑-6-醇(940毫克,40.3%)。mp 190°C。

[0512] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.10至2.10(m,10H), 3.20(dt,1H), 6.95(dd,1H), 7.40(d,1H), 7.93(d,1H), 10.18(s,1H)。

[0513] 使用与实施例91至93相同的方法,但用环戊基(4-苄氧基-2-氟苯基)甲酮替代环己基(4-苄氧基-2-氟苯基)甲酮,获得下列化合物:

[0514] 实施例94:3-环戊基-1,2-苯并异噻唑-6-醇

[0515] mp 130°C。

[0516] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.50至2.20(m,8H), 3.62(m,1H), 6.95(dd,1H), 7.35(d,1H), 7.92(d,1H), 10.18(s,1H)。

[0517] 苯并异噻唑氨基磺酸酯(47)和(48)的制备

[0518] 实施例95:3-环己基-1,2-苯并异噻唑-6-基氨基磺酸酯

[0519] 在0°C,将氨基磺酰氯(780毫克,6.76mmol)以分批的形式加入到3-环己基-1,2-苯并异噻唑-6-醇(790毫克,3.38毫摩尔)和二甲基乙酰胺(15毫升)的混合物中。在0°C搅拌该混合物30分钟,然后在室温下搅拌过夜,倾倒入水中,并用乙酸乙酯萃取,用 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩。

[0520] 用快速色谱法(甲苯/1,4-二噁烷9/1)纯化粗产物,用EtOH/戊烷结晶,得到所希望的产物(620毫克,59%)。mp 150°C。

[0521] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.20to 2.05(m,10H), 3.30(m,1H), 7.40(dd,1H), 8.10(d,1H), 8.15(s,2H), 8.25(d,1H)。

[0522] 使用相同的方法,但用3-环戊基-1,2-苯并异噻唑-6-醇替代3-环己基-1,2-苯并异噻唑-6-醇,获得下列化合物:

[0523] 实施例96:3-环戊基-1,2-苯并异噻唑-6-基氨基磺酸酯

[0524] mp 132°C。

[0525] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.55to 2.25(m,8H), 3.65-3.85(m,1H), 7.4(dd,1H), 8.10(s,1H), 8.15(s,2H), 8.23(d,1H)。

[0526] 实施例97:3-环己基-1,1-二氧化(dioxido)-1,2-苯并异噻唑-6-基氨基磺酸酯

[0527] 在室温下,将过氧化氢(0.6毫升)慢慢地加入到氨基磺酸、3-环己基-1,2-苯并异噻唑-6-基-酯(1克,3.2毫摩尔)、三氟乙酸(2毫升)和二氯甲烷(20毫升)的混合物中。然后搅拌该混合物2小时,而后倾倒入水中。过滤沉淀,用快速色谱法(甲苯/1,4-二噁烷85/15)纯化,结晶之后得到固体(70毫克,6%)。mp 170°C。

[0528] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6): 1.10to 2.20(m,10H), 7.25(dd,1H), 8.07(d,1H), 8.25(s,1H), 8.43(s,1H)。

[0529] 药理学试验结果

[0530] 雌激素受体亚型体外结合

[0531] 该方法来源于关于大鼠子宫(Botella J. 等人, J Endocrinol Invest, 1990, 13:905-910)和人Ishikawa细胞(Botella J., J Steroid Biochem Molec Biol, 1995, 55:

77-84) 雌激素受体所描述的方法。使用纯化的全长重组人ER α 和ER β 、利用竞争性放射性结合试验来测定相对结合亲和力(RBA)(PanVera, Madison, WI)。在4℃,将受体在Tris缓冲液(10mM Tris, 2mM DTT, 1mg/BSA, 10%甘油, 用HCl调至pH值7.5)中、在增加或不增加测试化合物浓度(从1nM至10 μ M)的条件下、用2nM[³H]-E₂温育18-20小时。在500倍过量的未标记E₂存在下,测定非特异性结合。在Tris-EDTA缓冲液中,用右旋糖酐(0.25%)包被的活性炭(charcoal)(2.5%)将结合的与游离的³H-E₂部分的分离。摇动几秒钟之后,在4℃以1500g离心分离10分钟,将150 μ l/孔的Optiphaser‘超级混合物(Super Mix)’闪烁液与50 μ l各个样品的上清液混合,在MicroBeta计数器(Wallac, Turku, Finland)上测定放射活性。用S形剂量反应曲线(Prism, GraphPad Software Inc.)评价数据,以估算在最大特定结合的一半的竞争者浓度(IC₅₀值)。按照E₂和竞争者的IC₅₀值的比例计算各个竞争者的RBA,并将E₂的RBA值任意设置为100%。对于每种测试化合物,从ER α 的IC₅₀值与ER β 的IC₅₀值的比例R获得对ER α 和ER β 的选择性。

[0532] 表1:雌激素受体 α 和 β 结合试验

[0533]

化合物	ER	IC ₅₀ (nM)			RBA (%)			n	R (IC ₅₀ s)
		平均值	±	S.E.M	平均值	±	S.E.M		$\alpha\beta$
E ₂	α	1.6	±	0.1	100.0	±		59	0.8
	β	2.1	±	0.1	100.0	±		59	
实施例 23	α	1332.0	±	267.8	0.2	±	0.05	4	31.9
	β	41.8	±	7.1	10.4	±	4.0	4	
实施例 24	α	159.1	±	23.7	1.2	±	0.2	9	15.6
	β	10.2	±	0.9	24.6	±	4.3	9	
实施例 31	α	119.0	±	45.2	3.1	±	0.8	4	3.3
	β	36.2	±	18.7	17.7	±	5.1	4	
实施例 35	α	2686.0	±	593.0	0.1	±	0.02	4	10.8
	β	248.0	±	48.7	0.9	±	0.1	4	
实施例 40	α	1483.0	±	1177.6	0.1	±	0.02	5	7.9
	β	187.6	±	34.0	1.0	±	0.2	5	
实施例 65	α	75.3	±	5.4	2.5	±	0.6	4	3.7
	β	20.2	±	4.2	13.2	±	3.1	4	
实施例 66	α	260.0	±	40.1	1.1	±	0.2	4	5.8
	β	44.6	±	7.7	9.4	±	3.1	4	
实施例 73	α	2912.3	±	317.8	0.1	±	0.0	3	6.0
	β	484.8	±	157.7	1.0	±	0.3	4	

[0534]	实施例 80	α	67.5	$\pm$	5.0	3.4	$\pm$	0.4	8	9.0
		β	7.5	$\pm$	0.7	43.0	$\pm$	7.8	8	
	实施例 81	α	139.3	$\pm$	33.9	2.4	$\pm$	0.7	4	9.7
		β	14.4	$\pm$	5.3	35.9	$\pm$	14.0	4	
	实施例 84	α	2300.8	$\pm$	445.6	0.1	$\pm$	0.03	4	18.7
		β	122.9	$\pm$	25.9	2.5	$\pm$	0.4	4	
	实施例 86	α	1894.0	$\pm$	364.8	0.2	$\pm$	0.03	4	14.1
		β	134.8	$\pm$	31.0	2.4	$\pm$	0.4	4	
	实施例 93	α	88.6	$\pm$	11.7	1.3	$\pm$	0.2	4	2.3
		β	37.8	$\pm$	5.4	5.1	$\pm$	0.8	4	

[0535] n = 试验数目

[0536] 雌激素和抗雌激素的体外活性

[0537] 使用碱性磷酸酶 (APase) 活性的诱导作用 (人子宫内膜腺癌 Ishikawa 细胞中的雌激素特异性应答) 评价新化合物的雌激素和抗雌激素潜力 (Botella J., JSteroid Biochem Molec Biol, 1995, 55: 77-84; Littlefield 等人, Endocrinology, 1990, 127: 2757-2762)。

[0538] 在含有 4mM Glutamax I 和补充有 10% 去补体 (decomplemented) 胎牛血清 (dFCS) 和抗生素的 Dulbecco's Modified Eagle's 培养基 (DMEM) 中使 Ishikawa 细胞常规生长为单层细胞的形式。在 $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 下, 将它们维持在 5% CO_2 和 95% 空气的湿润氛围。一周进行一次储存, 以保持连续的指数增长。

[0539] 为了研究, 将 Ishikawa 细胞铺在 96-孔微型板中。第二天, 将培养基转换到不含酚红的 DMEM 中 (含有 5% dFCS, 用右旋糖酐包被的活性炭处理来除掉内原性的雌激素)。二十四小时后, 将培养基更新, 并将在不含雌激素的 DMEM 中适当稀释的对照物和测试化合物单独加入 (雌激素效果) 或与 10^{-8}M E_2 (抗雌激素效果) 一起加入到铺好的细胞中, 并培养四天。对于每种化合物, 测试浓度范围从 10^{-12}M 至 10^{-6}M , 并且最终的载体浓度不超过 0.1%。

[0540] 在培养期结束时, 利用一种方法来测定 APase 活性, 这种方法包括磷酸对硝基苯酯 (p-nitrophenyl phosphate) 水解为对硝基苯酚 (在 pH 值 9.8 时) 和在 405nm 处测定产物的分光光度。

[0541] 总而言之, 将微型板首先用冷磷酸盐缓冲溶液冲洗两次, 而后放置在 -80°C 下, 保持至少 15 分钟。在室温下解冻 5-10 分钟之后, 将板放在冰上, 并将含有 5mM 磷酸对硝基苯酯的 50 μl 冰冷溶液加入到各个孔中。将板温热至室温, 使酶促反应发生 (t_0)。15 至 60 分钟培养期之后, 使用微型板读数器 (Wallac, model 1420 Victor²), 在 405nm 处测定各个孔中

的对硝基苯酚产物产生的黄颜色的强度。

[0542] 对于各个测试浓度,将通过吸光度反映的 APase 活性首先表示为相对于对照增加的倍数 (FI),而后以 E_2 活性 ($10^{-8}M$) (选择等于 100%) 的百分数形式表示。绘制 S 形剂量反应曲线,并计算各个化合物的 EC_{50} 值 (雌激素效果) 和 IC_{50} 值 (抗雌激素效果)。

[0543] 表 2:雌激素和抗雌激素的体外活性

[0544]

化合物	雌激素的活性				抗雌激素的活性			
	EC_{50} (nM)	±	S.E.M	n	IC_{50} (nM)	±	S.E.M	n
E_2	0.1	±	0.05	3		±		
实施例 23	1695	±	168	4	ND	±		1
实施例 24	136.3	±	1.2	4	ND	±		1
实施例 31	30.8	±	0.5	4	ND	±		1
实施例 35	373.8	±	43.0	3	ND	±		1
实施例 40	131.9	±	4.7	4	ND	±		1
实施例 65	51.7	±	6.2	4	ND	±		1
实施例 66	220.6	±	14.0	4	ND	±		1
实施例 73	ND	±		4	ND	±		1
实施例 80	147.3	±	39.9	4	ND	±		4
实施例 81	ND	±		4	ND	±		1
实施例 84	322.5	±	20	4	ND	±		2
实施例 86	ND	±		4	ND	±		1
实施例 93	123.8	±	8.9	4	-	±		1

[0545] n = 试验数目 ;ND = 未检测出 ; - 没有测定

[0546] 体外增殖活性

[0547] 处理 6 天之后,通过测定活细胞数目,在人乳腺癌细胞系 MCF-7 上评价本发明化合物的增殖效果。

[0548] 在含有 4mM Glutamax 和 4.5g/l 葡萄糖和补充有 5% (v/v) 去补体胎牛血清 (dFCS) 和抗生素的 Dulbecco's Modified Eagle's 培养基 (DMEM) 中使 MCF-7 细胞常规培养为单层细胞的形式。

[0549] 将细胞以 2×10^6 个细胞 / $75cm^2$ 的数量接种在培养瓶中,并在 $37^\circ C$ 、在含有 5% CO_2 的湿润氛围中培养。将它们每周传代一次,以保持连续的指数增长。在实验起始之前四十八小时,将接近汇合的细胞转换到不含酚红的 DMEM (含有 5% 的除去甾类物质的 dFCS,通过右旋糖酐包被的活性炭处理) (DCC-DMEM) 中。当实验的当天,通过短暂的接触胰蛋白酶来收集细胞,并接种在 96-孔微型板上的 DCC-DMEM 中,密度为 4×10^3 个细胞 / 孔。第二天,更新培养基,加入适当稀释的测试化合物 (在不含雌激素的 DMEM 中稀释),并培养六天。对于

每种化合物,测试浓度范围从 10^{-12} M 至 10^{-5} M,最终的载体浓度不超过 0.1% (v/v)。在培养期结束时,通过标志代谢活性细胞存在的细胞 ATP 含量来定量评价细胞增殖。

[0550] ATP 测定

[0551] 该试验基于 ATP- 依赖性荧光素酶反应,能够产生与 ATP 存在量成比例的发光信号。因为 ATP 的量与存在于培养物中的活细胞数目之间存在线性关系,发光信号能够确切评价细胞增殖 (Crouch, S. P. M. 等人 J. Immunol. Meth., 1993, 160, 81 ;Kangas, L. 等人, Med. Biol. 1984, 62, 338 ;Petty, R. D. 等人 J. Biolum. Chemilum. 1995, 10, 29)。

[0552] 总而言之,将微型板翻转,以除去培养基,并在各个孔中加入 100 μ l 的新鲜培养基。将微型板在室温下平衡大约 30 分钟。将 100 μ l 荧光素酶反应剂加入到各个孔中,并将内容物混合 2 分钟,以引起细胞裂解作用。将板在室温下培养 10 分钟,以稳定荧光信号。

[0553] 使用微型板读数器 (Wallac, model 1420Victor²) 记录荧光,并将结果表示为对照物荧光的百分数。绘制 S 形剂量反应曲线,并计算各个化合物的 EC_{50} 值,以便评价它们的增殖效能。

[0554] 表 3 :在 MCF-7 细胞中的增殖活性

[0555]

化合物	细胞增殖					
	EC_{50} (nM)	$\pm$	S.E.M	n	在 10^{-8} M 下的效应(对照物的%)	在 10^{-6} M 下的效应(对照物的%)
E ₂	0.01	$\pm$	0	4	211.6	204.7
实施例 23	376.5	$\pm$	70.1	3	81.7	175.7
实施例 24	18.5	$\pm$	1.8	3	89.9	142.8
实施例 31	3.7	$\pm$	0.7	4	138.8	146.3
实施例 35	58.2	$\pm$	15.0	4	94.4	162.6
实施例 40	11.5	$\pm$	2.8	4	106.9	151.7
实施例 65	27.6	$\pm$	2.0	4	123.1	259.5
实施例 66	25.4	$\pm$	4.0	4	100.3	148.7
实施例 73	365.1	$\pm$	126.1	4	94.2	133.7
实施例 80	45.2	$\pm$	25.6	4	109.5	147.2
实施例 81	634.8	$\pm$	284.9	4	86.8	117.3
实施例 84	77.9	$\pm$	4.1	4	97.0	285.8
实施例 86	465.7	$\pm$	34.0	4	85.6	139.4
实施例 93	16.1	$\pm$	2.6	4	115.8	155.8

[0556] 雌激素的体内活性

[0557] 将青春期前的雌性大鼠口服治疗 3 天,每天 3 毫克 / 大鼠。最后处理之后的当天,

除去子宫,并记录湿重。

[0558] 将结果表示为与载体比较的子宫重量增加 (stimulation) %。

[0559] 在 Ishikawa 细胞模型中,实施例 23、31、35、66、73、84、86 和 93 的化合物对于人重组雌激素受体 β 显现了明显的选择性和对于碱性磷酸酶活性的弱的雌激素效果。

[0560] 相应地选择这些化合物,以检测它们的体外动情力 (estrogenicity)。当每个大鼠每天 p. o. 3 毫克的 17β -雌二醇 (E_2) 作为标准参考时,该研究的目标是与他莫昔芬 (TAM) 比较、与 ER β 选择性标准激动剂 DPN 或 2,3-二-(4-羟基苯基)丙腈 (Meyers M J, J Med Chem 2001, 44 ;24,4230-4251) 比较和与 ER α 选择性标准激动剂 PPT 或 1,3,5-三-(4-羟基苯基)-4-丙基-1H-吡唑 (Stauffer SR, J Med Chem 2000, 43 ;4934-4947) 比较来测试这些化合物。

[0561] 表 4 :所选择化合物的体外雌激素活性

[0562]

化合物	相对于载体的增加%	动物数
DPN	358	8
E_2	526	8
实施例 23	12	8
实施例 24	101	8
实施例 31	468	6
实施例 35	38	8
实施例 40	41	8
实施例 65	84	8
实施例 66	31	8
实施例 73	52	8
实施例 80	70	8
实施例 81	49	8
实施例 84	24	8
实施例 86	25	8
实施例 93	88	8

PPT	96	6
TAM	206	8

[0563] 这些结果表明,口服给药之后,实施例 23 的化合物是雌激素受体 β 的有效配体,具有弱的体内雌激素活性。

[0564] 剂量 - 相关的子宫营养 (uterotrophic) 的体内活性

[0565] 用 0.3、1、3 或 10 毫克 / 大鼠 / 天的剂量将青春期前的雌性大鼠口服治疗 3 天。最后处理之后的当天,除去子宫,并记录湿重。

[0566] 将结果表示为与载体比较的子宫重量增加 (stimulation) %。以每个大鼠每天口服 (p. o.) 3 毫克的 17β - 雌二醇 (E2) 作为标准参考。

[0567] 表 5 : 剂量 - 相关的子宫营养的体内活性

[0568]

化合物	剂量 (毫克 / 大鼠 / 天)	相对于载体的增 加 (stimulation) %	动物数
E ₂	3	333	8
实施例 23	0.3	-13	8
实施例 23	1	-5	8
实施例 23	3	-4	8
实施例 23	10	20	8

[0569] 已经选择实施例 23 的化合物作为潜力良好的候选物,口服之后,用于治疗由于缺乏子宫营养而造成的雌激素依赖性疾病,剂量为至多 3 毫克 / 动物 / 天。

[0570] 化合物对于体内热潮红模型的影响

[0571] 按照 Berendsen 等人 (Eur. J. Pharmacol., 2003, 482 : 329-33), 切除卵巢的大鼠的尾部皮肤温度可以充当化合物选择的有效工具,这种化合物在治疗绝经后女性的热潮红中有潜在的用途。该研究的目标是,经过 4 天时间测定来评价实施例 23 化合物对切除卵巢大鼠的尾部皮肤温度的影响。口服给药标准参考物 17β - 雌二醇,剂量为 1 毫克 / 大鼠 / 天,连续给予 13 天 (Watanabe N. 等人, 2003)。将源于 Charles River France 的二十个 IOPS Wistar 雌性大鼠用于该研究,到达时,大鼠体重为 176 至 200 克。每四个大鼠分成一组,放在不锈钢网箱中。安放遥测发射器 (TA10TA-F40, Data Sciences International) 后,直至研究结束,将它们以两个作为一组在 macrolon 笼中饲养,并保持 14-10 小时明 / 暗周期。有规则地控制该物种的标准环境条件。使动物自由接触源于 HARLAN 的 Harlan Teklad 2016 颗粒的不含雌激素的特定饮食。使它们自由接触过滤并软化的饮用水。通过金属笼中的自动递送装置和 macrolon 笼中的塑料瓶来随意饮水。然后将大鼠切除卵巢,并保持至少 2 周不受打扰。激素休眠期之后,在相同期间监测尾部皮肤温度,并基于平均温度将动物随机分成三组。第一组是“卵巢切除对照组”;第二组是“雌二醇组”,用于确定对于尾部温度的雌

激素活性 ;第三组是“实施例 23 组”,用于测定该产品对温度的活性。然后在治疗的第一天和研究结束时记录体重。

[0572] 将结果表示为与载体比较的子宫重量增加%。以每个大鼠每天给药 3 毫克 17β -雌二醇 (E₂) 作为标准参考。

[0573] 表 6 :在切除卵巢大鼠中实施例 23 对于尾部皮肤温度 (TST) 的影响

[0574]

化合物	剂量 (毫克 / 大鼠 / 天)	第 1 天相对 于第 0 天的 TST 变化 (C°)	第 4 天相对 于第 0 天的 TST 变化 (C°)	第 7 天相对 于第 0 天的 TST 变化 (C°)	n
载体	-	-0.6	-0.6	-0.7	4
E ₂	3	-4.8	-3.5	-5.6	4
实施例 23	0.3	-0.8	-2.1	-1.9	10

[0575] 实施例 23 的化合物降低了切除卵巢大鼠的尾部皮肤温度,对于子宫没有有害的副作用,不同于雌二醇对于体重或子宫的活性 (正如下面所看到的那样)。

[0576] 表 7 :治疗一周之后的实施例 23 对于体重和子宫的影响

[0577]

化合物	剂量 (毫克 / 大鼠 / 天)	子宫重量 (相对于 载体的增加%)	体重 (相对于载 体的增加%)	n
载体	-	-	-	4
E ₂	3	273	-10	4
实施例 23	0.3	-2.6	+4.4	10

[0578] 化合物对于骨和心血管参数的体内影响

[0579] 化合物对于骨和心血管参数的体内影响

[0580] 切除卵巢的大鼠是用于新化合物临床前评价的指定模型,所述新化合物用于预防骨丧失 (骨质疏松症)。将源于 IFFA CREDO (France) 的雌性 Wistar 衍生的 OFA 系大鼠切除卵巢,或进行假手术作为完整的对照。当到达时,将它们放在金属悬挂笼中,每个笼中三或四个一组,并且随意地饮食和饮水一周。一周适应期间之后,用所感兴趣的化合物或 17β -雌二醇进行每日给药。

[0581] 在研究期间,获取血浆样品,进行脂类参数试验:甘油三酯,游离胆固醇,总胆固醇, HDL, LDL, VLDL, 载脂蛋白 A 和 B100 ;骨代谢参数例如 :DPD, Ca^{2+} , I 型胶原和 II C- 端肽片段 ;和尿中骨标示物例如 Ca^{2+} 和无机磷酸盐。按照制造商的建议进行所有的试验。

[0582] 为了获得独立腰椎片段的骨矿物密度测量数据,在对于异氟烷麻醉动物的研究期

间,进行腰椎高分辨或全身双能 (dual energy) X 射线吸收测定方法。

[0583] 化合物的抗抑郁活性

[0584] 最近报道了在使用 ER β KO 小鼠模型的研究中的雌二醇的抗抑郁效果。此外,已经描述了大鼠 ER β 位于脊中缝核区域中。用于化合物的抗抑郁效能的黄金标准试验包括强迫游泳试验,在该实验中,抗抑郁剂与精神兴奋剂不同,精神兴奋剂在增加常规活性的剂量降低不活动性。为了试验本文所报道化合物的假定抗抑郁效能,按照下列设计进行强迫游泳试验。在标准群体条件下,每个笼中放置六个动物,具有 12 小时明 / 暗周期,并可以随意饮食和饮水。在任何实验之前,使它们适应该群体至少 7 天时间。为了皮下给药,将实施例 23 的化合物溶于橄榄油中,并在给药当天将其稀释至所需要的浓度。对于阳性对照,腹膜内 (i. p.) 注射给药地昔帕明。将地昔帕明溶于双蒸水中 (10 毫克 / 千克)。阳性对照药物治疗 (仅仅对于地昔帕明治疗) 之后 30 分钟,进行实验。对于其它化合物,即:雌二醇和实施例 23 的化合物,在 7 天期间内,在大鼠中每天进行皮下注射。在第 8 天 (最后一次给药化合物之后 24 小时) 和第 9 天 (给予雌二醇或化合物 23 之后 48 小时),分别进行数据采集。最后一次给药之后 24 小时取得的数据存在于“首次用于实验的动物组”中,这些动物先前从来没有在装置中进行试验。最后给药化合物之后 48 小时取得的数据存在于“训练动物组”中。

[0585] 表 8 :在应激状态下实施例 23 对于不活动性时间的影响

[0586]

化合物	剂量 (毫克 / 大鼠 / 天)	首次用作实验 的动物 (s.)	训练动物 (s.)	n
载体	-	133.7 $\pm$ 28.6	178.1 $\pm$ 25.5	11
地昔帕明	30	没有测试	2.6 $\pm$ 1.5***	11
E2	0.007	22.5 $\pm$ 7.1***	79.2 $\pm$ 23.0*	11
实施例 23	2.8	45.2 $\pm$ 15.6*	160.7 $\pm$ 44.1	12

[0587] (在 10 分钟试验期间采集的数据,产品或地昔帕明相对于载体, $p < 0.05$, $p < 0.001$)

[0588] 在第 8 天,进行强迫游泳试验。按照 Porsolt 描述的方法 (Eur. J. Pharm., 1978),在大鼠中进行该研究。简要地说,在 25 $^{\circ}$ C,将大鼠分别放置在含有 25 厘米水的玻璃圆筒 (高度:40 厘米,直径:18 厘米) 中。十分钟以后,移去大鼠,并干燥,而后使它们返回到笼中。24 小时以后,将动物重新放回圆筒中,重复该过程,并记录 10 分钟的观察期。

[0589] 通过该试验中发现的地昔帕明活性确认了该模型的有效性。结果显示了给药之后 24 小时和 48 小时的雌二醇抗抑郁效能的证据。当动物在给药之后 24 小时第一次进行该试验时,实施例 23 的化合物显现了抗抑郁活性,而在给药之后 48 小时的训练动物组中,实施例 23 化合物的抗抑郁效能消失。