



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102648183 B

(45) 授权公告日 2015. 12. 02

(21) 申请号 201080055575. 3

C07D 409/04(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 10. 06

C07D 413/04(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 417/04(2006. 01)

0917576. 1 2009. 10. 07 GB

A61K 31/4155(2006. 01)

1011859. 4 2010. 07. 14 GB

A61P 5/00(2006. 01)

A61P 25/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 35/00(2006. 01)

2012. 06. 07

A61P 37/00(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/EP2010/064941 2010. 10. 06

CN 1738804 A, 2006. 02. 22, 说明书第 32 页
实施例 50.

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 0007996 A2, 2000. 02. 17, 权利要求

W02011/042475 EN 2011. 04. 14

1-21、54、59, 说明书第 3 页第 5 行 - 第 5 页第 25
行, 第 9 页第 1 行 - 第 13 页第 20 行.

(73) 专利权人 卡罗生物股份公司

EP 0839808 A1, 1998. 05. 06, 全文.

地址 瑞典赫丁格

WO 03055860 A1, 2003. 07. 10, 全文.

(72) 发明人 J·洛夫斯迪特 吴雄宇 L·克瑞格

Fotini Naoum, 等. Synthesis of Novel
Nitro-substituted Triaryl Pyrazole
Derivatives as Potential Estrogen Receptor
Ligands. 《Molecules》. 2007, 第 12 卷第
1259-1273 页.(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限
公司 11285

代理人 胡洪慧 张广育

(51) Int. Cl.

C07D 231/14(2006. 01)

C07D 231/38(2006. 01)

C07D 403/04(2006. 01)

C07D 405/04(2006. 01)

审查员 王茜

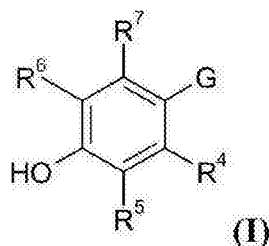
权利要求书7页 说明书57页

(54) 发明名称

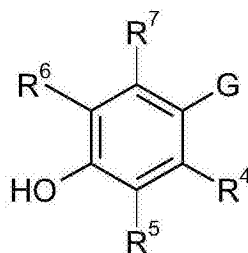
作为雌激素受体配体的取代吡唑

(57) 摘要

本发明提供式 (I) 的化合物, 其中 G 为如说明书中定义的吡唑环并且 R⁴、R⁵、R⁶和 R⁷如说明书中所定义; 或其可药用酯、酰胺、溶剂合物或盐, 包括该酯或酰胺的盐, 或该酯、酰胺或盐的溶剂合物。本发明还提供该化合物用于治疗或预防关于与雌激素受体活性有关的疾病或障碍的病症的用途。

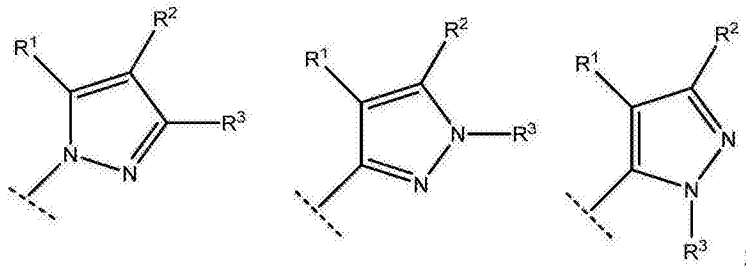


1. 式 (I) 的化合物或其可药用盐,



(I)

其中 G 代表下面基团之一:



R^1 选自 $N(R^B)_2$ 、 C_{2-6} 烯基、苯基和 5-10 元杂环基,其中所述杂环基未取代或所述苯基或杂环基被 1 至 3 个取代基取代,取代基各自独立地选自 OR^A 、 $N(R^B)_2$ 、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、一卤代 C_{1-6} 烷基、二卤代 C_{1-6} 烷基和三卤代 C_{1-6} 烷基;

R^2 选自 $-CH=N-OH$ 或 $-C(NH_2)=N-OH$;

R^3 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{3-8} 环烷基;

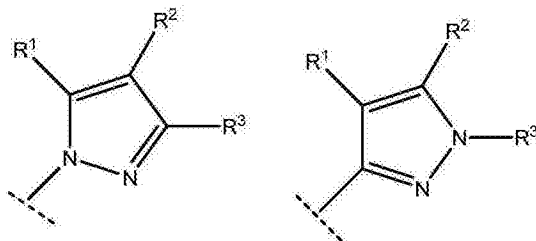
并且其中 R^1 和 R^3 中仅一个可同时为取代苯基或未取代的苯基;

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、 OR^A 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、一卤代 C_{1-6} 烷基、二卤代 C_{1-6} 烷基、和三卤代 C_{1-6} 烷基;

R^A 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基和 5-10 元杂环基,其各自任选地被 1 至 3 个卤原子取代;并且

R^B 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基和 5-10 元杂环基,其各自任选地被 1 至 3 个卤原子取代。

2. 权利要求 1 的化合物,其中 G 为选自下面的基团



和

3. 权利要求 1 或 2 的化合物,其中 R^1 代表 $N(R^B)_2$ 、苯基或 5-10 元杂环基,其中所述杂环基未取代或所述苯基或杂环基被 1 至 3 个取代基取代,取代基各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基;并且 R^B 代表 C_{1-6} 烷基。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^1 选自 C_{2-6} 烯基、 $N(R^B)_2$ 、苯基和 5-10 元杂环基, 其中所述苯基或杂环基未取代或所述苯基或杂环基被 1 至 3 个取代基取代, 取代基各自独立地选自卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基, 和三卤代 C_{1-6} 烷基; 并且 R^B 各自代表 C_{1-6} 烷基。

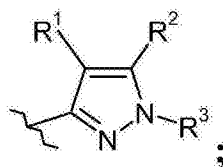
5. 权利要求 4 的化合物, 其中 R^1 选自 C_{2-6} 烯基、 $N(R^B)_2$ 、苯基和 5-10 元杂环基, 其中所述苯基或杂环基未取代或所述苯基或杂环基被 1 至 3 个取代基取代, 取代基各自独立地选自卤素、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基, 和三卤代 C_{1-3} 烷基; 并且 R^B 各自代表 C_{1-6} 烷基。

6. 权利要求 4 的化合物, 其中 R^B 是 C_{1-3} 烷基。

7. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^3 代表氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基。

8. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、卤素和甲基。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 G 代表



R^1 代表被两个 C_{1-3} 烷基取代的 5 元杂环; R^2 代表 $-C(NH_2) = N-OH$; R^3 代表 C_{1-3} 烷基; R^4 代表氟; 且 R^5 、 R^6 和 R^7 代表氢。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 选自 C_{2-6} 烯基、 $N(R^B)_2$ 、苯基和 5-10 元杂环基, 其中所述苯基或杂环基未取代或所述苯基或杂环基被 1 至 3 个取代基取代, 取代基各自独立地选自卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基和三卤代 C_{1-6} 烷基; 并且 R^B 各自代表 C_{1-6} 烷基; 并且

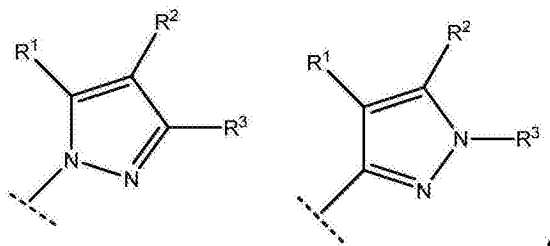
R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地代表氢、卤素、氰基、硝基、或 C_{1-6} 烷基。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、卤素和甲基。

12. 权利要求 10 或 11 的化合物, 其中 R^4 代表氢、卤素或甲基, 并且 R^5 、 R^6 和 R^7 代表氢。

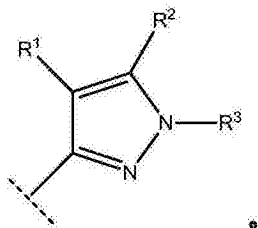
13. 权利要求 12 的化合物, 其中 R^4 代表氟。

14. 权利要求 10 或 11 的化合物, 其中 G 代表



或

15. 权利要求 14 的化合物, 其中 G 代表



16. 权利要求 10 或 11 的化合物, 其中 R^3 为 C_{1-3} 烷基。

17. 权利要求 10 或 11 的化合物, 其中 R^1 选自苯基和 5 元或 6 元杂环基, 其中所述苯基

或杂环基被 1 至 3 个取代基取代,取代基各自独立地选自卤素和 C_{1-3} 烷基。

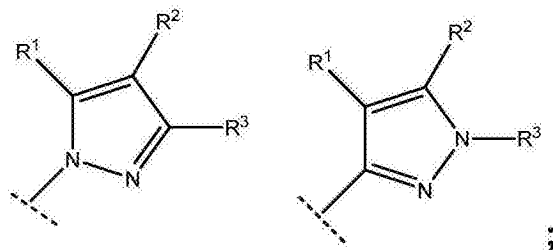
18. 权利要求 17 的化合物,其中 R^1 代表 5 元或 6 元杂环基,所述杂环基被两个 C_{1-3} 烷基取代。

19. 权利要求 18 的化合物,其中 R^1 代表 5 元杂环基,所述杂环基被两个甲基取代。

20. 权利要求 19 的化合物,其中所述 5 元杂环基选自异噁唑基、异噻唑基、吡咯基、呋喃基、吡啶基和噻吩基。

21. 权利要求 20 的化合物,其中所述 5 元杂环基为二甲基异噁唑基。

22. 权利要求 10 的化合物,其中 G 代表



或

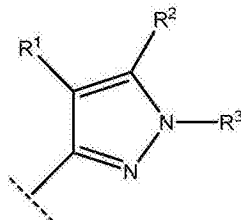
R^1 选自 C_{2-6} 烯基、 $N(R^B)_2$ 、苯基和 5-6 元杂环基,其中所述苯基或杂环基被 1 至 3 个取代基取代,取代基各自独立地选自卤素、氰基和 C_{1-3} 烷基;并且 R^B 各自代表 C_{1-3} 烷基;

R^2 选自 $-CH=N-OH$ 或 $-C(NH_2)=N-OH$;

R^3 选自氢和 C_{1-6} 烷基;并且

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地代表氢、卤素或甲基。

23. 权利要求 10 的化合物,其中 G 代表



R^1 代表 5 元杂环基,所述杂环基被 2 个甲基取代;

R^2 选自 $-CH=N-OH$ 和 $-C(NH_2)=N-OH$;

R^3 选自氢或 C_{1-3} 烷基;

R^4 代表卤素;并且

R^5 、 R^6 和 R^7 各自代表氢。

24. 权利要求 1 的化合物,其为下列化合物中的任意一种:

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N'-羟基-1-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒;

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛肟;

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲醛肟;

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N'-羟基-1-(4-羟基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲脒;

5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡

唑-4-甲脒；

5-(二乙基氨基)-3-乙基-N'-羟基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(5-溴-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；

3-乙基-N'-羟基-1-(4-羟基苯基)-5-(3-甲基呋喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲脒；

4-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(羟基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯酚；

4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N'-羟基-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒；

4-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(2-羟基乙基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯酚；

4-(2,6-二氟苯基)-N'-羟基-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒；

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)-3-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-4-甲醛肟；

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-N'-羟基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-4-甲脒；

1-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-N'-羟基-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-1-(3-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-1H-吡唑-4-甲脒；

1-(2,3-二氟-4-羟基苯基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-N'-羟基-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-1H-吡唑-4-甲脒；

1-(2,3-二氟-4-羟基苯基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-1H-吡唑-4-甲醛肟(异构体A)；

1-(2,3-二氟-4-羟基苯基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-1H-吡唑-4-甲醛肟(异构体B)；

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-1-(2-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-4-甲醛肟；

1-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

1-(2,5-二氟-4-羟基苯基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-N'-羟基-1H-吡唑-4-甲脒；

1-(2,5-二氟-4-羟基苯基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡

唑-4-甲脒；

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-丙基-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

1-(2,3-二氟-4-羟基苯基)-3-乙基-5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛肟；

2-(2-氟-4-羟基苯基)-2',4',5-三甲基-2H,2'H-3,3'-二吡唑-4-甲醛肟；

2-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-2',4',5-三甲基-2H,2'H-3,3'-二吡唑-4-甲脒；

5-(2,6-二甲基苯基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-3-乙基-N'-羟基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(2,6-二甲基苯基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-(3-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；

1-(2,3-二氟-4-羟基苯基)-5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；

1-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；

4-(2,6-二氟苯基)-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

4-(2,6-二氯苯基)-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

4-(2,6-二氯苯基)-N'-羟基-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒；

4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒；

5-((Z)-丁-2-烯-2-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(3,5-二甲基吡啶-4-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N'-羟基-1-(4-羟基-2-甲基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-N'-羟基-1-(4-羟基-2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-N'-羟基-1-(4-羟基-2-甲基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；

N'-羟基-1-(4-羟基-2-甲基苯基)-3-甲基-5-(2-甲基-5-丙基-1H-吡咯-1-基)-1H-吡唑-4-甲脒；

4-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒；

4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(3-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(3-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒；

(Z)-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-羟基-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

(E)-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-羟基-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N'-羟基-3-(4-羟基-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒；

4-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-N'-羟基-3-(4-羟基-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒；

4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒；

4-(2,6-二甲基苯基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒；

4-(2,4-二甲基呋喃-3-基)-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N'-羟基-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒；或者其可药用盐。

25. 药物组合物，其包括权利要求 1 至 24 之一的化合物，和可药用载体，和任选地其他治疗剂。

26. 权利要求 1 至 24 之一的化合物用于制备治疗或预防关于与雌激素受体活性有关的疾病或障碍的病症的药物的用途。

27. 权利要求 1 至 24 之一的化合物或权利要求 25 的组合物在制备用于治疗或预防哺乳动物的关于与雌激素受体活性有关的疾病或障碍的病症的药物中的用途。

28. 权利要求 1 至 24 之一的化合物以标记形式在制备用于诊断关于与雌激素受体活性有关的疾病或障碍的病症的诊断剂中的用途。

29. 权利要求 1 至 16 之一的化合物或该化合物的标记形式在制备用于识别雌激素受体的配体的对照化合物中的用途。

30. 权利要求 26-28 之一的用途，其中所述关于与雌激素受体活性有关的疾病或障碍的病症选自骨质流失、骨折、骨质疏松症、软骨变性、子宫内膜异位、子宫纤维瘤疾病、热潮红、LDL 胆固醇水平升高、心血管疾病、认知功能障碍、年龄相关性轻度认知障碍、大脑变性病症、再狭窄、男子乳腺发育、血管平滑肌细胞增殖、肥胖、失禁、焦虑、抑郁、经前综合症、痴呆、强迫行为、注意力缺陷障碍、注意力缺陷多动障碍、睡眠障碍、易激惹、易冲动、愤怒管

理、听觉障碍、多发性硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化、脊髓损伤、卒中、自身免疫性疾病、炎症、IBD、IBS、性功能障碍、高血压、视网膜变性、肺癌、结肠癌、乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌、称为胆管癌的胆管癌症形式、良性前列腺增生、下尿路综合症、膀胱过度活动症、间质性膀胱炎、膀胱疼痛综合症、阴道萎缩、伤口愈合、慢性痛、败血症、炎性和神经性疼痛、卵巢癌、黑色素瘤、和淋巴瘤。

31. 权利要求 30 的用途,其中所述抑郁为围绝经期抑郁、产后抑郁或躁狂抑郁。

作为雌激素受体配体的取代吡唑

技术领域

[0001] 本发明涉及作为雌激素受体配体的、优选对雌激素受体 β 异构形式具有选择性的化合物,涉及制备该化合物的方法和使用该化合物治疗与雌激素受体有关的疾病(如抑郁症、焦虑症、阿尔茨海默病、认知障碍、骨质疏松症、血甘油三酯水平升高、动脉粥样硬化、子宫内膜异位、尿失禁、自身免疫疾病、和各种癌症包括肺癌、结肠癌、乳腺癌、宫颈癌和前列腺癌)的方法。

背景技术

[0002] 雌激素受体(ER)是在基因表达上调和下调中涉及的配体激活的哺乳动物转录因子。雌激素受体的天然激素是 β -17-雌二醇(E2)和紧密相关的代谢物。雌二醇与雌激素受体结合引起受体的二聚,而二聚体又与DNA上的雌激素响应要素(ERE)结合。ER/DNA复合物接收负责将下游的DNA从ERE转录至mRNA,从而最终转化为蛋白质的其他转录因子。或者,ER与DNA可以通过中介的其他转录因子(最值得注意的是 fos 和 jun)而间接地相互作用。由于大量基因的表达都通过雌激素受体调节并且由于雌激素受体在许多细胞类型中都有表达,因而雌激素受体通过结合天然激素或合成的ER配体而进行的调节对有机体的生理学和病理生理学具有深远的影响。

[0003] 历史上,一直认为只有一种雌激素受体。然而已发现了第二亚型(ER- β)。虽然“典型的”ER- α 和最近发现的ER- β 二者均广泛分布于不同的组织中,然而它们呈现出显著不同的细胞类型和组织分布。因此,对ER- α 或ER- β 具有选择性的合成配体可保持雌激素的有益效果,同降低发生不良副作用的风险。

[0004] 雌激素对于女性的性发育至关重要。另外,雌激素在保持骨密度、调节血脂水平中具有重要作用,并且表现出神经保护的效果。因此绝经后妇女的雌激素生成降低与许多疾病相关,例如骨质疏松症、动脉粥样硬化、抑郁和认知障碍。相反地,一些类型的增殖性疾病(例如乳腺癌、宫颈癌和子宫内膜异位)受雌激素的刺激,因而抗雌激素药(即雌激素拮抗剂)可以用于预防和治疗这些类型的疾病。

[0005] 天然雌激素 17 β -雌二醇用于治疗不同形式的抑郁病的效力也已得到证实,并且已提出雌激素的抗抑郁活性可以通过调节色氨酸羟化酶活性和随后的血清素合成而介导(参见,例如, Lu N Z, Shlaes T A, Cundlah C, Dziennis S E, Lyle R E, Bethea C L, "Ovarian steroid action on tryptophan hydroxylase protein and serotonin compared to localization of ovarian steroid receptors in midbrain of guinea pigs." Endocrinology:257-267,1999)。天然雌激素的多效性由于对乳腺、子宫和卵巢组织的增殖效果具有增加的风险而阻碍了其广泛、更长期的使用。雌激素受体ER β 的识别提供了一种识别更具选择性的雌激素试剂的方法,所述雌激素试剂在缺少通过ER α 介导的增殖效应的情况下具有所需的抗抑郁活性。因此,已显示出具有ER β -选择性的治疗剂可潜在地有效用于治疗抑郁症。

[0006] 本领域所需的是作为雌激素替代疗法可产生相同积极响应而没有消极副作用的

化合物。还需要对身体的不同组织发挥选择性效应的类雌激素化合物。

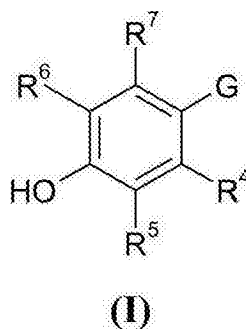
[0007] Haroutounian et al., "Synthesis of novel nitro-substituted triarylpyrazole derivatives as potential estrogen receptor ligands", *Molecules* 2007, 12, 1259-1273, 公开了某种硝基取代的三芳基吡唑衍生物的合成及其对雌激素受体 (ER) 亚型 ER α 和 ER β 的结合亲和力。Wiglenda 和 Gust, "Structure-activity relationship to understand the estrogen receptor-dependent gene activation of aryl- and alkyl-substituted 1H-imidazoles", *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 1475-1484, 公开了一系列 C5 取代的 1,2,4-三芳基-1H-咪唑的合成, 及其对经质粒 ERE-tcluc (MCF-7-2a 细胞) 稳定转染的雌激素受体 α 阳性 MCF-7 乳腺癌细胞的基因激活性质的测定。WO 2008/006626 公开了某些 5 元杂环, 优选吡咯、呋喃和噻吩, 其被三个苯基部分取代, 并且进一步公开了化合物显示出对环氧合酶的抗增殖效应和抑制效应。Perumal et al., "Synthesis and antinociceptive activity of pyrazolyl isoxazolines and pyrazolyl isoxazoles", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, 19, 3370-3373, 公开了某些二苯基吡唑基异噁唑啉和吡唑基异噁唑的合成和抗侵害知觉作用。WO 00/07996 公开了作为雌激素受体调节剂具有生物活性的化合物。WO 2003/055860、JP 2006306755 和 *Org. Lett.* Vol. 7 no. 11, 2005, p. 2157-2160 公开了作为热休克蛋白质 90 抑制剂具有生物活性的吡唑化合物。US 2007/0191336 公开了作为烟碱乙酰胆碱受体调节剂具有生物活性的化合物。

[0008] 本发明的化合物是雌激素受体的配体, 因而可用于治疗或预防各种与雌激素机能有关的病症。

发明内容

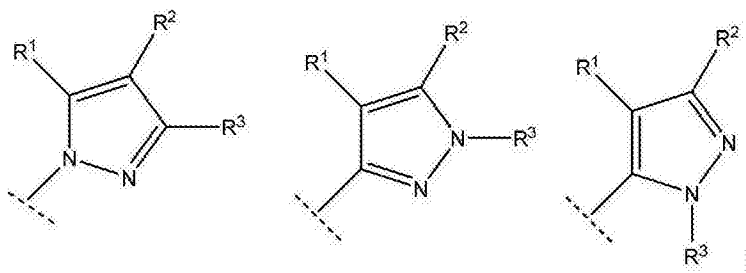
[0009] 本发明提供式 (I) 的化合物或其可药用酯、酰胺、溶剂合物或盐, 包括该酯或酰胺的盐, 和该酯、酰胺或盐的溶剂合物,

[0010]



[0011] 其中 G 代表下面基团之一:

[0012]



[0013] R^1 选自氢、氰基、硝基、 OR^A 、 $N(R^B)_2$ 、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、一卤代 C_{1-6} 烷基、二卤代 C_{1-6} 烷基、三卤代 C_{1-6} 烷基、一卤代 C_{2-6} 烯基、二卤代 C_{2-6} 烯基、三卤代 C_{2-6} 烯基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、和5-10元杂环基,其中所述苯甲基或杂环基未取代或所述苯基、苯甲基或杂环基被1至3个取代基取代,取代基各自独立地选自 OR^A 、 $N(R^B)_2$ 、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、一卤代 C_{1-6} 烷基、二卤代 C_{1-6} 烷基和三卤代 C_{1-6} 烷基;

[0014] R^2 选自氰基、 $-CH=N-OH$ 、 $-C(NH_2)=N-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基 $-NH_2$ 和 C_{1-6} 烷基 $-OH$;

[0015] R^3 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基;一卤代 C_{1-6} 烷基、二卤代 C_{1-6} 烷基、三卤代 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基和5-10元杂环基,其中所述苯甲基或杂环基未取代或所述苯基、苯甲基或杂环基被1至3个取代基取代,取代基各自独立地选自 OR^A 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、一卤代 C_{1-6} 烷基、二卤代 C_{1-6} 烷基和三卤代 C_{1-6} 烷基;

[0016] 并且其中 R^1 和 R^3 中只有一个可同时为取代或未取代的苯基。

[0017] R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、 OR^A 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、一卤代 C_{1-6} 烷基、二卤代 C_{1-6} 烷基、和三卤代 C_{1-6} 烷基;

[0018] R^A 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基和5-10元杂环基,其各自任选地被1至3个卤原子取代;并且

[0019] R^B 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基和5-10元杂环基,其各自任选地被1至3个卤原子取代。

[0020] 出人意料地发现,本发明的化合物是雌激素受体的配体。因此,所述化合物可用于治疗或预防与雌激素受体活性有关的病症。

具体实施方式

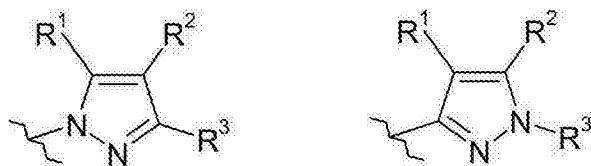
[0021] 本发明的化合物可以含有手性(不对称)中心或分子作为整体可以是手性的。各立体异构体(对映异构体和非对映异构体)及其混合物均在本发明的范围内。

[0022] 本发明的某些化合物包含可以以(E)或(Z)构异构体的形式而存在的脞基团。各(E)和(Z)构异构体及其混合物均在本发明的范围内。整个说明书中,脞结构用波浪线键示出,这表明存在单一异构体但是立体化学未知,或存在两种异构体的混合物。

[0023] 本发明提供了作为雌激素受体配体的吡唑化合物。本文所用的术语“雌激素受体配体”意在涵盖结合至雌激素受体的任何部分。配体可作为激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂作用。配体可为 $ER\beta$ 选择性或显示出 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 混合活性。例如,配体可作为 $ER\beta$ 激动剂或部分激动剂同时作为 $ER\alpha$ 拮抗剂和部分拮抗剂作用。本发明的化合物优选为显示出 $ER\beta$ 选择性激动的雌激素受体配体。

[0024] G优选为选自以下的吡唑基:

[0025]



和

[0026] 当 R^1 代表杂环基基团时, 该基团可以是饱和或不饱和的, 并且可以包括一个或多个 O、N 和 / 或 S 原子。在一个优选的实施方案中, 其为 6 元环或特别是 5 元环, 且优选为不饱和的, 特别是芳香族的。合适的杂环基基团包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡啶基、吗啉基、和哌啶基, 优选的杂环基基团为呋喃基、吡咯基、异噁唑基、咪唑基和吡唑基。杂环基基团的优选取代基包括 1 至 3 个、例如 1 或 2 个取代基, 取代基各自选自 OR^A 、卤素、氰基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、一卤代 C_{1-4} 烷基、二卤代 C_{1-4} 烷基和三卤代 C_{1-4} 烷基。尤其优选的取代基选自卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基 (尤其是甲基或乙基)、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、和 OR^A , 其中 R^A 优选代表氢原子或 C_{1-4} 烷基。更特别优选的取代基选自卤素、氰基和 C_{1-4} 烷基 (尤其是甲基或乙基)。

[0027] 苯基 R^1 的优选取代基包括上述对于杂环基 R^1 提及的取代基。

[0028] 除非另有说明, R^A 优选各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、苯基和苯甲基。优选地, R^A 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基, 尤其是甲基。

[0029] 除非另有说明, R^B 优选各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基, 尤其是甲基。

[0030] 优选地, R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $N(R^B)_2$ 、苯基、苯甲基或 5-10 元杂环基, 其中所述苯甲基或杂环基未取代或所述苯基、苯甲基或杂环基如上取代。更优选地, R^1 代表 $N(R^B)_2$ 、苯基或 5-10 元杂环基, 其中所述杂环基未取代或所述苯基或杂环基被 1 至 3 个取代基取代, 取代基各自独立地选自卤素和 C_{1-6} 烷基; 并且 R^B 代表 C_{1-6} 烷基。最优选地, R^1 代表 $N(R^B)_2$ 、苯基或 5-6 元杂环基, 其中所述杂环基未取代或所述苯基或杂环基被 1 至 3 个取代基取代, 取代基各自独立地选自卤素和 C_{1-6} 烷基; 并且 R^B 代表 C_{1-6} 烷基。在另一个优选的实施方案中, R^1 代表 $N(R^B)_2$ 、苯基或 5 元杂环基, 其中所述杂环基未取代或所述苯基或杂环基被 1 或 2 个取代基取代, 取代基各自独立地选自卤素和 C_{1-3} 烷基; 并且 R^B 代表 C_{1-3} 烷基。

[0031] 当 R^1 代表 $N(R^B)_2$ 基团时, R^B 优选各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 烷基、苯基、苯甲基、和 5-10 元杂环基, 其各自任选地被 1 至 3 个卤原子取代, 优选的 R^B 取代基为 C_{1-6} 烷基、特别是 C_{1-3} 烷基。

[0032] 在一个优选的实施方案中, R^1 选自 C_{2-6} 烯基、 $N(R^B)_2$ 、苯基和 5-10 元杂环基, 其中所述苯基或杂环基未取代或所述苯基或杂环基被 1 至 3 个取代基取代, 取代基各自独立地选自卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基特别是 C_{1-3} 烷基, 和三卤代 C_{1-6} 烷基特别是三卤代 C_{1-3} 烷基; 并且 R^B 各自代表 C_{1-6} 烷基, 特别是 C_{1-3} 烷基;

[0033] 优选地 R^2 代表 $-CH=N-OH$ 、 $-C(NH_2)=N-OH$ 或 $-C(O)NH_2$ 、特别是 $-CH=N-OH$ 或 $-C(NH_2)=N-OH$ 。

[0034] 在一个实施方案中, R^3 代表氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基, 或 5-10 元杂环基, 其中所述杂环基未取代或所述苯基或杂环基如上取代。优选的杂环如上所述。更优选地,

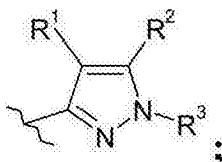
R^3 代表氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、或 5-10 元杂环基，其中所述杂环基未取代或所述苯基或杂环基被 1 至 3 个取代基取代，取代基各自独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基和三卤代 C_{1-6} 烷基。在另一个优选的实施方案中， R^3 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基和 C_{3-8} 环烷基。

[0035] 更优选地， R^3 代表氢、卤素或 C_{1-3} 烷基，特别是氢、氟、甲基或乙基。

[0036] 优选地， R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、 OR^A 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基例如甲基、卤代 C_{1-4} 烷基例如氯代或氟代甲基、二卤代 C_{1-4} 烷基例如二氯或二氟甲基，和三卤代 C_{1-4} 烷基例如三氯或三氟甲基。更优选地， R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、OH、卤素、氰基、甲基或三氟甲基，或 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地代表氢、卤素、氰基、硝基、或 C_{1-6} 、优选地 C_{1-3} ，烷基。最优选地， R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地代表氢、甲基和 / 或卤素、尤其是氟。例如， R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自可以代表氢；或 R^4 可以代表氢、甲基或卤素，特别是氟，并且 R^5 、 R^6 和 R^7 各自可以代表氢。

[0037] 在本发明的一个实施方案中，G 代表

[0038]



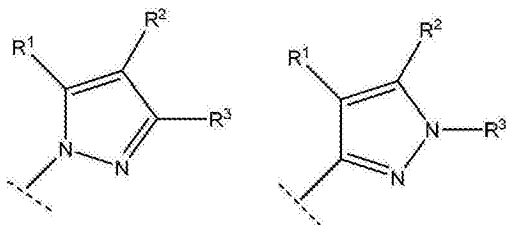
[0039] R^1 代表被两个 C_{1-3} 烷基取代的 5 元杂环基； R^2 代表 $-C(NH_2) = N-OH$ ； R^3 代表 C_{1-3} 烷基； R^4 代表氟；且 R^5 、 R^6 和 R^7 代表氢。

[0040] 在一个优选的实施方案中， R^1 选自 C_{2-6} 烯基、 $N(R^B)_2$ 、苯基和 5-10 元杂环，其中所述苯基或杂环基未取代或所述苯基或杂环基被 1 至 3 个取代基取代，取代基各自独立地选自卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基（特别是 C_{1-3} 烷基）和三卤代 C_{1-6} 烷基（尤其是三卤代 C_{1-3} 烷基）；并且 R^B 各自代表 C_{1-6} 烷基（尤其是 C_{1-3} 烷基）； R^3 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、和 C_{3-8} 环烷基；并且 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地代表氢、卤素、氰基、硝基、或 C_{1-6} 烷基（特别是 C_{1-3} 烷基）。

[0041] 在该实施方案中，优选地， R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、卤素和甲基，例如氢和卤素。例如， R^4 可代表氢、甲基或卤素，尤其是卤素，并且 R^5 、 R^6 和 R^7 可以代表氢。优选地 R^4 代表氢、甲基或氟，并且 R^5 、 R^6 和 R^7 各自代表氢。

[0042] 在上述实施方案中，优选地 G 代表

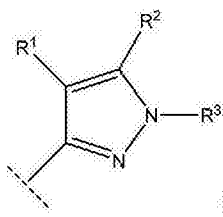
[0043]



或

，特别是

[0044]



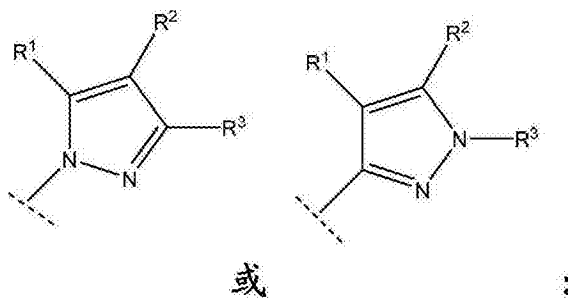
[0045] 并且优选地 R^2 选自 $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, 特别是 $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 和 $\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$; 且优选地 R^3 是 C_{1-3} 烷基, 特别是甲基或乙基, 最特别是甲基。

[0046] 在该实施方案中, 优选地 R^1 选自苯基和 5 或 6 元杂环基, 其中所述苯基或杂环基被 1 至 3 个取代基取代, 取代基各自独立地选自卤素和 C_{1-3} 烷基。最优选地 R^1 代表 5 或 6 元杂环基, 特别是 5 元杂环基, 所述杂环基优选被两个 C_{1-3} 烷基 (例如甲基) 取代。特别优选的是 R^1 代表 5 元杂环基、且所述杂环基被两个甲基取代的组分。

[0047] 5 元杂环基优选为芳香族的, 并且合适地选自异噁唑基、异噻唑基、吡咯基、呋喃基、吡唑基和噻吩基, 特别是异噁唑基, 特别是二甲基异噁唑基。

[0048] 因此, 在一个具体的实施方案中, G 代表

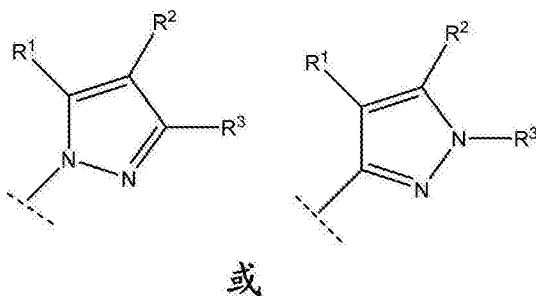
[0049]



[0050] R^1 选自 C_{2-6} 烯基、 $\text{N}(\text{R}^B)_2$ 、苯基和 5-6 元杂环基, 其中所述苯基或杂环基被 1 至 3 个取代基取代, 取代基各自独立地选自卤素、氰基、和 C_{1-3} 烷基; 并且 R^B 各自代表 C_{1-3} 烷基; R^2 选自氰基、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 和 C_{1-6} 烷基 $-\text{OH}$; R^3 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基; 并且 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地代表氢或卤素。

[0051] 在另一个具体的实施方案中, G 代表

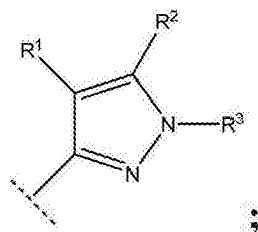
[0052]



[0053] R^1 代表 3,5-二甲基异噁唑-4-基、3,5-二甲基异噻唑-4-基、1,3-二甲基吡咯-2-基或 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$; R^2 代表 $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$; R^3 代表甲基或乙基; R^4 代表氢、氟或甲基; 并且 R^5 、 R^6 和 R^7 各自代表氢。

[0054] 特别优选的化合物其中 G 代表

[0055]



[0056] R^1 代表5元杂环基,特别是异噁唑基,所述杂环基被两个甲基取代; R^2 选自 $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、特别是 $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$; R^3 独立地选自氢和 C_{1-3} 烷基,特别是甲基; R^4 代表卤素,特别是氟;并且 R^5 、 R^6 和 R^7 各自代表氢。

[0057] 式(I)的化合物包括,但不限于,本文实施例中所具体命名的化合物,和其可药用酯、酰胺、溶剂合物及盐,包括该酯和酰胺的盐,该酯、酰胺和盐的溶剂合物。

[0058] 式(I)的其他化合物包括,但不限于,下列化合物:

[0059] 5-(2,4-二甲基咪唑-3-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)- N' -羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒;

[0060] 5-(2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)- N' -羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒;

[0061] 4-(2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)- N' -羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒;

[0062] 4-(2,4-二甲基咪唑-3-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)- N' -羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒;

[0063] 4-(5-氟-2,4-二甲基咪唑-3-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)- N' -羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒;

[0064] 4-(5-氯-2,4-二甲基咪唑-3-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)- N' -羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒;

[0065] 5-(2,4-二甲基咪唑-3-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)- N' -羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒;

[0066] 4-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)- N' -羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒;

[0067] 4-(1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)- N' -羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒;

[0068] 5-(5-氟-2,4-二甲基咪唑-3-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)- N' -羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒;

[0069] 5-(5-氯-2,4-二甲基咪唑-3-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)- N' -羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒;

[0070] 5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)- N' -羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒;

[0071] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)- N' -羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒;

[0072] 4-(2,4-二甲基咪唑-3-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒;

[0073] 4-(5-氟-2,4-二甲基咪唑-3-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

[0074] 4-(5-氯-2,4-二甲基咪唑-3-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

[0075] 5-(2,4-二甲基咪唑-3-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

[0076] 4-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

[0077] 4-(2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

[0078] 5-(5-氟-2,4-二甲基咪唑-3-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

[0079] 5-(5-氯-2,4-二甲基咪唑-3-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

[0080] 4-(1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

[0081] 5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

[0082] 5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

[0083] 5-(2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

[0084] 或者其可药用酯、酰胺、溶剂合物或盐，包括该酯或酰胺的盐和该酯、酰胺或盐的溶剂合物。

[0085] 在上述所列的和实施例中的化合物中，化合物名称根据由 ACD Labs 8.0/ 命名程序，版本 8.05 的 IUPAC 和 / 或根据 ISIS DRAW Autonom 2000 和 / 或 ChemBioDraw Ultra 版本 11.0 产生。

[0086] 根据式 I 化合物中存在的取代基，化合物可形成酯、酰胺、氨基甲酸酯和 / 或盐。适用于药物的式 (I) 化合物的盐和溶剂合物为其中抗衡离子或缔合溶剂为可药用的那些。然而，具有非可药用的抗衡离子或缔合溶剂的盐和溶剂合物也在本发明的范围内，例如，用作制备式 (I) 化合物及其可药用盐、溶剂合物和生理功能性衍生物的中间体。术语“生理功能性衍生物”是指具有与式 (I) 的游离化合物相同的生理功能的式 (I) 化合物的化学衍生物，例如，通过在体内转化而成。酯、酰胺和氨基甲酸酯是生理功能性衍生物的实例。

[0087] 本发明的合适的盐包括与有机或无机酸形成的盐。特别是，依据本发明与酸形成的合适的盐包括与无机酸、强有机羧酸或与有机磺酸形成的那些、所述强有机羧酸例如未取代或取代（例如被卤素取代）的 1 至 4 个碳原子的链烷羧酸，例如饱和或不饱和二元羧酸，例如羟基羧酸，例如氨基酸，所述有机磺酸例如未取代或取代（例如被卤素取代）的 (C₁-C₄)-烷基-或芳基-磺酸。可药用的酸加成盐包括由氢氯酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、柠檬酸、酒石酸、乙酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙醛酸、三氟乙酸、琥珀酸、高氯酸、富马酸、马来

酸、乙二醇酸、乳酸、水杨酸、草酰乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸、羟乙磺酸、抗坏血酸、苹果酸、邻苯二甲酸、天冬氨酸、和谷氨酸、赖氨酸和精氨酸形成的那些。其他酸例如草酸,虽然本身不是可药用的,但是在获得本发明化合物及其可药用的酸加成盐中可以用作中间体。

[0088] 式(I)的化合物可具有转化为酯、酰胺或氨基甲酸酯的合适的基团。在式I化合物中由-OH或-NHR^B基团形成的典型的酯和酰胺和氨基甲酸酯基团包括-OC(O)R^B、-NR^BC(O)R^B、-NR^BCO₂R^B-OSO₂R^B和-NR^BSO₂R^B,其中R^B具有上述给定含义之一。

[0089] 有机化学领域的技术人员会理解,许多有机化合物可以与溶剂形成复合物,它们在溶剂中反应或从中沉淀或结晶。这些复合物称作“溶剂合物”。例如,与水形成的复合物称作“水合物”。

[0090] 一经给予受体,能够转化为上述式(I)化合物或其活性代谢物或残留物的化合物,称作“前药”。例如,前药可以在体内转化为其具有药效的活性形式,例如通过在血液中水解。可药用前药的描述见T.Higuchiand V.Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol.14 of the A.C.S. Symposium Series(1976);“Design of Prodrugs”ed. H. Bundgaard, Elsevier,1985; 和 Edward B.Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,其以引证的方式纳入本文。

[0091] 下面定义适用于整个说明书中所使用的术语,除非在具体情况中另有限定。

[0092] 本文所使用的术语“烷基”是指直链和支链饱和的烃基团。烷基的实例包括;甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、戊基和己基。在非支链烷基中,优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基。在支链烷基中,可提及叔丁基、异丁基、1-乙基丙基和1-乙基丁基。

[0093] 本文所使用的术语“烷氧基”是指O-烷基基团,其中“烷基”如上所述使用。烷氧基的实例包括甲氧基和乙氧基。其他的实例包括丙氧基和丁氧基。

[0094] 本文所使用的术语“烯基”是指带有至少一个碳碳双键的直链和支链不饱和烃基团。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基。优选的烯基包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基和丁-2-烯基。

[0095] 本文所使用的术语“炔基”是指带有至少一个碳碳三键的直链和支链不饱和烃基团。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。优选的炔基包括乙炔基、1-丙炔基和2-丙炔基。

[0096] 本文所使用的术语“环烷基”是指环状体系形式的饱和基团。环烷基可以是单环或双环。双环基团可以是,例如,稠合的或桥接的。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁基和环戊基。单环环烷基的其他的实例包括环己基、环庚基和环辛基。双环环烷基的实例包括双环[2.2.1]庚-2-基。优选地,环烷基为单环。

[0097] 本文所使用的术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。氟、氯和溴为特别优选的。

[0098] 本文所使用的术语“卤代烷基”是指带有卤素取代基的烷基,术语“烷基”和“卤素”应理解为具有如上所述含义。相似地,术语“二卤代烷基”是指带有两个卤素取代基的烷基,术语“三卤代烷基”是指带有三个卤素取代基的烷基。卤代烷基的实例包括氟甲基、氯甲基、溴甲基、氟乙基、氟丙基和氟丁基;二卤代烷基的实例包括二氟甲基和二氟乙基;三卤代烷

基的实例包括三氟甲基和三氟乙基。

[0099] 本文所使用的术语“杂环基”是指碳原子的芳香族或非芳香族环状基团，其中 1 至 3 个碳原子被一个或多个独立地选自氮、氧或硫的杂原子取代。杂环基可以是，例如，单环或双环。在双环杂环基基团中，每个环中可以有一个或多个杂原子，或只在一个环中有一个或多个杂原子。杂原子优选为 O 或 N。含有合适的氮原子的杂环基基团包括相应的 N-氧化物。

[0100] 单环非芳香族杂环基基团（也称为单环杂环烷基环）的实例包括氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基和氮杂环庚烷基（azepanyl）。

[0101] 其中一个环为非芳香族的二环杂环基基团的实例包括二氢苯并呋喃基、2,3-二氢化茚基、二氢吲哚基、异二氢氮杂茚基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基和苯并氮杂环庚烷基。

[0102] 单环芳香族杂环基基团（也称作单环杂芳基基团）的实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、三唑基、三嗪基、哒嗪基、异噻唑基、异噁唑基、吡嗪基、吡唑基和嘧啶基，优选的单环芳香族杂环基基团为呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、三唑基、三嗪基、哒嗪基、异噻唑基、异噁唑基、吡嗪基、吡唑基和嘧啶基。

[0103] 二环芳香族杂环基基团（也称作二环杂芳基基团）的实例包括喹啉基、喹唑啉基、吡啶并吡嗪基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、1,5-二氮杂萘基、喹啉基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻唑基、噁唑基 [4,5-b] 吡啶基、吡啶并嘧啶基、异喹啉基和苯并噁唑（benzodioxazole）。

[0104] 优选的杂环基基团的实例包括哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡啶基、嘧啶基和吲哚基。优选的杂环基基团也包括噻吩基、噻唑基、呋喃基、吡唑基、吡咯基、异噁唑基和咪唑基。

[0105] 本文所使用的术语“环烷基烷基”是指通过烷基连接的环烷基-烷基基团，“环烷基”和“烷基”应理解为具有如上所述含义。

[0106] 如上所述，本发明的化合物具有作为雌激素受体配体的活性。本发明的化合物具有作为雌激素受体调节剂的活性，并且可以作为雌激素受体的激动剂、部分激动剂、拮抗剂、或部分拮抗剂。本发明特别优选的化合物具有作为 ER β 的激动剂或部分激动剂的活性。该类型的优选的化合物为雌激素受体- β (ER β) 的选择性激动剂。

[0107] 因此，本发明的化合物可以用于治疗与雌激素受体活性有关的疾病或障碍。特别是，作为雌激素受体的激动剂或部分激动剂的本发明化合物可以用于治疗表明为雌激素受体的选择性激动剂或部分激动剂适用的疾病或障碍。作为雌激素受体的拮抗剂或部分拮抗剂的本发明化合物可以用于治疗表明为雌激素受体的选择性拮抗剂或部分拮抗剂适用的疾病或障碍。

[0108] 表明为激动剂或部分激动剂适用的临床病症包括，但不限于，骨质流失、骨折、骨质疏松症、软骨变性、子宫内膜异位、子宫纤维瘤疾病、热潮红、LDL 胆固醇水平升高、心血管疾病、认知功能障碍、大脑变性病症、再狭窄、男子乳腺发育、血管平滑肌细胞增殖、肥胖、失禁、焦虑、抑郁、自身免疫性疾病、炎症、IBD、IBS、性功能障碍、高血压、视网膜变性、和肺癌、结肠癌、乳腺癌、宫颈癌、和前列腺癌、淋巴瘤、和 / 或与雌激素机能有关的疾病。

[0109] 发现本发明的化合物特别应用于治疗和预防下列疾病：骨质疏松症、软骨变性、子宫内膜异位、子宫纤维瘤疾病、热潮红、LDL 胆固醇水平升高、心血管疾病、认知功能障碍、年龄相关性轻度认知障碍、大脑变性病症、再狭窄、男子乳腺发育、血管平滑肌细胞增殖、肥胖、失禁、焦虑、抑郁、围绝经期抑郁、产后抑郁、经前综合症、躁狂抑郁、痴呆、强迫行为、注意力缺陷病症、注意力缺陷多动障碍、睡眠障碍、易激惹、易冲动、愤怒管理、听觉障碍、多发性硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化、脊髓损伤、卒中、自身免疫性疾病、炎症、IBD、IBS、性功能障碍、高血压、视网膜变性、肺癌、结肠癌、乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌、称为胆管癌的胆管癌症形式。还发现本发明的化合物特别适用于治疗或预防下列疾病：良性前列腺增生、下尿路综合症、膀胱过度活动症、间质性膀胱炎、膀胱疼痛综合症、阴道萎缩、伤口愈合、慢性痛、败血症、炎性和神经性疼痛、卵巢癌、黑色素瘤、和淋巴瘤（B- 细胞淋巴瘤、T- 细胞淋巴瘤）。

[0110] 在与已知可诱导血管舒缩症状的药物结合的情况下，发现本发明的化合物有以下应用：与 SERM 例如他莫昔芬（tamoxifen）结合时，用于治疗乳腺癌，以及与雷洛昔芬（raloxifene）结合时，用于治疗和 / 或预防骨质疏松症，以减轻 SERM 诱导的血管舒缩症状；与芳香酶抑制剂结合时，用于治疗乳腺癌或子宫内膜异位，以减轻芳香酶抑制剂诱导的血管舒缩症状，以及用于经历雄激素阻断疗法（androgen deprivation therapy）的男性前列腺癌患者。

[0111] 在本发明的一个实施方案中，发现本发明化合物特别应用于治疗或预防抑郁、围绝经期抑郁、产后抑郁、经前综合症和躁狂抑郁。

[0112] 对男性热潮红（或潮热）治疗或预防优选用于前列腺癌治疗中雄激素阻断的患者。

[0113] 词语“抑郁”包括，但不限于，重度抑郁症、心境恶劣障碍、双相型障碍、循环性精神障碍、一般医疗情况引起的心境障碍、物质诱导的心境障碍、季节性情感障碍（SAD）、产后抑郁和经前烦躁症。

[0114] 本发明还提供一种治疗或预防由雌激素受体介导的哺乳动物病症的方法，其包括给予哺乳动物治疗有效量的本发明化合物。可由本发明方法治疗的雌激素受体调节的临床病症优选为上述的病症。

[0115] 本发明还提供了本发明化合物的用途，用于制备用于治疗或预防由雌激素受体调节的病症的药物。可以用本发明方法治疗的雌激素受体调节的临床病症优选为上述的病症。

[0116] 当然，需要达到治疗效果的活性成分的量，根据具体化合物、给药途径、治疗的受试者，包括受试者的类型、物种、年龄、体重、性别、和身体条件及受试者的肾脏和肝脏功能，和待治疗的具体的病症或疾病及其严重性而改变。普通技术的医生、兽医或临床医师可容易地确定并开出预防、抵抗或阻止病症发展所需的药物有效量。

[0117] 当用于所给出的效果时，对于成人而言，本发明的口服剂量在约 0.01mg 每千克体重每天（mg/kg/ 天）至约 100mg/kg/ 天之间变化，优选 0.01mg 每千克体重每天（mg/kg/ 天）至 10mg/kg/ 天，并且最优选 0.1 至 5.0mg/kg/ 天。对于口服给药，组合物优选以片剂形式提供或以离散单元提供的其他形式提供给待治疗的患者，所述离散单元包含 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100 和 500mg 的活性组分以用于剂量的症状

调整。药剂通常包括约 0.01mg 至约 500mg 的活性成分,优选地约 1mg 至约 100mg 的活性成分。静脉内的方式,最优选的剂量在恒速输注期间为约 0.1 至约 10mg/kg/min。有利地,本发明的化合物可以每日单次剂量给予,或总日剂量可每日分两次、三次或四次分剂量给予。此外,本发明优选的化合物可以以鼻内形式,通过局部使用合适的鼻内载体给予,或通过经皮途径,使用本领域普通技术人员熟知的经皮皮肤贴布给予。当然,对于以经皮递送体系的形式给药,剂量给予在整个给药方案中是连续的而不是间歇的。

[0118] 虽然活性组分可单独给予,单优选活性组分以药物制剂或组合物的形式存在。因此,本发明提供一种药物制剂,其含有本发明化合物和可药用稀释剂、赋形剂或载体(此处统称为“载体”材料)。本发明的药物组合物可以采用下述的药物制剂形式。

[0119] 本发明的药物制剂包括适于口服给药、肠胃外给药(包括皮下、皮内、肌肉、静脉内[推注或输注],和关节内)、吸入给药(包括可通过各种类型的计量加压气雾剂产生的细颗粒粉尘或雾)、喷雾器或吹入器给药、直肠给药、腹膜内给药和局部给药(包括皮肤、口腔、舌下和眼内)的那些,但最合适的途径可取决于例如接受者的病症和疾病。

[0120] 制剂可以方便地以单位剂量形式存在,并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。所有方法均包括使活性成分与构成一种或多种附加组分的载体结合的步骤。一般而言,制剂通过使活性成分与液体载体或细分散的固体载体或两者均匀紧密地结合,然后,如果必要,使产品成型为所需制剂而制备。

[0121] 适于口服给药的本发明制剂可以如下形式存在:离散单元,例如胶囊剂、扁囊剂、丸剂或片剂,其各自含有预定量的活性成分;粉剂或颗粒剂;在含水液体或无水液体中的溶液剂或悬浮剂,例如酏剂、酞剂、悬浮剂或糖浆剂;或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。活性组分还可以大丸剂、药糖剂或糊剂的形式存在。

[0122] 片剂可以通过压缩或模印法,任选地使用一种或多种配合剂制备。压缩片剂可以通过在合适的机器中压缩自由流动形式的活性成分例如粉剂或颗粒剂,任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、加滑剂、表面活性剂或分散剂混合而制备。模印片剂可通过在合适的机器中模印经惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物而制备。片剂可以任选地进行涂布和刻痕并且可以进行配制以缓慢释放或控制释放其中的活性成分。本发明化合物可以,例如,以适于速释或缓释的形式给予。速释或缓释可以通过使用合适的含有本发明化合物的药物组合物来实现,或者,特别是在缓释情况下,通过使用诸如皮下植入物或渗透泵等装置实现。本发明化合物也可通过脂质体给药。

[0123] 口服给药的示例性组合物包括悬浮剂,其可含有,例如,用于给予团块(bulk)的微晶纤维素、作为悬浮剂的藻酸或海藻酸钠、作为粘度增强剂的甲基纤维素,和甜味剂或增香剂例,如本领域已知的那些;和速释片剂,其可含有,例如,微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁、硫酸钙、山梨糖醇、葡萄糖和/或乳糖和/或其他赋形剂、粘合剂、增充剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂,例如本领域已知的那些。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成的树胶例如阿拉伯树胶、黄耆树胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原酸胶等。式(I)化合物也可以通过舌下给药和/或含服给药通过口腔递送。模印片剂、压缩片剂或冷冻干燥片剂为可以使用的示例形式。示例性组合物包括用本发明化合物和快速溶解稀释剂例如甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精配制成的组合物。这种制剂还可含有高分子

量赋形剂,例如纤维素(微晶纤维素)或聚乙二醇(PEG)。这种制剂还可包括赋形剂以辅助粘膜粘附,例如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(SCMC)、马来酸酐共聚物(例如Gantrez),和控释剂,例如聚丙烯酸共聚物(例如Carbopol 934)。润滑剂、助流剂、香料、着色剂和稳定剂也可加入以便于制造和使用。在这些剂量形式中所使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。对于以液体形式口服给药,口服药物组分可以与任何口服无毒的可药用惰性载体例如乙醇、丙三醇、水等结合。

[0124] 本发明的化合物还可以脂质体递送体系的形式给药,例如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可以由多种磷脂、1,2-二棕榈酰磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺(脑磷脂)、或磷脂酰胆碱(卵磷脂)形成。

[0125] 肠胃外给药的制剂包括含水和无水无菌注射溶液,其可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、和使制剂与预定接收者血液等渗的溶质;和含水和无水无菌悬浮剂,其可包含悬浮剂和增稠剂。制剂可存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封安瓿和小瓶,并且可以在冷冻干燥(冻干)的条件下储存,在使用之前仅需要即时添加无菌液体载体,例如盐水或注射用水。临时配制的注射溶液和悬浮液可以由之前所述种类的无菌粉剂、颗粒剂和片剂而制备。肠胃外给药的示例性组合物包括可注射溶液或悬浮液,其可含有,例如,合适的无毒的、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂,例如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液、氯化钠等渗溶液,或其他合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂,包括合成的甘油单酯或甘油二酯,和脂肪酸,包括油酸,或Cremaphor。

[0126] 鼻内给药、气溶胶给药或吸入给药的示例性组合物包括盐水溶液,其可包含,例如苯甲醇或其他合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂,和/或其他增溶剂或分散剂,如本领域已知的那些。

[0127] 直肠给药的制剂可作为与常用载体的栓剂存在,所述载体例如可可油、合成甘油酯或聚乙二醇。这种载体在常温下通常为固体,但是在直肠腔中液化和/或溶解以释放药物。

[0128] 口中局部给药,例如通过含服给药或舌下给药的制剂包括锭剂,其含有在调味基础(例如蔗糖和阿拉伯树胶或黄耆胶)中的活性成分;软锭剂,其包括在诸如明胶和丙三醇或蔗糖和阿拉伯树胶等基础中的活性成分。局部给药的示例性组合物包括局部载体,例如Plastibase(经聚乙烯胶凝的矿物油)。

[0129] 优选的单位剂量制剂为含有如上文中所述的有效剂量的活性成分或其合适片段的那些。

[0130] 应理解,除上述特别提及的成分以外,本发明制剂可包括本领域常规的涉及所述制剂的类型的其他试剂,例如适于口服给药的制剂可以包括调味剂。

[0131] 虽然本发明化合物可以在药物中用作仅有的活性组分,但所述化合物也可以与一种或多种其他活性剂结合使用。所述其他活性剂可以是本发明的其他化合物,或它们可为不同的治疗剂,例如抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药、用于预防或治疗骨质疏松症的制剂、用于预防或治疗癌症的制剂或其他药物活性材料。例如,本发明的化合物可以与有效量的其他试剂结合而有效地给药,所述其他试剂例如抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药、有机二膦酸盐或组织蛋白酶K抑制剂。在一个优选的实施方案中,本发明的化合物可以与有效量

的抗抑郁药结合而有效地给药。抗抑郁药的非限制性实例包括去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (NRI)、选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药 (TCA)、多巴胺再摄取抑制剂 (DRI)、阿片样物质、选择性 5- 羟色胺 (seretonic) 再摄取促进剂、四环类抗抑郁药、单胺氧化酶可逆性抑制剂、褪黑激素激动剂、5- 羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI)、促皮质激素释放因子拮抗剂、 α - 肾上腺素受体拮抗剂、5HT1 α 受体激动剂和拮抗剂、锂和非典型抗精神病药。SSRI 类抗抑郁药的实例包括氟西汀 (Fluoxetine) 和舍曲林 (Sertraline) ;SNRI 类抗抑郁药的实例包括文拉法辛 (Venlafaxine)、西酞普兰 (Citalopram)、帕罗西汀 (Paroxetine)、依地普伦 (Escitalopram)、氟伏沙明 (Fluvoxamine) ;SNRI 类抗抑郁药的实例包括度洛西汀 (Duloxetine) ;DRI 和 NRI 类抗抑郁药的实例包括安非他酮 (Bupropion) ;TCA 类抗抑郁药的实例包括阿米替林 (Amitriptyline) 和度硫平 (Dothiepin, Dosulepin)。非典型抗精神病药的实例包括 :氯氮平 (Clozapin)、奥氮平 (Olanzapine)、利培酮 (Risperidone)、喹硫平 (Quetiapine)、齐拉西酮 (Ziprasidone) 和多巴胺 (Dopamine) 部分激动剂。抗焦虑药的非限制性实例包括苯并二氮卓类 (benzodiazapine) 和非苯并二氮卓类。苯并二氮卓类的实例包括劳拉西泮 (lorazepam)、阿普唑仑 (alprazolam) 和安定 (diazepam)。非苯并二氮卓类的实例包括丁螺环酮 (Buspirone, **Buspar**[®])、巴比妥酸盐 (barbiturates) 和安宁 (meprobamate)。这些其他抗抑郁药的一种或多种可以结合使用。

[0132] 抗癌剂的实例包括他莫昔芬或芳香酶抑制剂,用于治疗乳腺癌。

[0133] 如果热潮红由特定治疗诱发,则本发明的化合物可以与该治疗的试剂以结合疗法使用。该结合疗法的非限制性实例包括 :本发明的化合物与他莫昔芬结合治疗乳腺癌,本发明的化合物与芳香酶抑制剂结合治疗乳腺癌或本发明的化合物与雷洛昔芬 (raloxifene) 结合治疗骨质疏松症。

[0134] 上述有机二膦酸盐的非限制性实例包括阿仑膦酸盐 (adendronate)、氯膦酸盐 (clodronate)、依替膦酸盐 (etidronate)、依班膦酸盐 (ibandronate)、伊卡膦酸盐 (incadronate)、米诺膦酸盐 (minodronate)、奈立膦酸盐 (neridronate)、利赛膦酸盐 (risedronate)、piridronate、帕米膦酸盐 (pamidronate)、替鲁膦酸盐 (tiludronate)、唑来膦酸盐 (zoledronate)、其可药用盐及酯、和其混合物。优选的有机二膦酸盐包括阿仑膦酸盐和其可药用盐及其混合物。最优选的是阿仑膦酸一钠三水合物。

[0135] 二膦酸盐的精确剂量随剂量方案、所选择的特定二膦酸盐的口服效力、哺乳动物或人的年龄、大小、性别和条件、待治疗病症的性质和严重性、和其他相关的医学和身体因素而变化。因此,精确的药物有效量不可预先规定并可以容易由看护者或临床医师决定。合适的量可以从动物模型和人临床研究的常规试验确定。一般而言,选择二膦酸盐的合适的量以获得骨吸收抑制效应,即给予骨吸收抑制量的二膦酸盐。对于人,二膦酸盐的有效口服剂量通常在约 1.5 至约 6000 $\mu\text{g/kg}$ 体重并且优选地在约 10 至约 2000 $\mu\text{g/kg}$ 体重。

[0136] 对于含有阿仑膦酸盐,其可药用盐,或其可药用衍生物的人体口服组合物,单位剂量通常包括约 8.75mg 至约 140mg 阿仑膦酸盐化合物,基于阿仑膦酸活性重量计,即,基于相应的酸计。

[0137] 本发明的化合物可以与用于治疗雌激素调节病症的其他制剂结合使用。该组合的单个组分可以在治疗过程期间在不同的时间分开给药或以分开的或单一的结合形式同时

给药。因此,本发明应理解为包括所有这些同时或交替治疗的方案并且术语“给药”应相应地解释。应理解,本发明化合物与用于治疗雌激素调节病症的其他制剂的结合物的范围原则上包括与用于治疗与雌激素机能有关的症状的任何药物组合物的任何结合物。

[0138] 上述其他治疗剂,当与本发明的化合物组合使用时,可以例如以 Physicians' Desk Reference (PDR) 所示的量使用或以本领域普通技术人员确定的量使用。

[0139] 当本发明化合物同时或相继地与一种或多种其他治疗剂结合使用时,下面结合物比例和剂量范围为优选的:

[0140] 当与抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药、或有机二膦酸盐或组织蛋白酶 K 抑制剂结合使用时,式 (I) 化合物与添加剂使用的重量比可在约 10 : 1 至约 1 : 10 范围内。

[0141] 上述本发明的化合物还可任选地以标记的形式 (labelled form) 作为诊断剂用于诊断与雌激素受体功能障碍相关的病症。例如,该化合物可以被放射性标记。

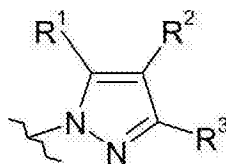
[0142] 如上所述的本发明的化合物还可任选地以标记的形式在发现雌激素受体的其他激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂的方法中用作对照化合物。因此,本发明提供一种发现雌激素受体配体的方法,其包括使用本发明的化合物或标记形式的本发明的化合物作为对照化合物。例如,该方法可涉及竞争性结合试验,其中本发明化合物与雌激素受体的结合由于存在具有雌激素受体结合特性(例如,比本发明化合物更强的雌激素受体结合特性)的其他化合物而降低。

[0143] 本领域的任何技术人员均可以设计出许多的本发明化合物的合成路线,下面所述可能的合成路线不限制本发明。许多方法见于吡唑类合成的文献中,例如 Heterocyclic Chemistry, Joule, J. A. ;Mills, K. 2000。多种可能的合成路线如下图所示。如果合适,根据本发明初始生成的任何化合物均可以通过已知的方法转化为本发明的另一化合物。

[0144] 通用方法 I

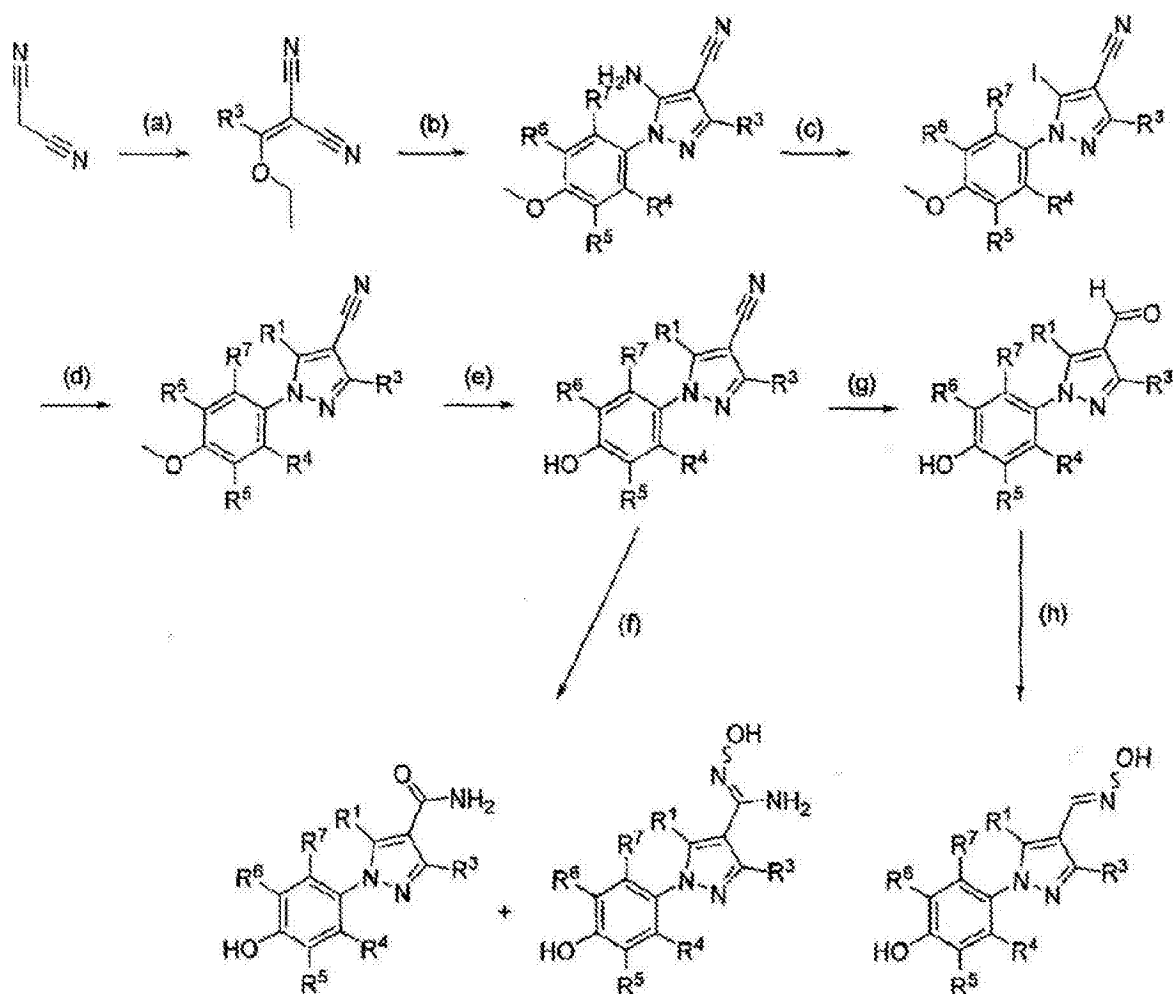
[0145] 下面通用方法可以用于制备式 (I) 的化合物,其中 G 代表

[0146]



[0147] 并且 R^2 为氰基、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$ 。

[0148]



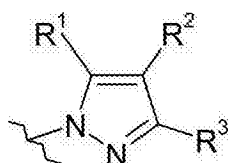
[0149] (a) 1,1,1-三乙氧基烷烃, Ac₂O; (b) (4-甲氧基苯基)肼 (EtOH); (c) 亚硝酸异戊酯, 二碘甲烷 (MeCN); (d) PdCl₂(PPh₃)₂, R¹SnBu₃ (DME/ 二氧杂环己烷); (e) BBr₃ (CH₂Cl₂); (f) NH₂OH (MeOH/ 水); (g) DIBAL-H (CH₂Cl₂); (h) NH₂OH * HCl, py (EtOH)

[0150] 上述反应路线所示的通用方法 I 用于合成下述实施例: 1-3、17-37、39、54 和 55。用于合成这些实施例最终产物的通用方法的单个步骤的完整实验细节记载于实施例 1、2、3、4 和 5 中。

[0151] 通用方法 II

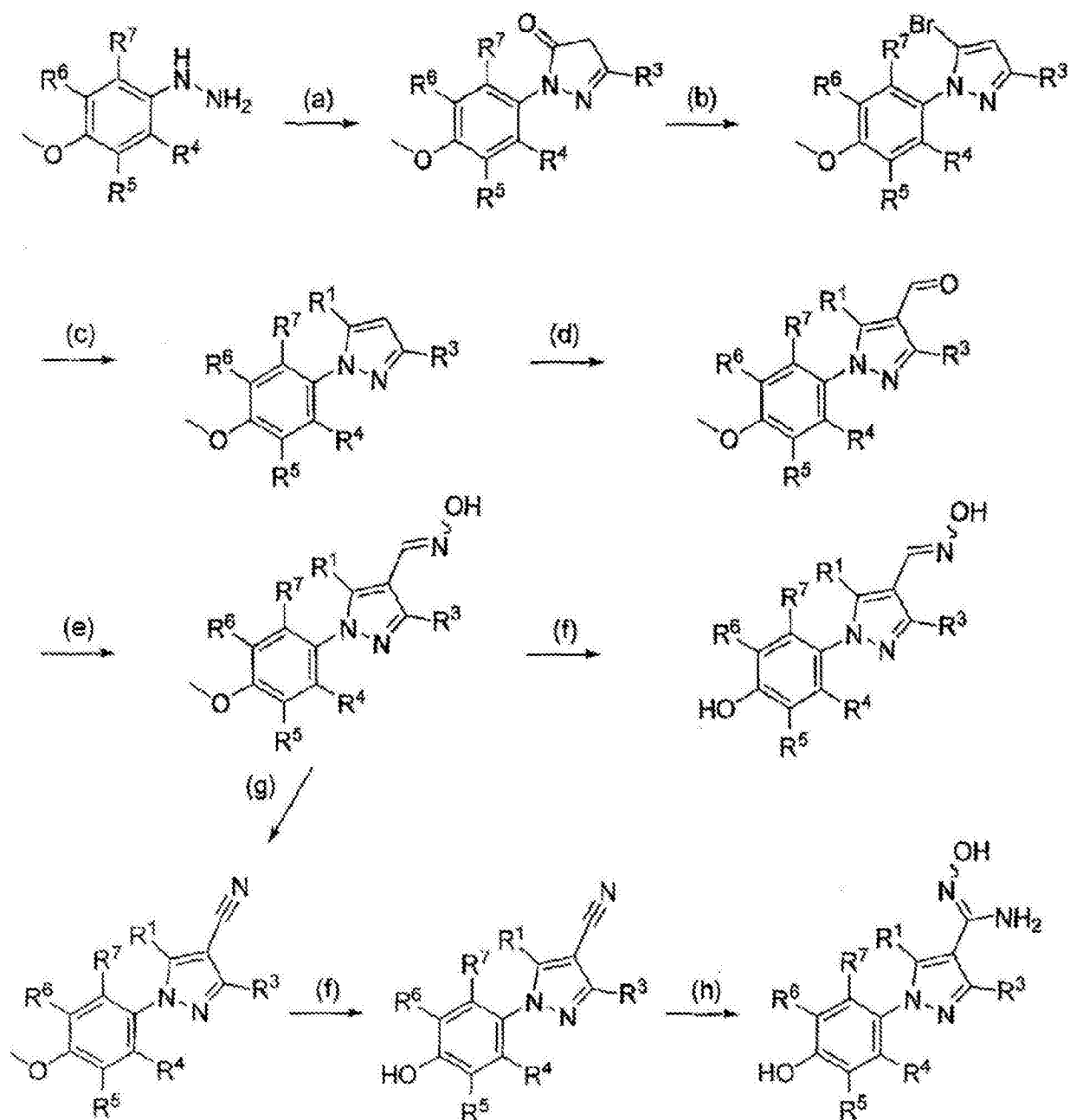
[0152] 下面通用方法可以用于制备式 (I) 化合物, 其中 G 代表

[0153]



[0154] 并且 R²为氰基、-CH=N-OH 或 -C(NH₂)=N-OH。

[0155]



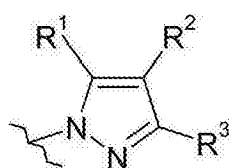
[0156] (a) $R^3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, AcOH , Et_3N ; (b) PBr_3 (MeCN); (c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $R^1\text{B}(\text{OH})_2$, K_2CO_3 , NaI (二氧杂环己烷/水); (d) POCl_3 , DMF (甲苯); (e) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, 吡啶 (EtOH); (f) BBr_3 (DCM); (g) Ac_2O ; (h) NH_2OH (DMSO /水)

[0157] 上述反应路线所示的通用方法 II 用于合成下述实施例: 4 和 5。用于合成这些实施例最终产物的通用方法的单个步骤的完整实验细节记载于实施例 4 和 5 中。

[0158] 通用方法 III

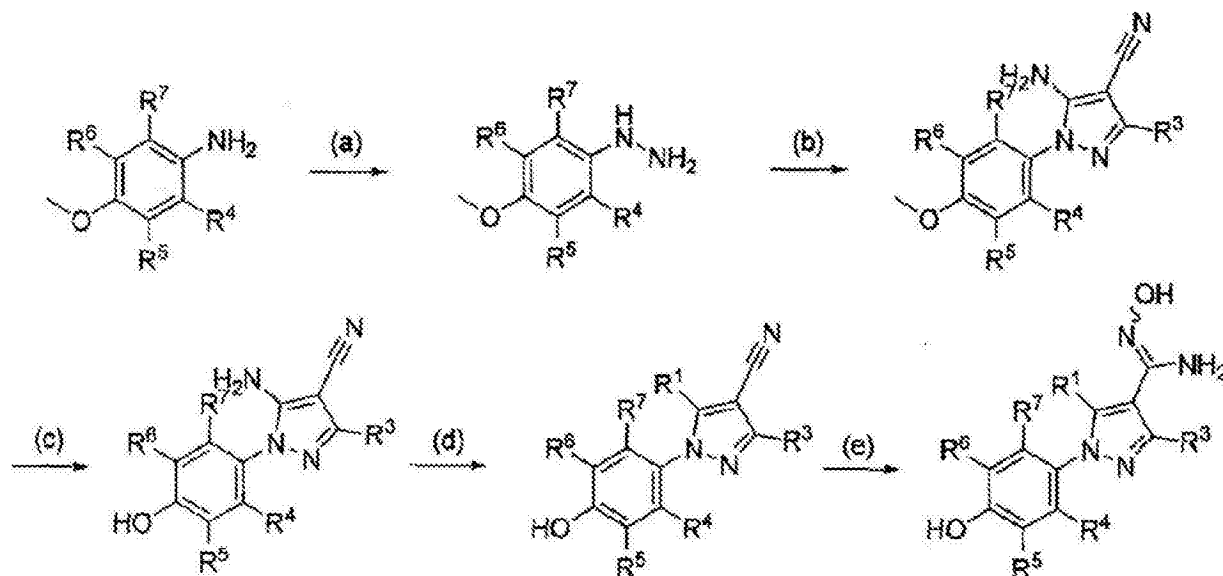
[0159] 下面通用方法可以用于制备式 (I) 化合物, 其中 G 代表

[0160]



[0161] R^1 为通过其氮连接的吡咯基, 和 R^2 为氰基或 $-\text{C}(\text{NH}_2) = \text{N}-\text{OH}$ 。

[0162]



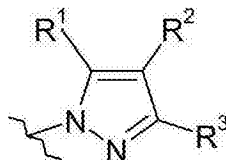
[0163] (a) NaNO_2 , 浓 HCl , $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; (b) 2-(1-乙氧基亚烷基)丙二腈 (EtOH); (c) BBr_3 (CH_2Cl_2); (d) 二羰基, AcOH ; (e) NH_2OH ($\text{MeOH}/\text{水}$)

[0164] 上述反应路线所示的通用方法 III 用于合成下述实施例: 6、40、41、42、56 和 57。用于合成这些实施例最终产物的通用方法的单个步骤的完整实验细节记载于实施例 6 中。

[0165] 通用方法 IV

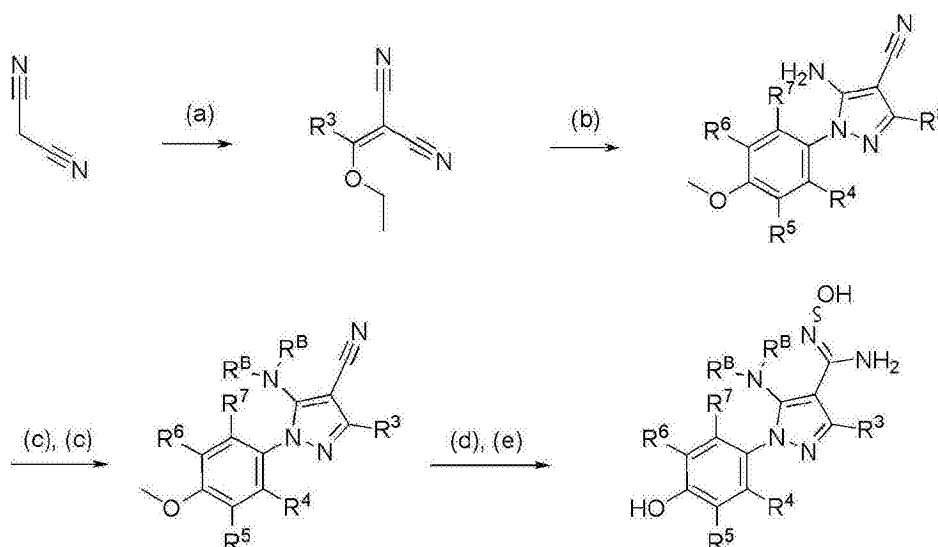
[0166] 下面通用方法可以用于制备式 (I) 化合物, 其中 G 代表

[0167]



[0168] R^1 为 $\text{N}(\text{R}^B)_2$ 基团, 并且 R^2 为 $-\text{C}(\text{NH}_2) = \text{N}-\text{OH}$ 。

[0169]



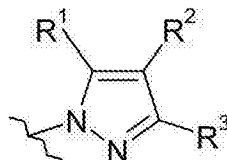
[0170] (a) 1,1,1-三乙氧基烷烃, Ac_2O ; (b) (4-甲氧基苯基)肼 (EtOH); (c) LDA , R^BBr (THF); (d) BBr_3 (CH_2Cl_2); (e) NH_2OH ($\text{MeOH}/\text{水}$)

[0171] 上述反应路线所示的通用方法 IV 用于合成实施例 7。用于合成这些实施例最终产物的通用方法的单个步骤的完整实验细节记载于实施例 7 中。

[0172] 通用方法 V

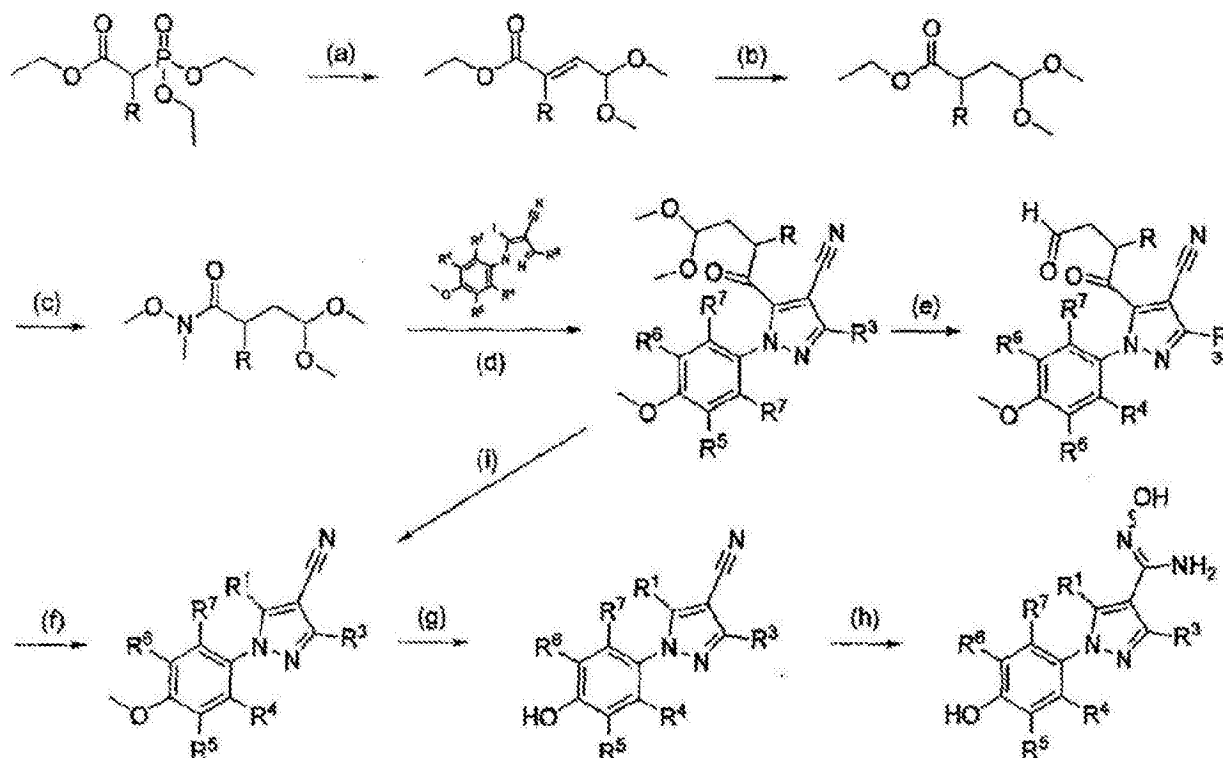
[0173] 下面通用方法可以用于制备式 (I) 化合物, 其中 G 代表

[0174]



[0175] R^1 为通过碳原子连接的吡咯基, 并且 R^2 为氰基或 $-C(NH_2) = N-OH$ 。

[0176]



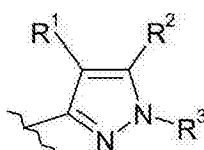
[0177] (a) 2,2-二甲氧基乙醛, K_2CO_3 (庚烷); (b) PtO_2 , H_2 (EtOAc); (c) N, O-二甲基胺盐酸盐异丙基氯化镁 (THF); (d) $n-BuLi$ (Et_2O); (e) TFA, H_2O ($CHCl_3$); (f) RNH_2 (CH_2Cl_2); (g) BBR_3 (CH_2Cl_2); (h) NH_2OH (MeOH); (i) RNH_2 , HCl_{conc} (MeOH)。

[0178] 上述反应路线所示的通用方法 V 用于合成下述实施例: 8、9、10、43、44 和 45。用于合成这些实施例最终产物的通用方法的单个步骤的完整实验细节记载于实施例 8、9 和 10 中。

[0179] 通用方法 VI

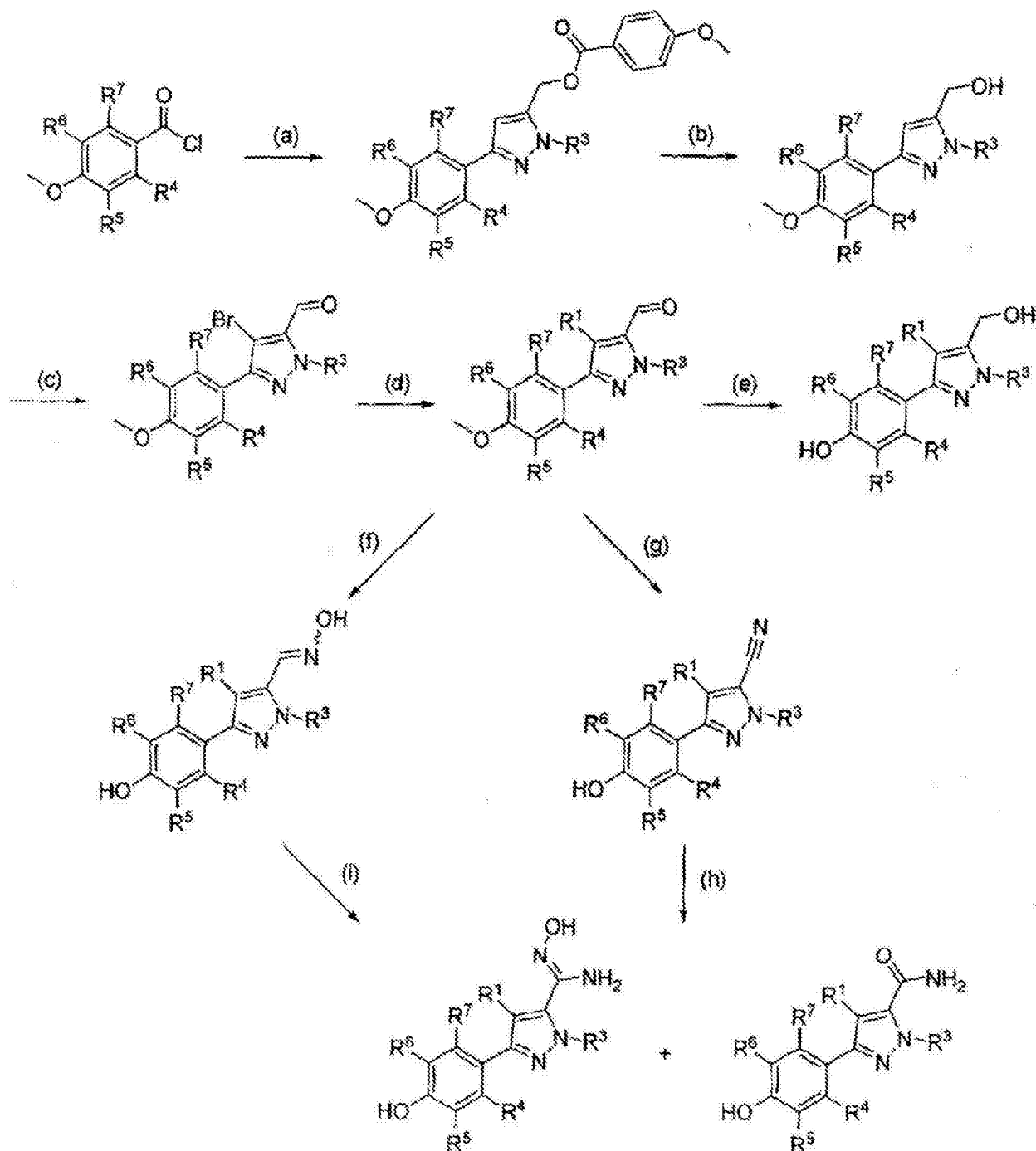
[0180] 下面通用方法可以用于制备式 (I) 化合物, 其中 G 代表

[0181]



[0182] 并且 R^2 为氰基、 C_{1-6} 烷基 -OH、 $-CH = N-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、或 $-C(NH_2) = N-OH$ 。

[0183]



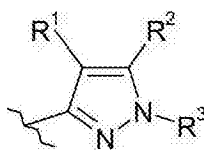
[0184] (a) 1) 丙-2-炔-1-醇, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI , TEA , 2) MeOH , AcOH , $R^3\text{NHNH}_2$; (b) $\text{LiBH}_4(\text{EtOAc})$; (c) 1) $\text{NBS}(\text{MeCN})$ 2) $\text{Dess-Martin-periodinane}$; (d) $R^1\text{B(OH)}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , $(\text{DME}/\text{H}_2\text{O})$; (e) 1) $\text{LiBH}_4(\text{Et}_2\text{O})$, 2) $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}(\text{DCM})$; (f) 1) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, 吡啶 (EtOH) , 2) $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}(\text{DCM})$; (g) 1) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, 吡啶 (EtOH) , 2) SOCl_2 , 3) $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}(\text{DCM})$; (h) $\text{NH}_2\text{OH}(\text{DMSO}/\text{水})$; (i) 1) Ac_2O , 2) $\text{NH}_2\text{OH}(\text{DMSO}/\text{水})$

[0185] 上述反应路线所示的通用方法 VI 用于合成下述实施例: 11、12、13、14、16、46、47、48、49、50、59、60、61、63、64 和 65。用于合成这些实施例最终产物的通用方法的单个步骤的完整实验细节记载于实施例 11、12、13、14 和 16 中。

[0186] 通用方法 VII

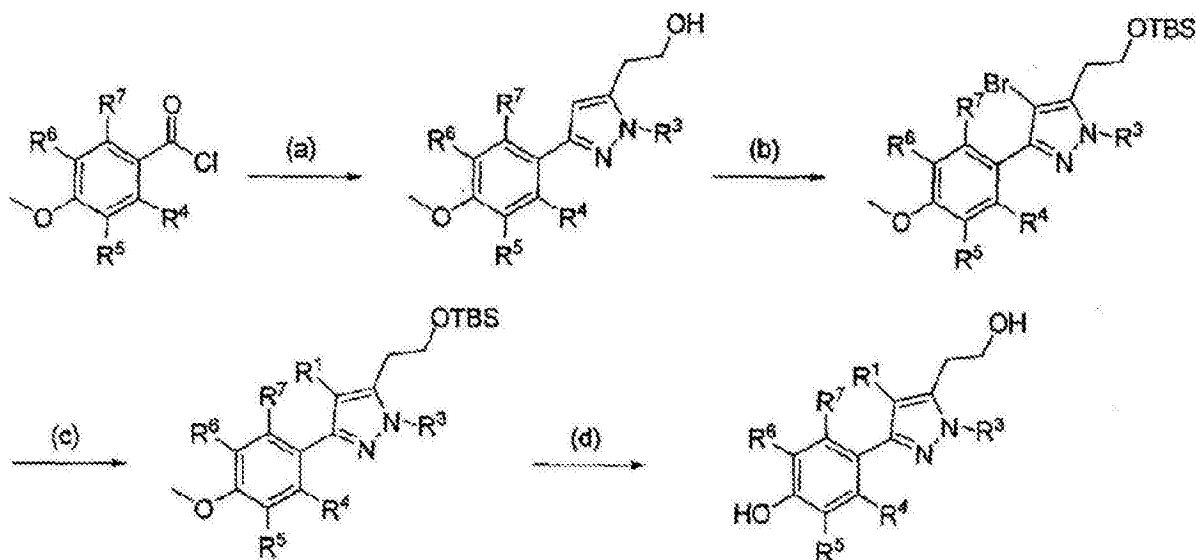
[0187] 下面通用方法可以用于制备式 (I) 化合物, 其中 G 代表

[0188]



[0189] 并且 R^2 是 C_{1-6} 烷基 -OH.

[0190]

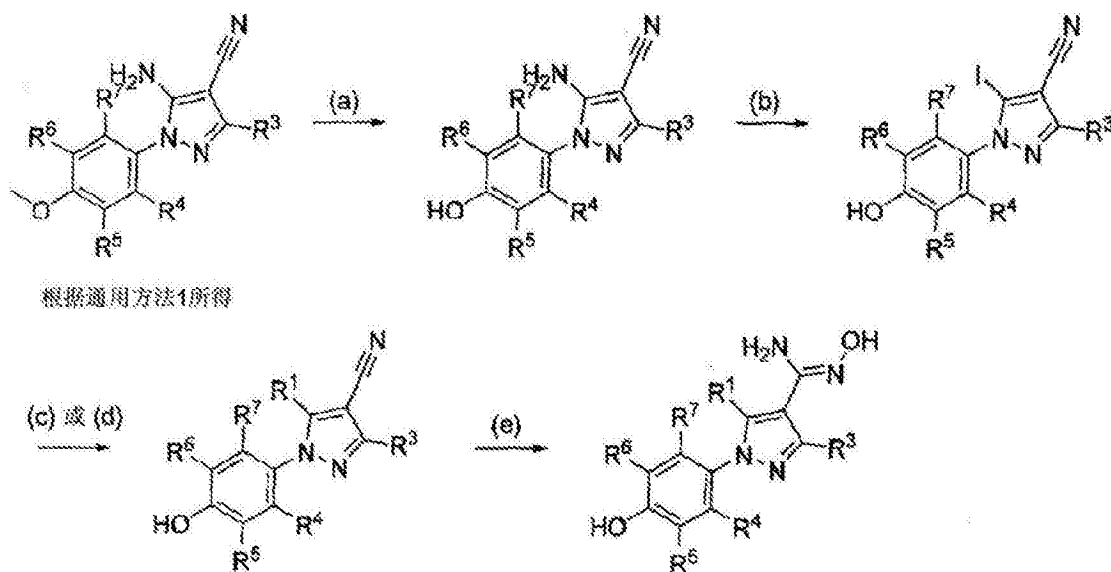


[0191] (a) 1) 丁-3-炔-1-醇, $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI, TEA, 2) AcOH, R^3NHNH_2 (MeOH); (b) 1) NBS (MeCN), 2) TBSOTf, TEA (DCM); (c) $R^1B(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3 (DME/水); (d) $BF_3 \cdot Me_2S$ (DCM)

[0192] 上述反应路线所示的通用方法 VII 用于合成实施例 15。用于合成这些实施例最终产物的通用方法的单个步骤的完整实验细节记载于实施例 15 中。

[0193] 通用方法 VIII

[0194]



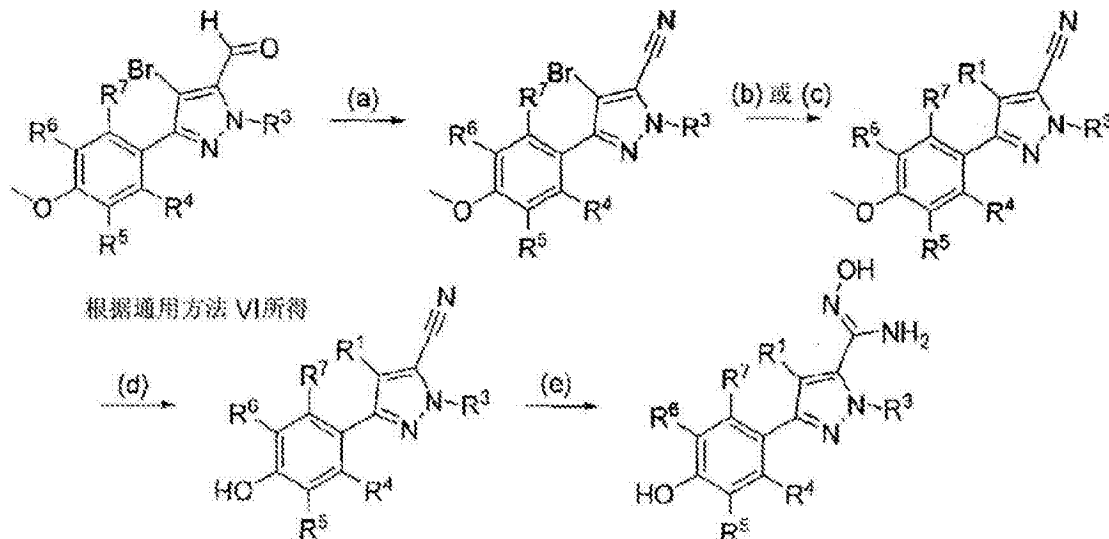
[0195] (a) $BBr_3(CH_2Cl_2)$; (b) 亚硝酸异戊酯, 二碘甲烷 (MeCN); (c) $Pd(PPh_3)_4$, $R^1B(OH)_2$,

K_2CO_3 (DME/ H_2O) ; (d) $PdCl_2(PPh_3)_2$, R^1SnBu_3 (DME/ 二氧加环己烷) ; (e) NH_2OH (MeOH/ 水)

[0196] 上述反应路线所示的通用方法 VIII 用于合成实施例 51、52 和 53。用于合成这些实施例最终产物的通用方法的单个步骤的完整实验细节记载于实施例 51 和 52 中。

[0197] 通用方法 IX

[0198]



[0199] (a) $NH_2OH \cdot HCl$, 吡啶 (EtOH) ; (b) $Pd_2(dba)_3$, R^1SnBu_3 , 三邻甲基苯基膦 (DMF) ; (c) $Pd(PPh_3)_4$, $R^1B(OH)_2$, K_2CO_3 (DME/ H_2O) ; (d) $BF_3 \cdot SMe_2$ (CH_2Cl_2) ; (e) NH_2OH (DMSO/ H_2O)

[0200] 上述反应路线所示的通用方法 IX 用于合成实施例 58、66、67 和 68。用于合成这些实施例最终产物的通用方法的单个步骤的完整实验细节记载于实施例 58 和 66 中。

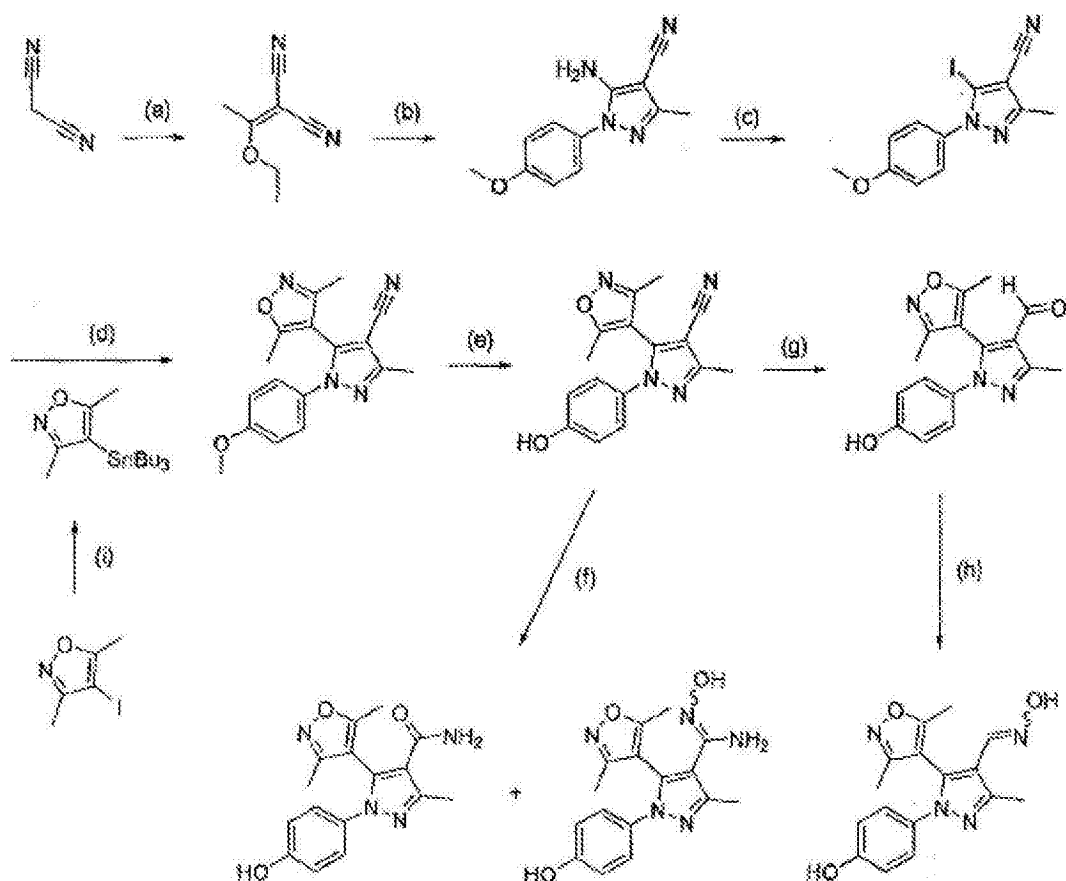
[0201] 实施例 1、2 和 3

[0202] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N'-羟基-1-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (E1)

[0203] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺 (E2)

[0204] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒肟 (E3)

[0205]



[0206] (a) 1,1,1-三乙氧基乙烷, Ac_2O ; (b) (4-甲氧基苯基) 肼 (EtOH); (c) 亚硝酸异戊酯, 二碘甲烷 (MeCN); (d) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 3,5-二甲基-4-(三丁基甲锡烷基) 异噁唑 ($\text{DME}/$ 二氧杂环己烷); (e) $\text{BBR}_3(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$; (f) $\text{NH}_2\text{OH}(\text{MeOH}/\text{水})$; (g) $\text{DIBAL-H}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$; (h) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, $\text{py}(\text{EtOH})$ (i) 三丁基氯化锡, $n\text{-BuLi}(\text{THF})$

[0207] 方案 1

[0208] 步骤 (a): 在搅拌的丙二腈 (2.64g, 40.0mmol) 的乙酸酐 (9ml) 溶液中加入 1,1,1-三乙氧基乙烷 (6.48g, 40.0mmol)。将溶液在回流下搅拌 15 小时, 冷却并且倒至水中。混合物用乙醚萃取, 并且将有机萃取液依次用 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤。将溶液干燥 (MgSO_4) 并且在减压下浓缩以得到固体 2-(1-乙氧基亚乙基) 丙二腈 (4.35g, 80%)。操作根据 J. Med. Chem. 2004, 47, 5894-5911 改编。

[0209] 步骤 (b): 在搅拌的 2-(1-乙氧基亚乙基) 丙二腈 (958mg, 7.04mmol) 的 EtOH (12mL) 溶液中加入 (4-甲氧基苯基) 肼 (1.12g, 8.09mmol)。(在使用肼之前, 其盐酸盐用 $\text{NaHCO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗涤。浓缩有机相并且直接使用。) 将溶液在微波中加热至 105°C 并持续 20 分钟。加入 CH_2Cl_2 , 将有机相用 1M HCl 洗涤, 随后有机萃取相用 NaHCO_3 水溶液洗涤。将溶液使用分相器干燥并且在减压下浓缩以得到 5-氨基-1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (1.30g, 81%), 其直接用于下一步骤。操作根据 J. Med. Chem. 2004, 47, 5894-5911 改编。

[0210] 步骤 (c): 在搅拌的 5-氨基-1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (1.30g, 5.70mmol) 的 MeCN (8mL) 的溶液中加入二碘甲烷 (1.93mL, 23.9mmol) 然后加入亚硝酸异戊酯 (0.19mL, 1.42mmol)。使用加热枪加热反应容器以引发反应。在剩余亚硝酸异戊酯 (1.72mL, 12.8mmol) 加入后将反应在 50°C 下搅拌 1 小时。将反应浓缩至二氧化硅中并用

硅胶（庚烷-CH₂Cl₂ 1 : 0 至 0 : 1）纯化以得到 5-碘-1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈（1.45g, 75%）。

[0211] 步骤 (d) : 将 5-碘-1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈（450mg, 1.33mmol）、3,5-二甲基-4-(三丁基锡)异噁唑（907mg, 2.35mmol）和 PdCl₂(PPh₃)₂（186mg, 0.27mmol），与 1mL 脱气二氧杂环己烷和 1mL 脱气 DME 与氮气下在微波瓶中混合。加入水并用 CH₂Cl₂ 萃取，通过分相器过滤。将有机相蒸发并且将残余物用二氧化硅纯化以得到 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈（555mg, > 100%），其直接用于下一步骤。

[0212] 步骤 (e) : 将 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈（555mg, 1.33mmol）溶解在 CH₂Cl₂（50mL）中并且加入 BBr₃（1M DCM 溶液, 7mL, 7.0mmol）。将反应在室温下搅拌过夜。加入水并且将产物用 CH₂Cl₂ 萃取。通过相分离器过滤，浓缩并使用二氧化硅纯化得到 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈（303mg, 78%）。

[0213] 步骤 (f) : 制备羟胺溶液。将羟胺-HCl（26mg, 0.37mmol）和 NaHCO₃（32mg, 0.37mmol）溶解在水（0.2mL）、甲醇（0.4mL）中，并搅拌 2 分钟直至没有气体逸出，将混合物过滤并脱气（N₂）。然后将其加入至 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈（11mg, 0.037mmol）并且在 130℃ 下在微波中搅拌 30 分钟。加入 EtOAc 和盐水并且进行相分离。使用制备 HPLC 纯化得到 E15-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N'-羟基-1-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈（2.52mg, 7.71 μmol, 21%）ES/MS m/z : 328.19 (M+H), 326.22 (M-H); ¹H NMR (丙酮-d₆, 500MHz) : 7.10m 2H; 6.84m 2H; 2.36s 3H; 2.10s 3H; 1.89s 3H。回收起始材料 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈（0.99mg, 3.36 μmol）和 E25-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺（3.22mg, 0.01mmol）ES/MS m/z : 313.17 (M+H), 311.22 (M-H); ¹H NMR (丙酮-d₆, 500MHz) : 7.10m 2H; 6.85m 2H; 2.47s 3H; 2.12s 3H; 1.95s 3H。实施例 6 通过 ¹H-NMR 鉴别表明脒产品是单一异构体，但不能确定所得的是 (E) 脒异构体还是 (Z) 脒异构体。

[0214] 步骤 (g) : 在 -78℃ 下，向搅拌的 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈（69mg, 0.23mmol）的干燥 CH₂Cl₂（3mL）溶液中于 N₂ 下经约 10 分钟加入 DIBAL-H（1M 己烷溶液, 1.17mL, 1.17mmol）。反应允许升温至室温。1 小时后将反应再次冷却至 -78℃ 并且小心地依次加入 EtOH（1mL）和 3M HCl（6mL）。将混合物用 EtOAc 萃取并且浓缩至二氧化硅，经（二氧化硅短柱）EtOAc : 庚烷 1 : 1 纯化后以定量产率得到 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈，并其直接用于下一步骤。

[0215] 步骤 (h) : 将半粗品 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈与盐酸羟胺（100mg, 0.014mmol）和吡啶（0.15mL）在干燥乙醇（1.5mL）中混合并且在微波中在 150℃ 下加热 10 分钟。加入 1M HCl 和 CH₂Cl₂ 并且进行相分离。将脒通过制备 HPLC 纯化得到 E35-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈脒（37mg, 50%）。标题化合物通过 ¹H-NMR 鉴定表明产品为 (E) 和 (Z) 脒异构体的大约 1 : 1 的混合物。ES/MS m/z : 313.17 (M+H), 311.19 (M-H); ¹H NMR (丙酮-d₆,

500MHz) : 7.83s 1H ; 7.13m 2H ; 6.87m 2H ; 2.41s 3H ; 1.88s 3H。

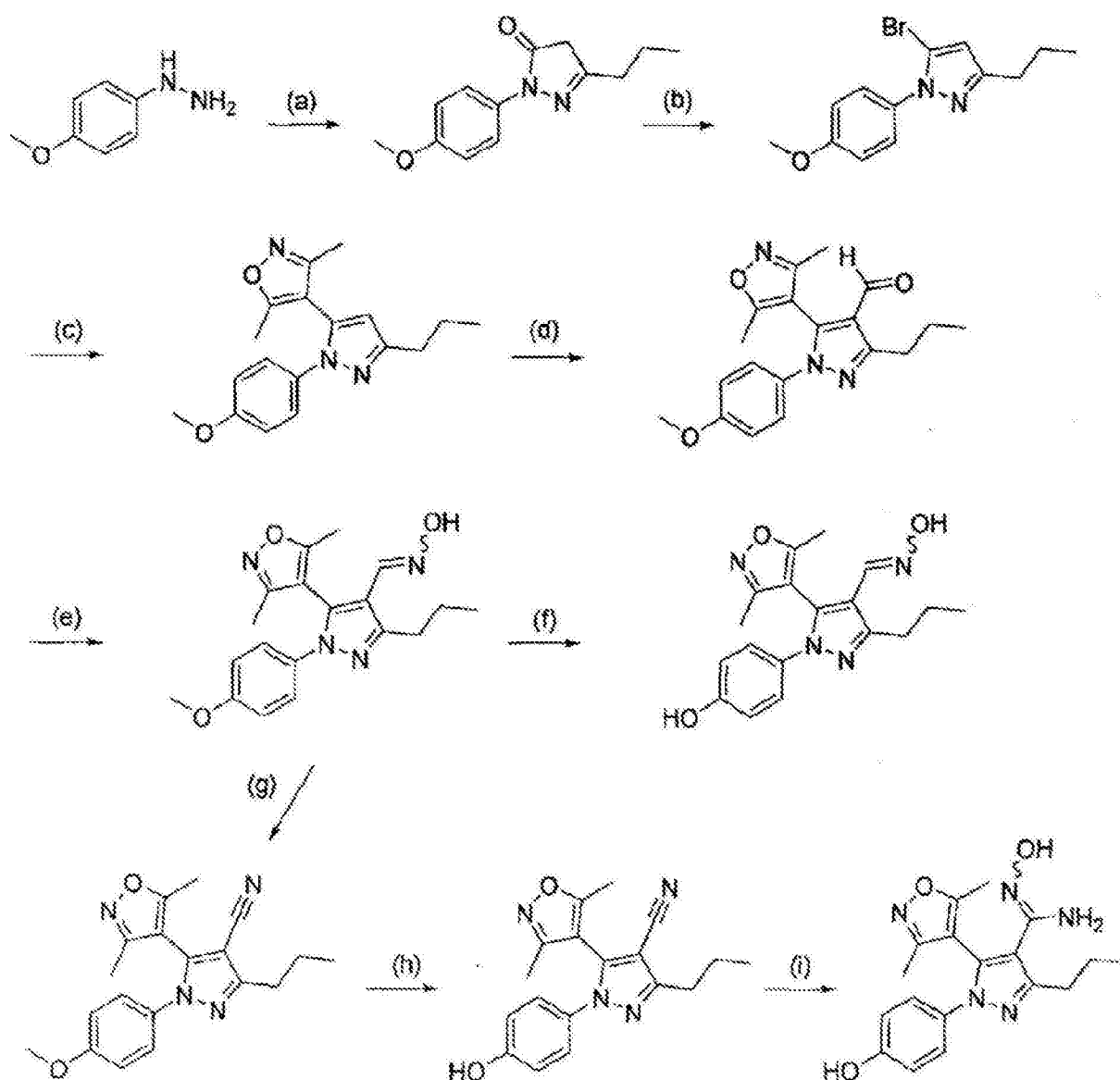
[0216] 步骤 (i) : 将正丁基锂 (1.6M 己烷溶液, 6mL, 9.6mmol) 在氮气下加入至冷却的 (-78°C) 4-碘-3,5-二甲基异噁唑 (1.47g, 6.60mmol) 的 THF (24mL) 溶液中。15 分钟后, 加入三丁基氯化锡 (26mL, 9.60mmol) 并将反应升温至室温并搅拌过夜。反应通过 1M HCl 淬灭, 加入 CH_2Cl_2 , 随后进行相分离并且蒸发溶剂。将残余物用庚烷 : CH_2Cl_2 (75 : 25-0 : 100) 快速色谱法纯化得到 3,5-二甲基-4-(三丁基锡)异噁唑 (1.00g, 39%)。

[0217] 实施例 4 和 5

[0218] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲醛肟 (E4)

[0219] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N'-羟基-1-(4-羟基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲脒 (E5)

[0220]



[0221] (a) 3-氧代己酸乙酯, AcOH, Et_3N ; (b) PBr_3 (MeCN); (c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 3,5-二甲基异噁唑-4-基硼酸, K_2CO_3 , NaI (二氧杂环己烷/水); (d) POCl_3 , DMF (甲苯); (e) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, 吡啶 (EtOH); (f) BBr_3 (DCM); (g) Ac_2O ; (h) BBr_3 (DCM); (i) NH_2OH (DMSO/水)

[0222] 路线 2

[0223] 步骤 (a) :向 3-氧代己酸乙酯 (0.58mL, 3.62mmol) 和 (4-甲氧基苯基) 肼 (0.50g, 3.62mmol) 的 AcOH (3.5mL) 悬浮液中加入 Et₃N (0.58mL, 4.16mmol)。将混合物在 120℃ 下搅拌 30 小时。通过蒸发移除溶剂, 并且将残余物溶解在 DCM/EtOAc 中, 用 NaHCO₃ 饱和水溶液洗涤, 然后用水洗涤并且使用分相器干燥。在真空中浓缩, 并且使用二氧化硅色谱法 (CH₂Cl₂ : Et₂O 3 : 1) 纯化得到 1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5(4H)-酮 (495mg, 59%)。

[0224] 步骤 (b) :将 1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5(4H)-酮 (495mg, 2.13mmol) 置于微波管中并封闭, 通过注射器加入 MeCN (2.1mL) 和 PBr₃ (6.4mL, 68.2mmol) 并且将反应在微波中在 150℃ 下搅拌 40 分钟。将产物倒至冰上并且用 EtOAc 萃取。将有机相与水相分离并蒸发。将粗产物在二氧化硅柱 (CH₂Cl₂/Et₂O, 1 : 1) 上纯化得到 5-溴-1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑 (287mg, 46%)。

[0225] 步骤 (c) :将 5-溴-1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑 (287mg, 0.97mmol)、3,5-二甲基异噁唑-4-基硼酸 (274mg, 1.94mmol)、K₂CO₃ (806mg, 5.83mmol)、碘化钠 (291mg, 1.94mmol) 和 (PPh₃)₄ (90mg, 0.08mmol) 与脱气二氧杂环己烷 (1mL) 和脱气 H₂O (1mL) 在氮气下在微波瓶中混合。将反应在 150℃ 下加热 20 分钟。将粗混合物用 CH₂Cl₂ 稀释并用水洗涤。有机相与水相分离, 使用分相器干燥并蒸发。将粗产品在二氧化硅柱 (CH₂Cl₂ : Et₂O, 90 : 10) 上纯化得到 4-(1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)-3,5-二甲氧基异噁唑 (178mg, 59%)。

[0226] 步骤 (d) :将磷酸氯 (599 μL, 6.42mmol) 在 0℃ 下逐滴加入至干燥 N,N-二甲基甲酰胺 (497 μL, 6.42mmol) 的甲苯 (0.6mL) 混合液中。将混合物搅拌 5 分钟。然后将溶解于甲苯 (0.5mL) 的 4-(1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-5-基)-3,5-二甲氧基异噁唑 (160mg, 0.51mmol) 加入, 并且将反应混合物在微波中在 150℃ 下加热 20 分钟。加入 CH₂Cl₂ 和水, 使用分相器分离并且干燥有机相。通过二氧化硅短柱过滤得到半粗品 5-(3,5-二甲氧基异噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲醛, 其直接用于下步反应而不需要进一步纯化。

[0227] 步骤 (e) :步骤 (d) 得到的半粗品 5-(3,5-二甲氧基异噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲醛与盐酸羟胺 (200mg, 2.89mmol) 和吡啶 (0.3mL, 3.71mmol) 在干燥乙醇 (3mL) 中混合并且在微波中在 150℃ 下加热 10 分钟。加入 1M HCl 和 CH₂Cl₂ 并且进行相分离。将肟通过制备 HPLC 纯化, 得到 5-(3,5-二甲氧基异噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲醛肟 (13mg, 0.037mmol)。

[0228] 步骤 (f) :将 10% 的步骤 (e) 得到的粗品 (E)-5-(3,5-二甲氧基异噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲醛肟溶解于 CH₂Cl₂ (4mL) 并且加入 BBr₃ (1M DCM 溶液, 0.4mL, 0.37mmol)。将混合物在室温下搅拌 4 小时。加入水和 DCM 并且进行相分离。将有机相在制备 HPLC 上纯化得到 E45-(3,5-二甲氧基异噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲醛肟 (0.58mg, 经三步为 3%)。标题化合物通过 ¹H-NMR 鉴别显示肟产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 肟异构体还是 (Z) 肟异构体。ES/MS m/z : 341.16 (M+H), 339.25 (M-H); ¹H NMR (丙酮-d₆, 500MHz) : 7.84s 1H; 7.14m 2H; 6.85m 2H; (在 H₂O 中失去 m 2H); 2.18s 3H; 1.85s 3H; 1.75m 2H; 0.99t (7.6Hz) 3H。

[0229] 步骤 (g) : 将 90 % 的步骤 (e) 得到的粗品 (E)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲醛肟 (12mg, 0.034mmol) 溶解在乙酸酐中并且在微波中在 140℃ 下加热 40 分钟。将反应混合物浓缩至二氧化硅上并且通过二氧化硅柱过滤得到 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲腈 (12mg, 100%)。

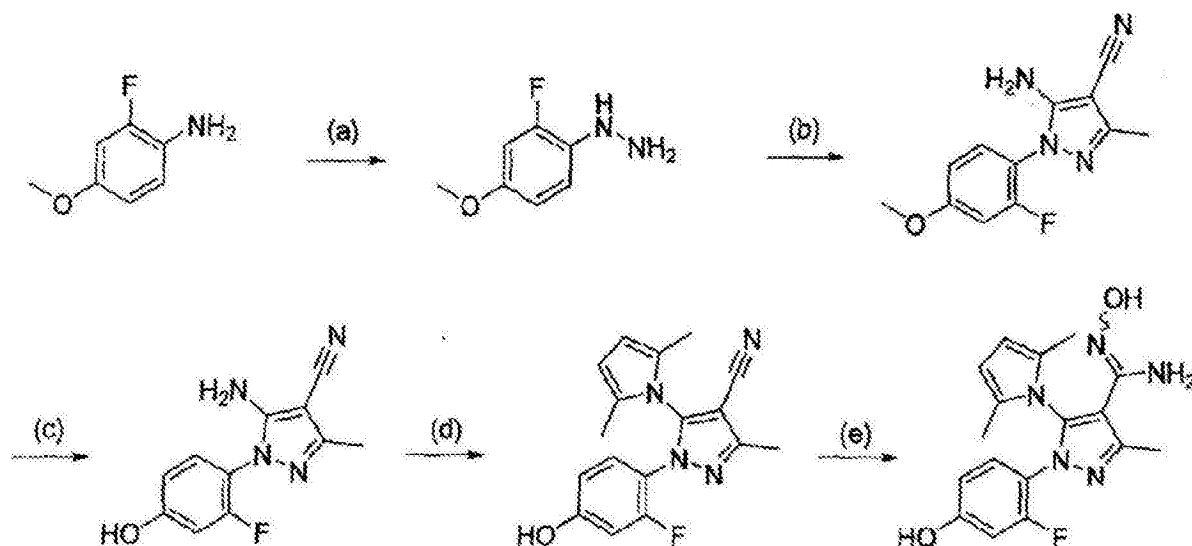
[0230] 步骤 (h) : 将 (3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲腈 (12mg, 0.036mmol) 溶解于 CH₂Cl₂ (3mL) 中并且加入 BBr₃ (1M DCM 溶液, 0.3mL, 0.28mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。加入水和 DCM 并且进行相分离。将有机相在二氧化硅柱上纯化得到 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲腈 (5.4mg, 47%)。

[0231] 步骤 (i) : 将 2M 盐酸羟胺和 NaOH 在水中的中性溶液 (0.5mL, 1.0mmol) 加入至 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲腈 (5.4mg, 0.017mmol) 的 DMSO (0.5mL) 溶液中并且在 65℃ 下搅拌过夜。反应混合物的粗品 LCMS 显示 41% 产物、38% 酰胺和 21% 起始物料。使用制备 HPLC 纯化得到 E55-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N'-羟基-1-(4-羟基苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲脒 (1.42mg, 24%)。标题化合物通过 ¹H-NMR 鉴别显示脒产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 脒异构体还是 (Z) 脒异构体。ES/MS m/z : 356.2 (M+H), 354.21 (M-H); ¹H NMR (丙酮-d₆, 500MHz) : 7.11m 2H; 6.85m 2H; 2.77m 2H; 2.11s 3H; 1.88s 3H; 1.75m 2H; 0.98t (7.5Hz) 3H。

[0232] 实施例 6

[0233] 5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (E6)

[0234]



[0235] (a) NaNO₂, 浓 HCl, SnCl₂·2H₂O; (b) 2-(1-乙氧基亚乙基)丙二腈 (EtOH); (c) BBr₃ (CH₂Cl₂); (d) 丙酮基丙酮, AcOH; (e) NH₂OH (MeOH/水)

[0236] 路线 3

[0237] 步骤 (a) : 向强烈搅拌的、冷却至 0℃ 的 2-氟-4-甲氧基苯胺盐酸盐 (665mg, 3.7mmol) 的浓 HCl (5.5mL) 悬浮液中加入 NaNO₂ (312mg, 4.5mmol) 的 H₂O (1mL) 的冷溶液。将混合物在 0℃ 下搅拌 90 分钟。然后将 SnCl₂·2H₂O (3.4g, 15.0mmol) 的浓 HCl (5.5mL) 的冷溶

液缓慢加入至重氮盐溶液中。将反应升温至室温,搅拌 30 分钟并且过滤反应。所收集的沉淀物在过滤器上用数份大份乙醚洗涤并且在真空下干燥。将固体溶解在 DCM 中并且用饱和 NaHCO_3 洗涤,萃取,使用分相器干燥。蒸发得到 (2- 氟 -4- 甲氧基苯基) 肼 (220mg, 38%), 其不经过进一步纯化而直接用于下一步骤。操作根据 J. Med. Chem. 2000, 43, 4701 改编。

[0238] 步骤 (b): 将 (2- 氟 -4- 甲氧基苯基) 肼 (220mg, 1.41mmol) 的 EtOH (3mL) 溶液加入至 2-(1- 乙氧基亚乙基) 丙二腈的搅拌的溶液中。将溶液在微波中在 105℃ 下加热 30 分钟。加入 CH_2Cl_2 和 1M HCl 并分离, 有机萃取相用 NaHCO_3 水溶液洗涤。使用分相器干燥并且在减压下浓缩以得到 5- 氨基 -1-(2- 氟 -4- 甲氧基苯基) -3- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲腈 (256mg, 85%), 其不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0239] 步骤 (c): 将上面得到的粗品 5- 氨基 -1-(2- 氟 -4- 甲氧基苯基) -3- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲腈 (256mg, 1.04mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (25mL) 中并且加入 BBr_3 (1M DCM 溶液, 5mL, 5.0mmol) 并且搅拌过夜。加入 CH_2Cl_2 和水并进行相分离。将水相用 EtOAc/ CH_2Cl_2 (1 : 1) 再萃取。将溶液使用分相器干燥并且在减压下浓缩以得到 5- 氨基 -1-(2- 氟 -4- 甲氧基苯基) -3- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲腈 (217mg, 76%), 其直接用于下一步骤。

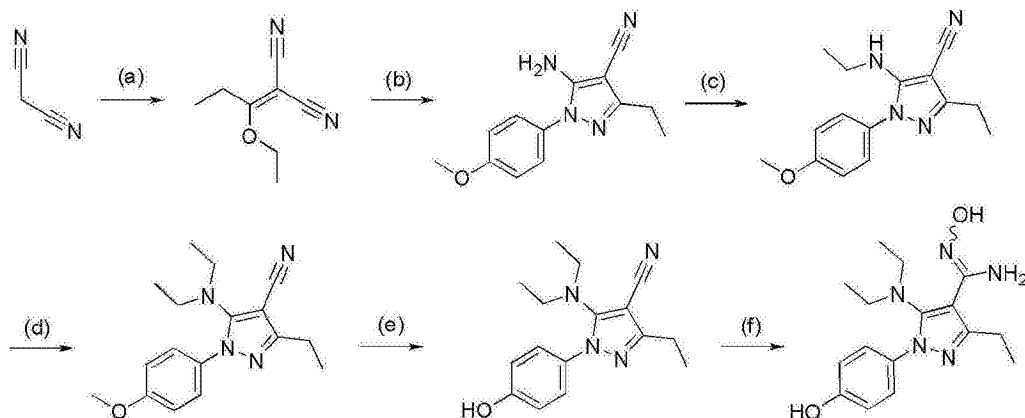
[0240] 步骤 (d): 将 5- 氨基 -1-(2- 氟 -4- 甲氧基苯基) -3- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲腈 (100mg, 0.43mmol) 和丙酮基丙酮 (507 μL , 4.31mmol) 的冰乙酸 (3mL) 溶液在微波中在 140℃ 下加热 30 分钟。将混合物使用 EtOAc 转移至圆底烧瓶中并且蒸发, 加入甲苯并且再蒸发, 最后加入 CH_2Cl_2 和二氧化硅并且将混合物蒸发至干燥。使用二氧化硅色谱法 (短柱) 纯化得到 5-(2,5- 二甲基 -1H- 吡咯基 -1- 基) -1-(2- 氟 -4- 羟基苯基) -3- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲腈 (132mg, 99%) 与起始物料丙酮基丙酮的 1 : 1 混合物。该产物直接用于下一步骤。

[0241] 步骤 (e): 羟胺 (50wt% 水溶液, 0.8mL, 13.5mmol) 加入至溶解于 MeOH (1.6mL) 的 5-(2,5- 二甲基 -1H- 吡咯基 -1- 基) -1-(2- 氟 -4- 羟基苯基) -3- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲腈 (28mg, 0.09mmol) 中。将反应在微波中在 150℃ 下加热 15 分钟。使用制备 HPLC 纯化得到 5-(2,5- 二甲基 -1H- 吡咯基 -1- 基) -1-(2- 氟 -4- 羟基苯基) -N' - 羟基 -3- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲腈 (8.68mg, 28%)。标题化合物通过 ^1H -NMR 鉴别显示产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 异构体还是 (Z) 异构体。ES/MS m/z : 344.14 (M+H), 342.25 (M-H); ^1H NMR (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.13 (t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.68 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 2.40 (s, 3H) 和 1.95 (s, 6H)。

[0242] 实施例 7

[0243] 5-(二乙基氨基)-3-乙基-N'-羟基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (E7)

[0244]



[0245] (a) 1,1,1-三乙氧基丙烷, Ac_2O ; (b) (4-甲氧基苯基) 肼 (EtOH); (c) LDA, EtBr (THF); (d) LDA, EtBr (THF); (e) BBr_3 (CH_2Cl_2) (f) NH_2OH ($\text{MeOH}/\text{水}$)

[0246] 路线 4

[0247] 步骤 (a): 在搅拌的丙二腈 (2.64g, 40.0mmol) 的乙酸酐 (9mL) 溶液中加入 1,1,1-三乙氧基丙烷 (8.04g, 40.0mmol)。将溶液在回流状态下搅拌 15 小时, 冷却, 并倒至水中。将混合物用乙醚萃取, 并将有机萃取相用 NaHCO_3 水溶液洗涤然后用盐水洗涤。将溶液干燥 (MgSO_4) 并且在减压下浓缩以得到固体 2-(1-乙氧基亚丙基) 丙二腈 (5.80g, 97%)。操作根据 J. Med. Chem. 2004, 47, 5894-5911 改编。

[0248] 步骤 (b): 在搅拌的 2-(1-乙氧基亚乙基) 丙二腈 (1.00g, 6.66mmol) 的 EtOH (8mL) 溶液中加入 (4-甲氧基苯基) 肼 (1.29g, 9.32mmol)。(在使用肼之前, 其 HCl 盐用 $\text{NaHCO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗涤。浓缩有机相并直接使用。) 将溶液在微波中在 105°C 下加热 20 分钟。加入 CH_2Cl_2 并且将有机相用 1M HCl 洗涤, 然后将有机萃取相用 NaHCO_3 水溶液洗涤。将溶液使用分相器干燥并且在减压下浓缩以得到 5-氨基-1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (1.38g, 85%), 其直接用于下一步骤。步骤根据 J. Med. Chem. 2004, 47, 5894-5911 改编。

[0249] 步骤 (c): 在 -78°C 下, 向 5-氨基-3-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (0.50g, 2.06mmol) 的 THF (10mL) 溶液中加入 LDA (0.6M THF 溶液, 4.5mL, 2.7mmol) 并且搅拌 5 分钟, 然后加入 EtBr (500 μL , 6.81mmol) 并且将反应在室温下搅拌过夜。加入 Et_2O 和水, 并且分离有机相。将水相使用 1M HCl 酸化, 用 EtOAc 萃取。使用 MgSO_4 干燥后, 蒸发溶剂, 粗产物使用二氧化硅色谱法纯化得到 3-乙基-5-(乙基氨基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (130mg, 23%)。

[0250] 步骤 (d): 在 -78°C 下, 将 LDA (0.6M THF 溶液, 1.0mL, 0.6mmol) 加入至 3-乙基-5-(乙基氨基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (130mg, 0.48mmol) 的 THF (2.4mL) 溶液中并且搅拌 5 分钟, 然后加入 EtBr (118 μL , 1.5mmol) 并且将反应在室温下搅拌过夜。加入 Et_2O 和水, 并且分离有机相。将水相使用 1M HCl 酸化, 用 EtOAc 萃取。使用 MgSO_4 干燥后, 蒸发溶剂, 粗产物用二氧化硅色谱法纯化得到 3-乙基-5-(乙基氨基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (39mg, 27%)。

[0251] 步骤 (e): 将上面获得的 5-(二乙基氨基)-3-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (39mg, 0.13mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (5mL) 并且加入 BBr_3 (1M DCM 溶液, 1mL, 1.0mmol) 并搅拌过夜。加入 CH_2Cl_2 和水, 并进行相分离, 将水相用 $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) 再萃取。将溶液使用分相器干燥并在减压下浓缩。使用制备 HPLC 纯化得到 5-(二乙基氨基)-3-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈。

基)-3-乙基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(36mg,97%)。

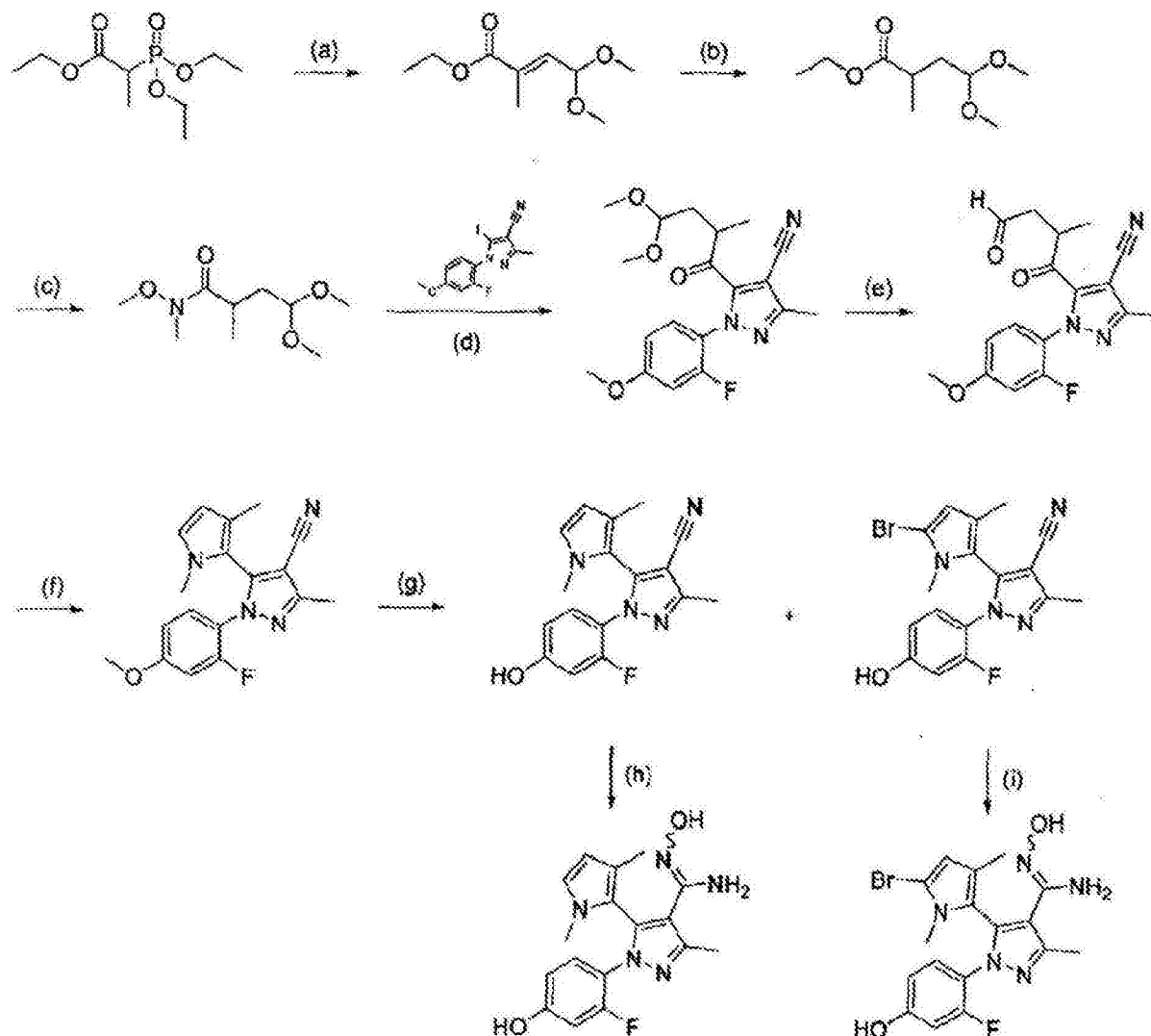
[0252] 步骤(f):在微波瓶中将羟胺(50wt%水溶液,0.45mL,7.3mmol)加入至溶解于DMSO(1mL)的5-(二乙基氨基)-3-乙基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(16mg,0.06mmol)。将反应在微波中在160℃下加热30分钟。使用制备HPLC纯化得到(Z)-5-(二乙基氨基)-3-乙基-N'-羟基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(6.22mg,35%)。标题化合物¹H-NMR鉴别结果显示产物为单一异构体,但是不能确定所得的是(E)异构体还是(Z)异构体。ES/MS m/z:318.29(M+H),316.32(M-H);¹H NMR(丙酮-d₆,500MHz):7.40(m,2H),6.90(m,2H),2.96(q,4H,J=7.2Hz),2.65(q,2H,J=7.4Hz),1.19(t,3H,J=7.4Hz)和0.95(t,6H,J=7.2Hz)。

[0253] 实施例8和9

[0254] 5-(1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈(E8)

[0255] 5-(5-溴-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈(E9)

[0256]



[0257] (a) 2,2-二甲氧基乙醛, K₂CO₃(庚烷);(b) PtO₂, H₂(EtOAc);(c) N, O-二甲基胺盐

酸盐, 异丙基氯化镁 (THF) ; (d) $n\text{-BuLi}$ (Et_2O) ; (e) TFA, H_2O (CHCl_3) ; (f) MeNH_2 (CH_2Cl_2) ; (g) BBr_3 (CH_2Cl_2) ; (h) NH_2OH (MeOH) (i) NH_2OH (MeOH) .

[0258] 路线 5

[0259] 步骤 (a) : 在搅拌的 2-(二乙氧基磷酰基) 丙酸乙酯 ($450\ \mu\text{L}$, 2.1mmol) 的庚烷 (5mL) 溶液中加入 2,2-二甲氧基乙醛 (60% 水溶液, 1.0mL , 4.2mmol)。将溶液在 60°C 下搅拌 15 小时。反应冷却后, 加入水并且将混合物用 CH_2Cl_2 萃取并且通过分相器和二氧化硅柱过滤。在减压下浓缩得到 (E)-乙基 4,4-二甲氧基-2-甲基丁-2-烯酸酯 (480mg , $>100\%$)。操作根据 Tetrahedron 2002, 2533 改编。

[0260] 步骤 (b) : 在搅拌的 (E)-乙基 4,4-二甲氧基-2-甲基丁-2-烯酸酯 (1.32g , 7.01mmol) 的 EtOAc (30mL) 溶液中加入 PtO_2 (51mg , 0.22mmol)。将该浆液氢化过夜。通过硅藻土过滤, 浓缩并使用硅胶 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ 1 : 0 至 0 : 1) 纯化得到 4,4-二甲氧基-2-甲基丁酸乙酯 (0.88g , 66%)。

[0261] 步骤 (c) : 在 -20°C 下, 向搅拌的 4,4-二甲氧基-2-甲基丁酸乙酯 ($90\ \mu\text{L}$, 0.53mmol)、N,0-二甲基胺盐酸盐 (80mg , 0.81mmol) 的 THF (1mL) 溶液中, 逐滴加入异丙基氯化镁 (2M THF 溶液, 0.8mL , 1.58mmol)。在 -10°C 下搅拌 90 分钟后, 将反应用水淬灭, 萃取至 $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 并且使用分相器干燥。浓缩得到 N,4,4-三甲氧基-N,2-二甲基丁酰胺 (80mg , 74%)。粗品 $^1\text{H-NMR}$ 表明完全转化为 Weinreb 酰胺。该产物直接用于下一步骤。

[0262] 步骤 (d) : 在 -78°C 下, 向 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-5-碘-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (66mg , 0.18mmol) 的 Et_2O (1.5mL) 溶液中加入正丁基锂 (2.5M 己烷溶液, 0.1mL , 0.24mmol)。搅拌 15 分钟后, 将 N,4,4-三甲氧基-N,2-二甲基丁酰胺的 Et_2O (1.5mL) 溶液加入。将反应在 -78°C 下搅拌 15 小时然后升温至 -40°C 。将反应用水淬灭并且使用 Et_2O 和 DCM 混合物萃取。使用分相器干燥然后浓缩, 并使用硅胶 (庚烷- EtOAc , 1 : 0 至 0 : 1) 纯化得到 5-(4,4-二甲氧基-2-甲基丁酰基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (33mg , 48%)。

[0263] 步骤 (e) : 在 5-(4,4-二甲氧基-2-甲基丁酰基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (33mg , 0.09mmol) 的 CHCl_3 (1.5mL) 溶液中加入 TFA (0.4mL) 和水 (0.4mL) 并将反应在室温下搅拌 3 小时。将混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液和 CH_2Cl_2 稀释。分离有机相并且将水相用 CH_2Cl_2 萃取。然后将有机相用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。将合并的萃取相用分相器干燥并浓缩。获得所需的 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-甲基-5-(2-甲基-4-氧代丁酰基)-1H-吡唑-4-甲腈 (29mg , 100%) , 其立即用于下一步骤。

[0264] 步骤 (f) : 在环境温度下在密闭的微波管中向搅拌的 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-甲基-5-(2-甲基-4-氧代丁酰基)-1H-吡唑-4-甲腈 (29mg , 0.09mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液 (2mL) 中加入甲胺 (2.0M 甲醇溶液, 0.61mL , 1.2mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 14 小时并且在减压下浓缩。使用二氧化硅柱 (庚烷/ CH_2Cl_2 / Et_2O -1 : 0 : 0-1 : 1 : 0-0 : 1 : 0-0 : 1 : 1) 纯化得到 5-(1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (20mg , 62%)。

[0265] 步骤 (g) : 将 5-(1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (20mg , 0.06mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (3mL) 并且加入 BBr_3 (1M DCM 溶液, 0.3mL , 0.3mmol) 并且在室温下搅拌过夜。将反应用水淬灭并使用 CH_2Cl_2 萃取。浓

缩并使用制备 HPLC 纯化得到 5-(1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (10mg, 53%)。还分离得到 5-(5-溴-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (7mg)。

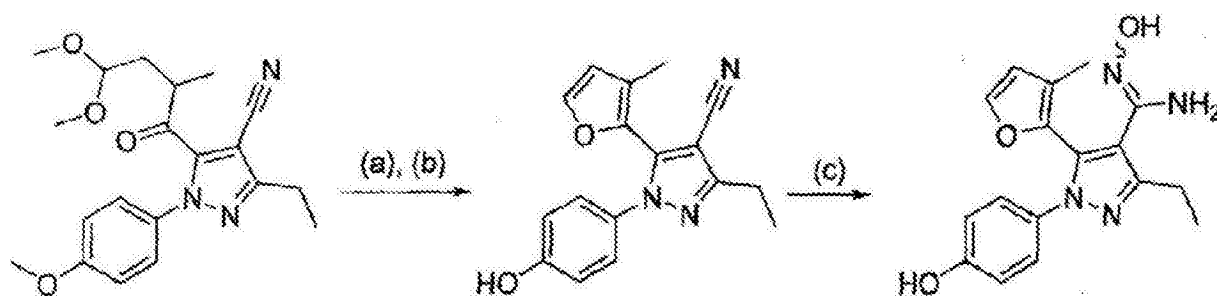
[0266] 步骤 (h): 将羟胺 (16.3M 水溶液, 0.3mL, 4.8mmol) 加入至 5-(1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (10mg, 0.032mmol) 的 MeOH (0.6mL) 溶液中并且将反应在微波反应器中在 150℃ 下搅拌 20 分钟。粗反应使用制备 HPLC 纯化得到 E85-(1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (4.27mg, 39%)。标题化合物 ¹H-NMR 鉴别结果显示产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 异构体还是 (Z) 异构体。ES/MS m/z: 344.12 (M+H), 342.24 (M-H); ¹H NMR (丙酮-d₆, 500MHz): 8.11 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J = 8.8Hz), 6.70 (d, 1H, J = 2.87Hz), 6.67 (m, 1H), 6.61 (dd, 1H, J = 2.6, 11.9Hz), 5.83 (d, 1H, J = 2.71), 3.38 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) 和 1.72 (s, 3H)。

[0267] 步骤 (i): 将羟胺 (16.3M 水溶液, 0.3mL, 4.8mmol) 加入至 5-(5-溴-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (7mg, 0.018mmol) 的 MeOH (0.6mL) 溶液并且将反应在微波中在 150℃ 下搅拌 20 分钟。将粗反应使用制备 HPLC 纯化得到 E95-(5-溴-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (2.47mg, 33%)。标题化合物 ¹H-NMR 鉴别结果显示产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 异构体还是 (Z) 异构体。ES/MS m/z: 422.00, 424.00 (M+H), 420.09, 422.07 (M-H); ¹H NMR (丙酮-d₆, 500MHz): 8.11 (s, 1H), 7.20 (t, 1H, J = 8.8Hz), 6.86 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.62 (dd, 1H, J = 2.6, 11.9Hz), 3.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) 和 1.66 (s, 3H)。

[0268] 实施例 10

[0269] 3-乙基-N'-羟基-1-(4-羟基苯基)-5-(3-甲基呋喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲腈 (E10)

[0270]



根据路线5所得

[0271] (a) MeNH₂, HCl_{conc}, (MeOH); (b) BBr₃ (CH₂Cl₂); (c) NH₂OH (MeOH)

[0272] 路线 6

[0273] 步骤 (a): 在环境温度下在密闭的微波管中向搅拌的 5-(4,4-二甲氧基-2-甲基丁酰基)-3-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (20mg, 0.05mmol) 的 MeOH (1.5mL) 溶液中加入甲胺 (2.0M 甲醇溶液, 0.20mL, 0.4mmol) 和浓 HCl (0.1mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌 14 小时然后加入另外的甲胺 (2.0M 甲醇溶液, 2.70mL, 5.4mmol) 和浓 HCl (0.3mL)

并且将反应加热至 80℃进行 14 小时。加入水和 CH₂Cl₂, 进行相分离并且将有机相在减压下浓缩。使用二氧化硅柱 (庚烷 /CH₂Cl₂/Et₂O-1 : 0 : 0-1 : 1 : 0-0 : 1 : 0-0 : 1 : 1) 纯化得到 3- 乙基 -1-(4- 甲氧基苯基) -5-(3- 甲基咪唑 -2- 基) -1H- 吡唑 -4- 甲腈 (5mg, 0.02mmol, 30%)。

[0274] 步骤 (b) : 将 3- 乙基 -1-(4- 甲氧基苯基) -5-(3- 甲基咪唑 -2- 基) -1H- 吡唑 -4- 甲腈 (5mg, 0.02mmol) 溶解在 CH₂Cl₂ (3mL) 中并且加入 BBr₃ (1MDCM 溶液, 0.3mL, 0.3mmol) 并在室温下搅拌过夜。将反应用水淬灭并且用 CH₂Cl₂ 萃取。浓缩得到粗品 3- 乙基 -1-(4- 羟基苯基) -5-(3- 甲基咪唑 -2- 基) -1H- 吡唑 -4- 甲腈 (5mg, 0.02mmol, 100%), 其直接用于下一步骤。

[0275] 步骤 (c) : 将羟胺 (16.3M 水溶液, 0.3mL, 4.8mmol) 加入至 3- 乙基 -1-(4- 羟基苯基) -5-(3- 甲基咪唑 -2- 基) -1H- 吡唑 -4- 甲腈 (5mg, 0.02mmol) 的 MeOH (0.6mL) 溶液中并且将反应在微波反应器中在 150℃下搅拌 20 分钟。将粗反应通过制备 HPLC 纯化得到 3- 乙基 -N' - 羟基 -1-(4- 羟基苯基) -5-(3- 甲基咪唑 -2- 基) -1H- 吡唑 -4- 甲脒 (3.34mg, 63%)。标题化合物 ¹H-NMR 鉴别结果显示产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 脒异构体还是 (Z) 脒异构体。ES/MS m/z : 327.1 (M+H), 325.23 (M-H); ¹HNMR (丙酮 -d₆, 500MHz) : 8.13 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J = 1.9Hz), 7.05 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.36 (d, 2H, J = 1.9Hz), 2.83 (q, 2H, J = 7.6Hz), 1.76 (s, 3H), 和 1.26 (t, 3H, J = 7.6Hz)。

[0276] 实施例 11、12、13 和 14

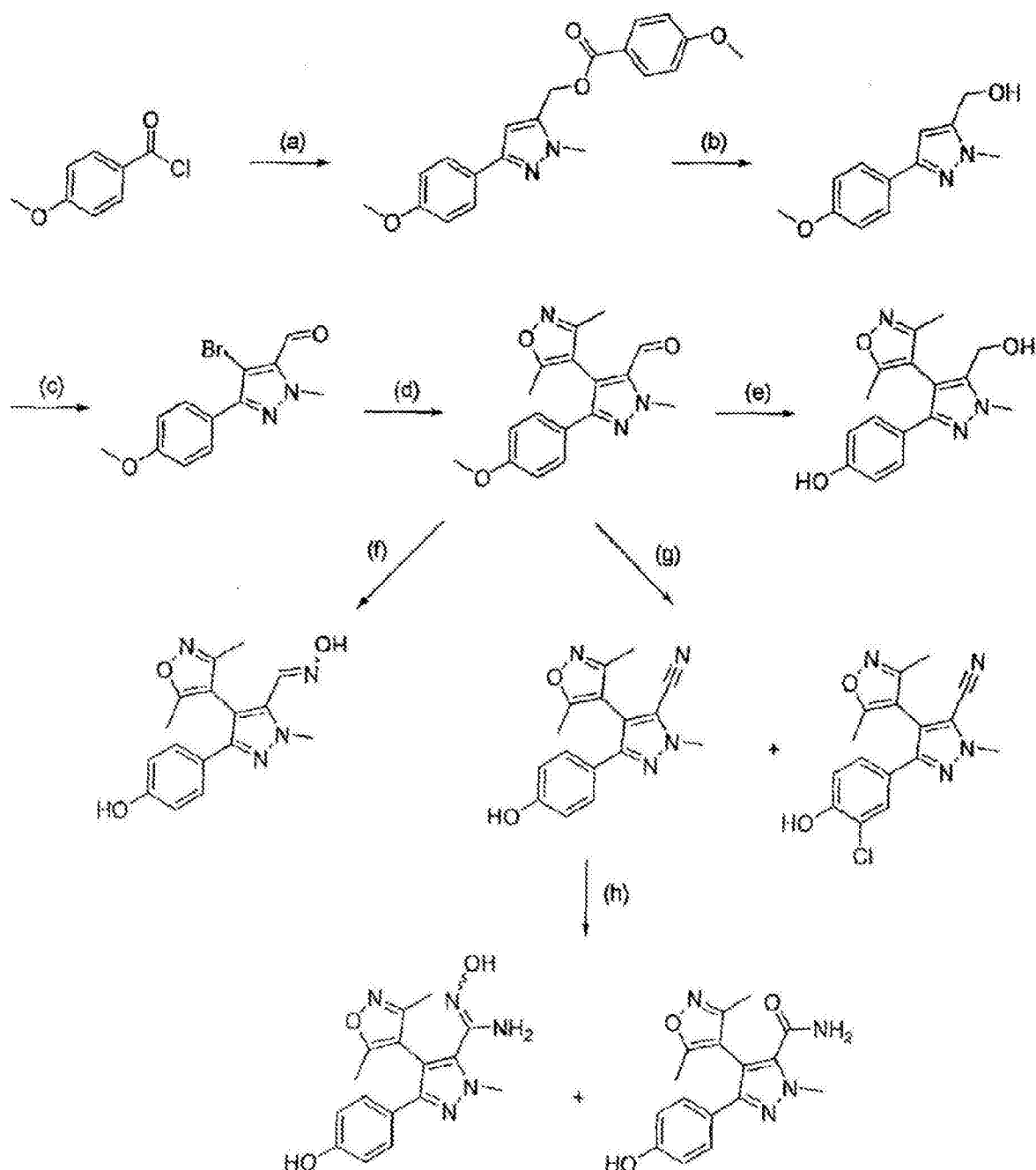
[0277] 4-(4-(3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基) -5-(羟基甲基) -1- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基) 苯酚 (E11)

[0278] 4-(3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基) -3-(4- 羟基苯基) -1- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 甲醛脒 (E12)

[0279] 4-(3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基) -N' - 羟基 -3-(4- 羟基苯基) -1- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 甲脒 (E13)

[0280] 4-(3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基) -3-(4- 羟基苯基) -1- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 甲酰胺 (E14)

[0281]



[0282] (a) 1) 丙-2-炔-1-醇, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, TEA, 2) MeOH, AcOH, MeNHNH₂; (b) LiBH₄ (EtOAc); (c) 1) NBS (MeCN) 2) Dess-Martin-periodinane; (d) 3,5-二甲基异噁唑-4-基硼酸, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, (DME/H₂O); (e) 1) LiBH₄ (Et₂O), 2) BF₃·Me₂S (DCM); (f) 1) NH₂OH·HCl, 吡啶 (EtOH), 2) BF₃·Me₂S (DCM); (g) 1) NH₂OH·HCl, 吡啶 (EtOH), 2) SOCl₂, 3) BF₃·Me₂S (DCM); (h) NH₂OH (DMSO/水)

[0283] 路线 7

[0284] 步骤 (a): 将丙-2-炔-1-醇 (61.7mg, 1.10mmol)、甲氧基苯甲酰氯 (396mg, 2.32mmol) 和三乙胺 (229 μL, 1.65mmol) 在 THF (2.5mL) 中的混合物在室温下搅拌 50 分钟, 然后将 PdCl₂(PPh₃)₂ (30.9mg, 0.04mmol)、CuI (16.8mg, 0.09mmol) 和另一 1.5 当量三乙胺 (167mg, 1.65mmol) 加入至混合物中, 用 N₂ 脱气并且在室温下搅拌 1 小时。然后将 MeOH (0.6mL)、AcOH (0.6mL) 和甲基胍 (118 μL, 2.2mmol) 加入至反应混合物中并且在 150℃

下用微波照射 25 分钟。将混合物浓缩并且在硅胶上纯化得到 (3-(4- 甲氧基苯基)-1- 甲基-1H- 吡唑-5- 基) 甲基 4- 甲氧基苯甲酸酯 (269mg, 0.76mmol, 69%)。

[0285] 步骤 (b): 在 (3-(4- 甲氧基苯基)-1- 甲基-1H- 吡唑-5- 基) 甲基 4- 甲氧基苯甲酸酯 (80.0mg, 0.23mmol) 的 THF/ 乙醚 (2mL/3mL) 溶液中加入 LiBH_4 (12.0mg, 0.44mmol), 并且将反应在室温下搅拌 2 小时。TLC 表明低消耗, 因而加入更多的 LiBH_4 (12.0mg, 0.44mmol) 并且搅拌过夜, 用水淬灭并用 EtOAc (2×10mL) 萃取, 浓缩并在硅胶上纯化得到 (3-(4- 甲氧基苯基)-1- 甲基-1H- 吡唑-5- 基) 甲醇 (44.0mg, 0.20mmol, 89%)。

[0286] 步骤 (c): 将 (3-(4- 甲氧基苯基)-1- 甲基-1H- 吡唑-5- 基) 甲醇 (398mg, 1.82mmol) 和 N- 溴代丁二酰亚胺 (341mg, 1.91mmol) 的 MeCN (35mL) 溶液在室温下搅拌 40 分钟。在溶液中加入戴斯-马丁-氧化剂 (Dess-Martin periodane) (812mg, 1.91mmol) 并且在室温下搅拌过夜。将反应混合物过滤, 浓缩并在硅胶上纯化得到 4- 溴-3-(4- 甲氧基苯基)-1- 甲基-1H- 吡唑-5- 甲醛 (477mg, 1.62mmol, 89%)。

[0287] 步骤 (d): 将 4- 溴-3-(4- 甲氧基苯基)-1- 甲基-1H- 吡唑-5- 甲醛 (74.5mg, 0.25mmol)、3,5- 二甲基异噁唑-4- 基硼酸 (53.4mg, 0.38mmol)、 K_2CO_3 (140mg, 1.01mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14.6mg, 0.01mmol) 在 1 DME/ 水 (1mL/1mL) 中的混合物用氩气吹扫并且在 140℃ 下用微波照射 30 分钟, 加入 3mL 水后用 EtOAc (3×4mL) 萃取。将混合物浓缩并且在硅胶上纯化得到 4-(3,5- 二甲基异噁唑-4- 基)-3-(4- 甲氧基苯基)-1- 甲基-1H- 吡唑-5- 甲醛 (25.6mg, 0.08mmol, 33%)。

[0288] 步骤 (e): 在 4-(3,5- 二甲基异噁唑-4- 基)-3-(4- 甲氧基苯基)-1- 甲基-1H- 吡唑-5- 甲醛 (4.1mg, 0.013mmol) 的乙醚 (3mL) 溶液中加入 LiBH_4 (12mg, 0.55mmol) 并且在室温下搅拌过夜。然后将反应用水淬灭并且用 EtOAc 萃取, 通过分相器过滤并且浓缩。在粗产品的 DCM (1mL) 溶液中加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1M DCM 溶液, 0.2mL, 0.2mmol) 并且在室温下搅拌过夜。所形成的沉淀用 0.5mL DCM 洗涤两次, 用 MeOH 溶解并且在制备 HPLC 上纯化以得到 E114-(4-(3,5- 二甲基异噁唑-4- 基)-5-(羟基甲基)-1- 甲基-1H- 吡唑-3- 基) 苯酚 (2.8mg, 0.009mmol, 71%)。ES/MS m/z : 299.6 (M+H), 297.7 (M-H); ^1H NMR (MeOD, 500MHz): 7.18 (m, 2H), 6.71 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.20 (s, 3H) 和 1.87 (s, 3H)。

[0289] 步骤 (f): 将 4-(3,5- 二甲基异噁唑-4- 基)-3-(4- 甲氧基苯基)-1- 甲基-1H- 吡唑-5- 甲醛 (9.1mg, 0.029mmol)、盐酸羟胺 (54.9mg, 0.79mmol) 和吡啶 (69 μL , 0.85mmol) 在干燥 EtOH (1mL) 中的混合物在微波中在 100℃ 下加热 3 分钟。加入 1mL 2M HCl 和 5mL DCM 并进行相分离。将有机相通过分相器过滤并且浓缩以得到粗产品, 其溶解于 DCM (0.5mL)。加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1M DCM 溶液, 0.5mL, 0.5mmol) 并且将混合物在室温下搅拌过夜。加入甲醇以淬灭反应并且将混合物在制备 HPLC 上纯化得到 E124-(3,5- 二甲基异噁唑-4- 基)-3-(4- 羟基苯基)-1- 甲基-1H- 吡唑-5- 甲醛肟 (3.0mg, 0.01mmol, 32%)。标题化合物 ^1H -NMR 鉴别结果显示肟产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 肟异构体还是 (Z) 肟异构体。ES/MS m/z : 313.22 (M+H), 311.21 (M-H); ^1H NMR (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.92 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.79 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.15 (s, 3H) 和 1.86 (s, 3H)。

[0290] 步骤 (g): 将 4-(3,5- 二甲基异噁唑-4- 基)-3-(4- 甲氧基苯基)-1- 甲基-1H- 吡唑-5- 甲醛 (45.0mg, 0.14mmol)、盐酸羟胺 (100mg, 1.45mmol) 和吡啶 (129 μL , 1.59mmol) 在乙醇 (1mL) 中的混合物在微波中在 100℃ 下加热 3 分钟。加入 1mL 2M HCl 和 5mL DCM。

形成沉淀,发现其为所需的产品。将剩余溶液用 DCM(5×3mL) 萃取。将 DCM 层通过分相器过滤并且与沉淀一起浓缩以得到粗产物。向其中加入亚硫酸氯(3mL) 并且将混合物在室温下搅拌 2 小时并浓缩。加入干燥 DCM(1mL) 和 $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1M DCM 溶液, 0.5mL, 0.5mmol) 并在室温下搅拌过夜。浓缩混合物并加入甲醇以淬灭反应。将粗产物在硅胶上纯化以得到 4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲腈 (30.5mg, 0.01mmol, 68%), 和 3-(3-氯-4-羟基苯基)-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲腈 (6.0mg, 0.018mmol, 13%)。

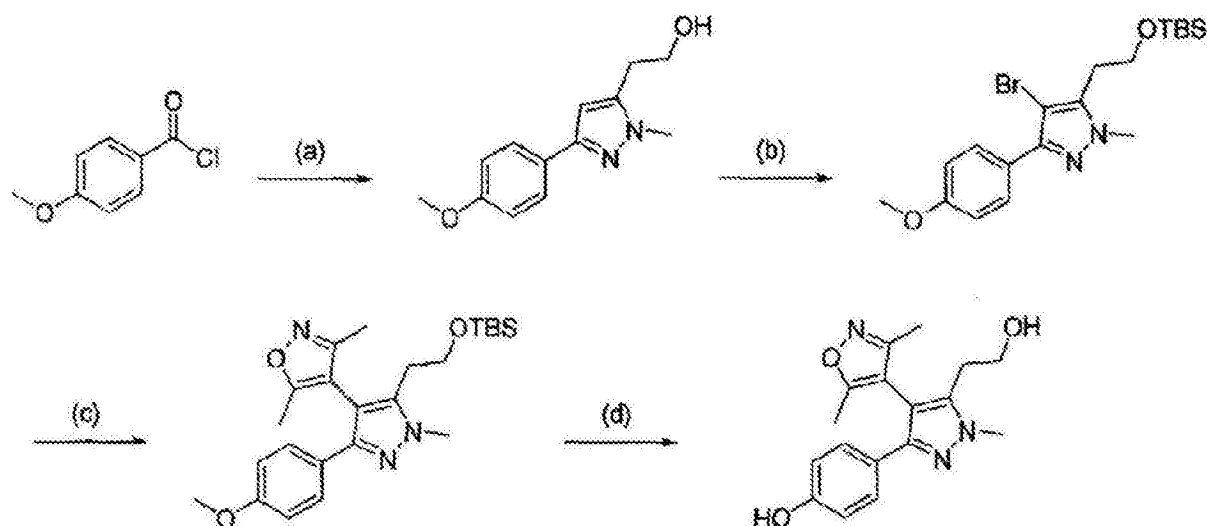
[0291] 步骤 (h): 向 4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲腈的 DMSO(1.5mL) 溶液中加入中性羟胺溶液 (2M 水溶液, 1.27mL, 2.55mmol) 并且在 130℃ 下搅拌 10 分钟。加入 EtOAc 和水并且进行相分离。将粗产物在制备 HPLC 上纯化得到 E134-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N'-羟基-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲腈 (11.3mg, 0.035mmol, 34%) ES/MS m/z : 328.1 (M+H), 326.5 (M-H); ^1H NMR (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.29 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.10 (s, 3H) 和 1.88 (s, 3H), 和 E144-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 (12.7mg, 0.041mmol, 40%), ES/MS m/z : 313.1 (M+H), 311.5 (M-H); ^1H NMR (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.25 (m, 2H), 6.79 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.11 (s, 3H) 和 1.92 (s, 3H)。

[0292] 对于实施例 18, 标题化合物 ^1H -NMR 鉴别结果显示产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 异构体还是 (Z) 异构体。

[0293] 实施例 15

[0294] 4-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(2-羟基乙基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基) 苯酚 (E15)

[0295]



[0296] (a) 1) 丁-3-炔-1-醇, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI, TEA, 2) AcOH, MeNHNH_2 (MeOH); (b) 1) NBS (MeCN), 2) TBSOTf, TEA (DCM); (c) 3,5-二甲基异噁唑-4-基硼酸, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 (DME/水); (d) $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (DCM)

[0297] 路线 8

[0298] 步骤 (a): 将 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (14.0mg, 0.02mmol) 和 CuI (7.6mg, 0.04mmol) 加入到干燥 THF (2mL) 中并且脱气。将 4-甲氧基苯甲酰氯 (171mg, 1.0mmol)、丁-3-炔-1-醇

(77.1mg, 1.1mmol) 和三乙胺 (292 μ L, 1.1mmol) 加入至混合物中并在室温下搅拌 1 小时。将甲基肼 (50.7mg, 1.1mmol) 与 MeOH (0.5mL) 和乙酸 (0.5mL) 一起加入至反应混合物中并且将混合物在 150 $^{\circ}$ C 用微波照射 10 分钟。将溶液浓缩并且在硅胶上纯化得到 2-(3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙醇 (173mg, 0.74mmol, 74%)。

[0299] 步骤 (b): 将 2-(3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙醇 (153mg, 0.66mmol) 和 N-溴代丁二酰亚胺 (123mg, 0.69mmol) 的干燥 MeCN (4mL) 溶液在 0 $^{\circ}$ C 下搅拌 40 分钟, 浓缩并不经过进一步纯化而使用。

[0300] 将粗产物溶解于 DCM (6mL) 并加入 TEA (183 μ L, 1.31mmol)。将混合物在室温下搅拌 5 分钟, 然后在 0 $^{\circ}$ C 下加入 TBSOTf (159 μ L, 0.69mmol) 并且将反应在 0 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时, 浓缩并在硅胶上纯化得到 4-溴-5-(2-(叔丁基二甲基甲硅氧基)乙基)-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (281mg, 0.66mmol, 100%)。

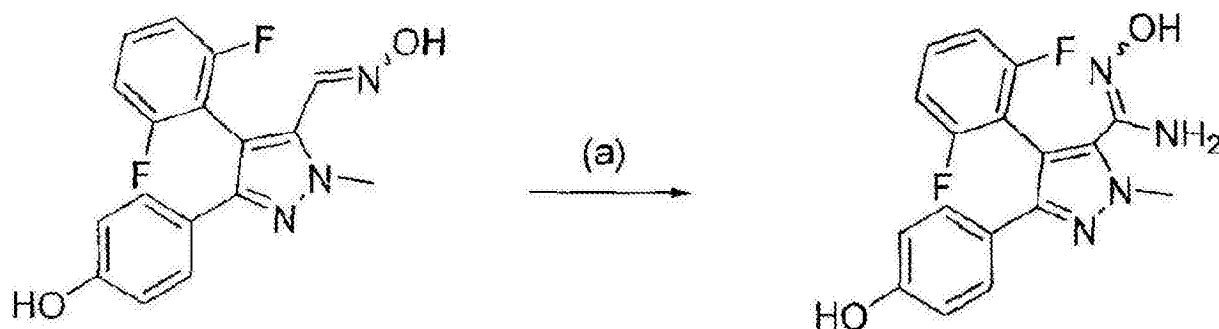
[0301] 步骤 (c): 将 4-溴-5-(2-(叔丁基二甲基甲硅氧基)乙基)-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (140mg, 0.33mmol)、3,5-二甲基异噁唑-4-基硼酸 (92.8mg, 0.66mmol)、K₂CO₃ (328mg, 2.37mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (19.0mg, 0.02mmol) 在 DME (1mL) 和水 (1mL) 中的混合物用氩气吹扫并用微波在 140 $^{\circ}$ C 照射 20 分钟。不能实现完全转化。过滤混合物以移除钯黑。持续进行微波照射直至实现完全转化。总共使用 3,5-二甲基异噁唑-4-基硼酸 (233mg, 1.66mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (57.0mg, 0.06mmol) 并进行三次照射。加入水并且将粗混合物用 EtOAc 萃取。在硅胶上纯化得到 4-(5-(2-(叔丁基二甲基甲硅氧基)乙基)-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,5-二甲基异噁唑 (34.4mg, 0.078mmol, 24%)。

[0302] 步骤 (d): 向 4-(5-(2-(叔丁基二甲基甲硅氧基)乙基)-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,5-二甲基异噁唑 (41.5mg, 0.094mmol) 的 DCM (3mL) 溶液中加入 BF₃ * Me₂S (1M DCM 溶液, 0.5mL, 0.5mmol) 并且将混合物在室温下搅拌过夜。弃去 DCM 层并且将沉淀用另外 0.2mL DCM 洗涤。将粗产品在硅胶上纯化得到 4-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-(2-羟基乙基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯酚 (28.6mg, 0.091mmol, 97%) ES/MS m/z: 314.22 (M+H), 312.31 (M-H); ¹H NMR (MeOD, 500MHz): 7.15 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.54 (t, 2H, J = 6.8Hz), 2.70 (t, 2H, J = 6.8Hz), 2.16 (s, 3H) 和 1.87 (s, 3H)。

[0303] 实施例 16

[0304] 4-(2,6-二氟苯基)-N'-羟基-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒 (E16)

[0305]



[0306] 根据路线 7 所得

[0307] (a) 1) Ac_2O , 2) NH_2OH (DMSO/ 水)

[0308] 路线 9

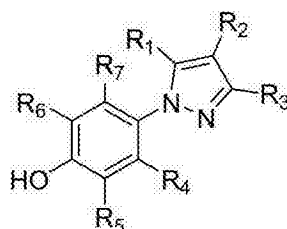
[0309] 步骤 (a): 将 4-(2,6-二氟苯基)-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟 (30.0mg, 0.09mmol) 的乙酸酐 (1mL) 溶液在微波中照射 20 分钟。加入 1.5ml 水并且将混合物在室温下搅拌 3 小时, 用 DCM 萃取, 用分相器过滤并浓缩。将粗产品溶于 DMSO (1mL) 并加入中性羟胺溶液 (50wt% 水溶液, 0.12mL, 1.96mmol)。将混合物在微波中在 130℃ 下搅拌 10 分钟。加入 EtOAc 和水并进行相分离。将混合物在制备 HPLC 上纯化以获得 (Z)-4-(2,6-二氟苯基)-N'-羟基-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒 (5.2mg, 0.016mmol, 18%)。标题化合物 $^1\text{H-NMR}$ 鉴别结果显示肟产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 肟异构体还是 (Z) 肟异构体。ES/MS m/z : 345.11 (M+H), 343.26 (M-H); $^1\text{H NMR}$ (MeOD, 500MHz): 7.37 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.65 (m, 2H) 和 3.99 (s, 3H)。

[0310] 实施例 17-42

[0311] 下面化合物按照上面通用方法 I、II 和 III 制备。通用方法的单独步骤的完整实验细节记载于上面实施例 1、2、3、4、5 和 6 中。

[0312] 对于每个实施例 18、19、20、23、24、25、27 和 30-42, 标题化合物 $^1\text{H-NMR}$ 鉴别结果显示肟产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 肟异构体还是 (Z) 肟异构体。对于每个实施例 21、22、26、28 和 29, 标题化合物 $^1\text{H-NMR}$ 鉴别结果显示产物为 (E) 或 (Z) 肟异构体的约 1 : 1 的混合物。

[0313]



[0314]

E17	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒		
$R_1 =$	3,5-二甲基-异噁唑-4-基	$R_2 = \text{CN}$	$R_3 =$ 甲基
$R_4 = \text{H}$	$R_5 = \text{H}$	$R_6 = \text{H}$	$R_7 = \text{H}$
ES/MS m/z : 295.15 (正离子 M + H), 293.17 (负离子 M - H); $^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.23 m 2H; 6.91 m 2H; 2.43 s 3H; 2.30 s 3H; 1.91 s 3H.			

[0315]

E18	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(4-羟基苯基)-3-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛肟		
$R_1 =$	3,5-二甲基-异噁唑-4-基	$R_2 =$ 肟基甲基	$R_3 =$ 异丙基
$R_4 = \text{H}$	$R_5 = \text{H}$	$R_6 = \text{H}$	$R_7 = \text{H}$
ES/MS m/z : 341.15 (正离子 M + H), 339.22 (负离子 M - H); $^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.85 s 1H; 7.14 m 2H; 6.85 m 2H; 3.41 m 1H; 2.17 s 3H; 1.85 s 3H; 1.80 dd (3.3/7.1Hz) 3H.			

[0316]

E19	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-4-甲醛肟		
R ₁ =	3,5-二甲基-异噁唑-4-基	R ₂ =	肟基甲基
R ₄ =	H	R ₅ =	H
R ₆ =	H	R ₇ =	H
ES/MS m/z: 298.13 (正离子 M + H), 296.18 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.14 m 2H; 6.85 m 2H; 6.33 s 1H; 2.64 m 2H; 2.14 s 3H; 1.87 s 3H; 1.73 m 2H; 1.00 t (7.6Hz) 3H.			

[0317]

E20	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-N'-羟基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ =	3,5-二甲基-异噁唑-4-基	R ² =	N-羟基甲脒基
R ₄ =	H	R ₅ =	H
R ₆ =	H	R ₇ =	H

[0318]

ES/MS m/z: 342.2 (正离子 M + H), 340.23 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.11 m 2H; 6.85 m 2H; 2.81 m 2H; 2.11 s 3H; 1.88 s 3H; 1.27 t (7.6Hz) 3H.			
--	--	--	--

[0319]

E21	1-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-N'-羟基-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ =	3,5-二甲基-异噁唑-4-基	R ² =	N-羟基甲脒基
R ₄ =	H	R ₅ =	F
R ₆ =	F	R ₇ =	H
ES/MS m/z: 378.17 (正离子 M + H), 376.21 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 6.97 m 2H; 2.81 m 2H; 2.18 s 3H; 1.92 s 3H; 1.27 t (7.7Hz) 3H.			

[0320]

E22	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-1-(3-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ =	3,5-二甲基-异噁唑-4-基	R ² =	N-羟基甲脒基
R ₄ =	H	R ₅ =	F
R ₆ =	H	R ₇ =	H
ES/MS m/z: 360.18 (正离子 M + H), 358.24 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.13 m 1H; 7.00 m 1H; 6.92 m 1H; 2.82 m 2H; 2.14 s 3H; 1.90 s 3H; 1.27 t (7.6Hz) 3H.			

[0321]

E23	1-(2,3-二氟-4-羟基苯基)-5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-乙基-N'-羟基-1H-吡唑-4-甲脒		
$R_1 =$	3,5-二甲基-异噻唑-4-基	$R^2 =$	N-羟基甲脒基
$R_4 =$	F	$R_5 =$	F
$R_6 =$	H	$R_7 =$	H
ES/MS m/z: 378.19 (正离子 M + H), 376.2 (负离子 M - H); ^1H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.13 m 1H; 6.93 m 1H; 2.95 m 2H; 2.11 s 3H; 1.98 s 3H; 1.27 t (7.5Hz) 3H.			

[0322]

E24	5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-乙基-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-1H-吡唑-4-甲脒		
$R_1 =$	3,5-二甲基-异噻唑-4-基	$R^2 =$	N-羟基甲脒基
$R_4 =$	F	$R_5 =$	H
$R_6 =$	H	$R_7 =$	H
ES/MS m/z: 360.24 (正离子 M + H), 358.27 (负离子 M - H); ^1H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.30 t (8.8Hz) 1H; 6.76 m 1H; 6.65 m 1H; 2.82 q (7.49Hz) 2H; 2.09 s 3H; 1.97 s 3H; 1.26 t (7.49Hz) 3H			

[0323]

E25	(E)或(Z)-1-(2,3-二氟-4-羟基苯基)-5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-乙基-1H-吡唑-4-甲脒肟		
$R_1 =$	3,5-二甲基-异噻唑-4-基	$R^2 =$	肟基甲基
$R_3 =$	乙基		

[0324]

$R_4 =$	F	$R_5 =$	F
$R_6 =$	H	$R_7 =$	H
ES/MS m/z: 363.21 (正离子 M + H), 361.23 (负离子 M - H); ^1H NMR 丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.25 s 1H; 7.15 m 1H; 6.93 m 1H; (在 H ₂ O 下没有 m 2H); 2.14 s 3H; 1.93 s 3H; 1.26 t (7.6Hz) 3H.			

[0325]

E26	(E)或(Z)-1-(2,3-二氟-4-羟基苯基)-5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-乙基-1H-吡唑-4-甲脒肟		
$R_1 =$	3,5-二甲基-异噻唑-4-基	$R^2 =$	肟基甲基
$R_3 =$	乙基		
$R_4 =$	F	$R_5 =$	F
$R_6 =$	H	$R_7 =$	H
ES/MS m/z: 363.2 (正离子 M + H), 361.25 (负离子 M - H); ^1H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.86 s 1H; 7.15 m 1H; 6.92 m 1H; 2.87 m 2H; 2.17 s 3H; 1.97 s 3H; 1.27 t (7.7Hz) 3H.			

[0326]

E27	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-1-(2-氟-4-羟基苯基)-1H-吡唑-4-甲醛肟		
$R_1 =$	3,5-二甲基-异噁唑-4-基	$R^2 =$	肟基甲基
$R_3 =$	乙基	$R_4 =$	F
$R_5 =$	H	$R_6 =$	H
$R_7 =$	H	ES/MS m/z: 345.16 (正离子 M + H), 343.24 (负离子 M - H); ^1H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.85 s 1H; 7.35 m 1H; 6.77 m 1H; 6.66 m 1H; 2.86 m 2H; 2.14 s 3H; 1.95 s 3H; 1.27 t (7.8Hz) 3H.	

[0327]

E28	1-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-1H-吡唑-4-甲醛肟		
$R_1 =$	3,5-二甲基-异噁唑-4-基	$R^2 =$	肟基甲基
$R_3 =$	乙基	$R_4 =$	H
$R_5 =$	F	$R_6 =$	F
$R_7 =$	H	ES/MS m/z: 363.19 (正离子 M + H), 361.22 (负离子 M - H); ^1H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.83 s 1H; 7.00 m 2H; 2.86 m 2H; 2.25 s 3H; 1.91 s 3H; 1.28 t (7.5Hz) 3H.	

[0328]

E29	1-(2,5-二氟-4-羟基苯基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-N'-羟基-1H-吡唑-4-甲脒		
$R_1 =$	3,5-二甲基-异噁唑-4-基	$R^2 =$	N-羟基甲脒基
$R_3 =$	乙基	$R_4 =$	H
$R_5 =$	F	$R_6 =$	H
$R_7 =$	F	ES/MS m/z: 378.17 (正离子 M + H), 376.21 (负离子 M - H); ^1H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.32 m 1H; 6.87 m 1H; 2.82 m 2H; 2.11 s 3H; 1.99 s 3H; 1.26 t (7.6Hz) 3H.	

[0329]

E30	1-(2,5-二氟-4-羟基苯基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-1H-吡唑-4-甲醛肟		
-----	---	--	--

[0330]

$R_1 =$	3,5-二甲基-异噁唑-4-基	$R^2 =$	肟基甲基
$R_3 =$	乙基	$R_4 =$	H
$R_5 =$	F	$R_6 =$	H
$R_7 =$	F	ES/MS m/z: 363.13 (正离子 M + H), 361.21 (负离子 M - H); ^1H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.85 s 1H; 7.39 m 1H; 6.86 m 1H; 2.86 m 2H; 2.16 s 3H; 1.97 s 3H; 1.28 t (7.4Hz) 3H.	

[0331]

E31	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基-异噁唑-4-基		R ² = N-羟基甲脒基	R ₃ = 甲基
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 346.19 (正离子 M + H), 344.25 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.29 (t, 1H, J=8.7Hz), 6.76 (m, 1H), 6.65 (dd, 1H, J=12.0, 2.6Hz), 2.37 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)和 1.98 (s, 3H).			

[0332]

E32	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-丙基-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基-异噁唑-4-基		R ² = N-羟基甲脒基	R ₃ = 丙基
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 374.2 (正离子 M + H), 372.22 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.29 (t, 1H, J=8.3Hz), 6.76 (m, 1H), 6.65 (dd, 1H, J=11.9, 2.6Hz), 2.77 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.74 (m, 2H)和 0.97 (t, 3H, J=0.3Hz).			

[0333]

E33	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛脒		
R ₁ = 3,5-二甲基-异噁唑-4-基		R ² = 脒基甲基	R ₃ = 甲基
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 331.24 (正离子 M + H), 329.21 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.34 (t, 1H, J=8.8Hz), 6.77 (m, 1H), 6.66 (dd, 1H, J=12.1, 2.7Hz), 2.41 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)和 1.96 (s, 3H).			

[0334]

E34	1-(2,3-二氟-4-羟基苯基)-3-乙基-5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛脒		
R ₁ = 1-甲基-1H-吡咯-2-基		R ² = 脒基甲基	R ₃ = 乙基
R ₄ = F	R ₅ = F	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 347.23 (正离子 M + H), 345.21 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.80 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.81 (t, 1H, J=2.3Hz), 6.05 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.88 (q, 2H, J=7.6Hz)和 1.27 (t, 3H, J=7.6Hz).			

[0335]

E35	2-(2-氟-4-羟基苯基)-2',4',5-三甲基-2H,2'H-3,3'-二吡唑-4-甲醛肟		
$R_1 = 1,4\text{-二甲基-1H-吡唑-5基}$		$R^2 = \text{肟基甲基}$	$R_3 = \text{甲基}$
$R_4 = \text{F}$	$R_5 = \text{H}$	$R_6 = \text{H}$	$R_7 = \text{H}$
ES/MS m/z: 330.24 (正离子 $M + H$), 328.28 (负离子 $M - H$); $^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.76 (s, 1H), 7.27 (t, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.21 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.64 (dd, 1H, $J=12.0, 2.5\text{Hz}$), 3.56 (s, 3H), 2.44 (s, 3H) 和 1.73 (s, 3H).			

[0336]

E36	2-(2-氟代-4-羟基苯基)-N'-羟基-2',4',5-三甲基-2H,2'H-3,3'-二吡唑-4-甲脒		
$R_1 = 1,4\text{-二甲基-1H-吡唑-5基}$		$R^2 = \text{N-羟基甲脒基}$	$R_3 = \text{甲基}$
$R_4 = \text{F}$	$R_5 = \text{H}$	$R_6 = \text{H}$	$R_7 = \text{H}$
ES/MS m/z: 345.22 (正离子 $M + H$), 343.28 (负离子 $M - H$); $^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.22 (t, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.14 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.62 (dd, 1H, $J=12.0, 2.6\text{Hz}$), 3.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)和 1.70 (s, 3H).			

[0337]

E37	5-(2,6-二甲基苯基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒		
$R_1 = 2,6\text{-二甲基苯基}$		$R^2 = \text{N-羟基甲脒基}$	$R_3 = \text{甲基}$
$R_4 = \text{F}$	$R_5 = \text{H}$	$R_6 = \text{H}$	$R_7 = \text{H}$
ES/MS m/z: 355.18 (正离子 $M + H$), 353.21 (负离子 $M - H$); $^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.14 (t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.08 (t, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.01 (m, 2H), 6.58 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)和 2.07 (s, 6H).			

[0338]

E38	5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-3-乙基-N'-羟基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-4-甲脒		
$R_1 = 2,5\text{-甲基-1H-吡咯-1-基}$		$R^2 = \text{N-羟基甲脒基}$	$R_3 = \text{乙基}$
$R_4 = \text{H}$	$R_5 = \text{H}$	$R_6 = \text{H}$	$R_7 = \text{H}$
ES/MS m/z: 340.19 (正离子 $M + H$), 338.22 (负离子 $M - H$); $^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6 , 500MHz): 6.92 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 5.87 (s, 2H), 2.88 (q, 2H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.91 (s, 6H)和 1.28 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$).			

[0339]

E39	5-(2,6-二甲基苯基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛肟		
$R_1 = 2,6\text{-二甲基苯基}$		$R^2 = \text{肟基甲基}$	$R_3 = \text{甲基}$
$R_4 = \text{F}$	$R_5 = \text{H}$	$R_6 = \text{H}$	$R_7 = \text{H}$

[0340]

ES/MS m/z: 340.16 (正离子 $M + H$), 338.2 (负离子 $M - H$); 1H NMR (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.58 (s, 1H), 7.19 (t, 1H, $J=7.7Hz$), 7.14 (t, 1H, $J=8.9Hz$), 7.06 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.59 (dd, 1H, $J=12.1, 2.6Hz$), 2.44 (s, 3H)和 2.03 (s, 6H).

[0341]

E40	5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-(3-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒		
$R_1 =$	2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基	$R^2 =$	N-羟基甲脒基
$R_4 =$	H	$R_5 =$	F
$R_6 =$	H	$R_7 =$	H
ES/MS m/z: 344.13 (正离子 $M + H$), 342.2 (负离子 $M - H$); 1H NMR (丙酮- d_6 , 500MHz): 6.95 (t, 1H, $J=8.9Hz$), 6.73 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)和 1.92 (s, 6H).			

[0342]

E41	1-(2,3-二氟-4-羟基苯基)-5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒		
$R_1 =$	2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基	$R^2 =$	N-羟基甲脒基
$R_4 =$	F	$R_5 =$	F
$R_6 =$	H	$R_7 =$	H
ES/MS m/z: 362.11 (正离子 $M + H$), 360.16 (负离子 $M - H$); 1H NMR (丙酮- d_6 , 500MHz): 6.90 (m, 2H), 5.78 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)和 1.96 (s, 6H).			

[0343]

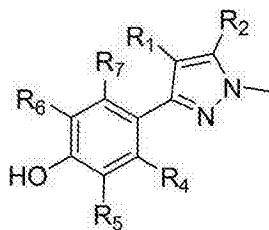
E42	1-(3,5-二氟-4-羟基苯基)-5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒		
$R_1 =$	2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基	$R^2 =$	N-羟基甲脒基
$R_4 =$	H	$R_5 =$	F
$R_6 =$	F	$R_7 =$	H
ES/MS m/z: 362.16 (正离子 $M + H$), 360.22 (负离子 $M - H$); 1H NMR (丙酮- d_6 , 500MHz): 6.57 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 2.43 (s, 3H)和 1.93 (s, 6H).			

[0344] 实施例 43-50

[0345] 下列化合物按照上述通用方法 V 和 VI 制备。该通用方法的单独步骤的完整实验细节记载于上面实施例 11、12、13 和 14 中。

[0346] 对于每个实施例 44、45、47、48 和 50, 标题化合物 1H -NMR 鉴别结果显示脒产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 脒异构体还是 (Z) 脒异构体。

[0347]



[0348]

E43	3-(3-氯-4-羟基苯基)-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺		
R ₁ = 3,5-二甲基异噁唑-4-基		R ² = N-羟基甲脒基	
R ₄ = H	R ₅ = Cl	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 347, 349.1 (正离子 M + H), 345.1, 346.9 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.49 (d, 1H, J=2.2Hz), 7.13 (dd, 1H, J=8.6, 2.2Hz), 6.96 (d, 1H, J=8.6Hz), 4.12 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)和 1.95 (s, 3H).			

[0349]

E44	4-(2,6-二氯苯基)-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟		
R ₁ = 2,6-二氯苯基		R ² = 肟基甲基	
R ₄ = H	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 330.07 (正离子 M + H), 328.07 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.92 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.74 (m, 2H)和 4.11 (s, 3H).			

[0350]

E45	4-(2,6-二氯苯基)-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟		
R ₁ = 2,6-二氯苯基		R ² = 肟基甲基	
R ₄ = H	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 362.6, 364.4 (正离子 M + H), 362.5, 360.1 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.81 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.71 (m, 2H)和 4.12 (s, 3H).			

[0351]

E46	4-(2,6-二氯苯基)-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺		
R ₁ = 2,6-二氯苯基		R ² = 甲酰胺	
R ₄ = H	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 362.02, 364.00 (正离子 M + H), 360.05, 362.11 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.57 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H, J=9.0, 7.4Hz), 7.18 (m, 2H), 6.71 (m, 2H)和 4.17 (s, 3H).			

[0352]

E47	4-(2,6-二氯苯基)-N'-羟基-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
R ₁ = 2,6-二氯苯基		R ² = N-羟基甲脒基	
R ₄ = H	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 377.01, 379.04 (pos. M + H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.48 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H, J=9.0, 7.2Hz), 7.21 (m, 2H), 6.70 (m, 2H)和 4.01 (s, 3H).			

[0353]

E48	4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟		
R ₁ = 3,5-二甲基异噁唑-4-基		R ² = 肟基甲基	
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 331.06 (正离子 M + H), 329.17 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.99 (s, 1H), 7.24 (t, 1H, J=8.5Hz), 6.70 (dd, 1H, J=8.5, 2.4Hz), 6.55 (dd, 1H, J= 11.9, 2.4Hz), 4.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)和 1.87 (s, 3H).			

[0354]

E49	4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺		
R ₁ = 3,5-二甲基异噁唑-4-基		R ² = 甲酰胺	
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 331.07 (正离子 M + H), 329.13 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.21 (t, 1H, J=8.6Hz), 6.70 (dd, 1H, J=8.6, 2.4Hz), 6.55 (dd, 1H, J= 11.8, 2.4Hz), 4.13 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)和 1.93 (s, 3H).			

[0355]

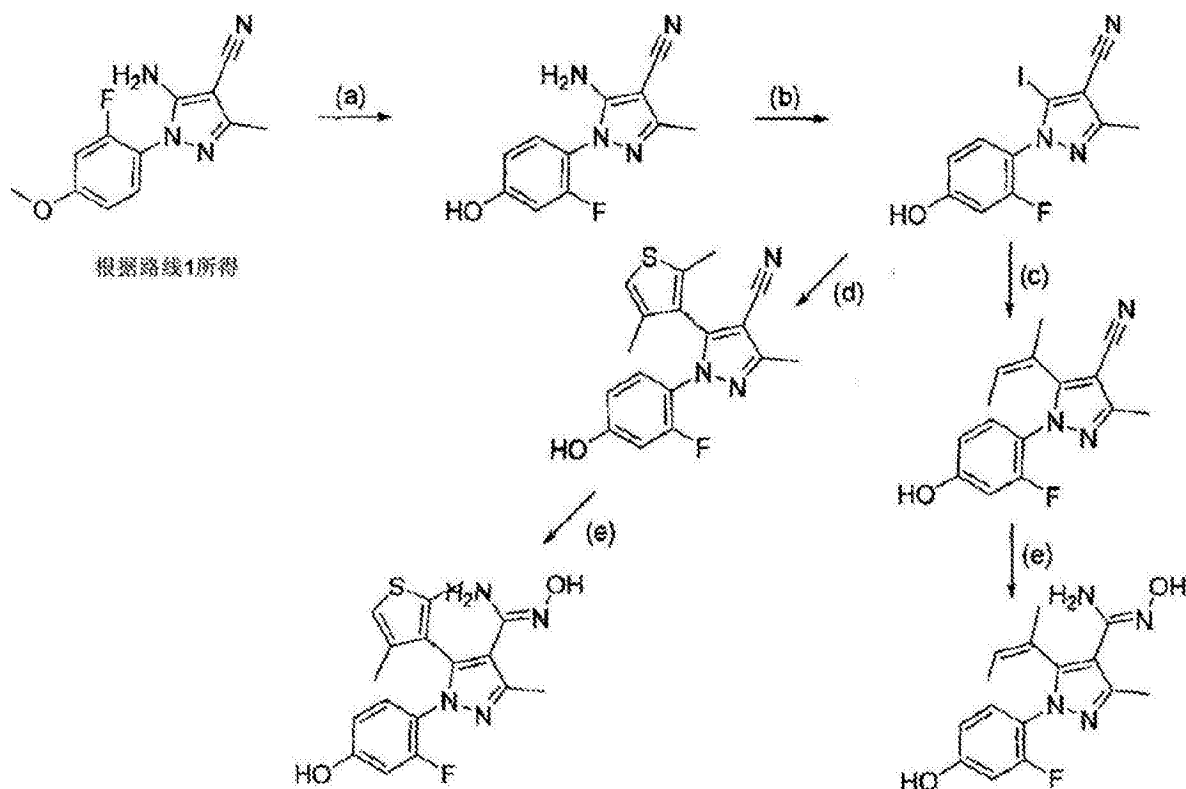
E50	4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基异噁唑-4-基		R ² = N-羟基甲脒基	
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 346.09 (正离子 M + H), 344.17 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.22 (t, 1H, J=8.5Hz), 6.71 (dd, 1H, J=8.5, 2.4Hz), 6.57 (dd, 1H, J= 11.9, 2.4Hz), 4.00 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)和 1.91 (s, 3H).			

[0356] 实施例 51 和 52

[0357] 5-((Z)-丁-2-烯-2-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (E51)

[0358] 5-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (E52)

[0359]



[0360] (a) $\text{BBr}_3(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$; (b) 亚硝酸异戊酯, 二碘甲烷 (MeCN); (c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, (E)-丁-2-烯-2-基硼酸, $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{DME}/\text{H}_2\text{O})$; $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 三丁基(2,4-二甲基噻吩-3-基)锡烷 ($\text{DME}/\text{二氧杂环己烷}$); (e) $\text{NH}_2\text{OH}(\text{MeOH}/\text{水})$

[0361] 路线 10

[0362] 步骤 (a): 将 5-氨基-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (256mg, 1.0mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (25mL) 中并且加入 BBr_3 (1M DCM 溶液, 4.91mL, 4.91mmol) 并在室温下搅拌过夜。反应用水淬灭, 用 CH_2Cl_2 萃取, 使用分相器干燥。浓缩得到 5-氨基-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (232.1mg, 100%), 其直接用于下一步骤。

[0363] 步骤 (b): 向搅拌的 5-氨基-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (114mg, 0.49mmol) 的 MeCN (2.5mL) 溶液中加入二碘甲烷 (0.293mL, 3.63mmol), 然后加入亚硝酸异戊酯 (0.029mL, 0.216mmol)。使用加热枪加热反应容器以引发反应。剩余的亚硝酸异戊酯 (0.261mL, 1.94mmol) 加入后, 将反应在 50°C 下搅拌 1 小时。将反应用 DCM 稀释并且浓缩至二氧化硅中并使用硅胶 (庚烷-EtOAc 1:0 至 0:1) 纯化以得到 1-(2-氟-4-羟基苯基)-5-碘-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (90.0mg, 53%)。

[0364] 步骤 (c): 将 1-(2-氟-4-羟基苯基)-5-碘-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (40mg, 0.12mmol)、(E)-丁-2-烯-2-基硼酸 (23.3mg, 0.23mmol)、 K_2CO_3 (96.7mg, 0.70mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13.47mg, 0.01mmol) 在 DME (1mL) 和水 (1mL) 中的混合物用 N_2 冲洗并且在 150°C 下用微波照射 10 分钟。加入水和 DCM 并进行相分离。浓缩有机相并且将粗产物用 HPLC 纯化得到 (Z)-5-(丁-2-烯-2-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (23.0mg, 73%)。

[0365] 步骤 (d): 将 1-(2-氟-4-羟基苯基)-5-碘-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (40mg, 0.12mmol)、三丁基(2,4-二甲基噻吩-3-基)锡烷 (140.3mg, 0.35mmol) 和

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (24.55mg, 0.03mmol) 与 0.5mL 脱气的二氧杂环己烷和 0.5mL 脱气的 DME 在氮气下在微波瓶中混合。将反应在 145℃ 下在微波中进行 30 分钟。加入水, 将混合物用 CH_2Cl_2 萃取并且浓缩有机层。将粗产品使用 HPLC 纯化得到 5-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (13mg, 34%)。

[0366] 步骤 (e): 将羟胺 (50wt% 水溶液, 0.5mL, 8.11mmol) 加入至溶解于 MeOH (1.0mL) 的 (Z)-5-(丁-2-烯-2-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (22mg, 0.08mmol) 中或将羟胺 (50wt% 水溶液, 0.24mL, 3.97mmol) 加入至溶解于 MeOH (0.8mL) 的 5-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (13mg, 0.04mmol) 中。将反应在微波中在 150℃ 下加热 15 分钟。使用制备 HPLC 纯化得到 5-((Z)-丁-2-烯-2-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (E51) (11.44mg, 46%), ES/MS m/z : 305.08 (M+H), 303.13 (M-H); $^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.22 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.83 (s, 3H) 和 1.39 (d, 3H, $J = 6.7\text{Hz}$) 或 5-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (E52) (4.31mg, 30%) ES/MS m/z : 361.05 (M+H), 359.17 (M-H); $^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.14 (t, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.83 (q, 1H, $J = 1.0\text{Hz}$), 6.66 (m, 1H), 6.61 (dd, 1H, $J = 11.9, 2.7\text{Hz}$), 2.38 (s, 3H), 2.16 (s, 3H) 和 1.94 (d, 3H, $J = 1.0\text{Hz}$)。

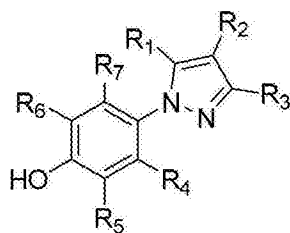
[0367] 标题化合物 $^1\text{H-NMR}$ 鉴别结果显示产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 异构体还是 (Z) 异构体。

[0368] 实施例 53-57

[0369] 下列化合物按照以上通用方法 I、III 和 VIII 制备。该通用方法的单独步骤的完整实验细节记载于上面实施例 1、2、3、6 和 51 中。

[0370] 对于每个实施例 53-57, 标题化合物 $^1\text{H-NMR}$ 鉴别结果显示产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 异构体还是 (Z) 异构体。

[0371]



[0372]

E53	5-(3,5-二甲基吡啶-4-基)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈		
$R_1 =$	3,5-二甲基吡啶-4-基	$R_2 =$	N-羟基甲腈基
$R_3 =$	甲基	$R_4 =$	F
$R_5 =$	H	$R_6 =$	H
$R_7 =$	H	$R_8 =$	H
ES/MS m/z : 356.1 (正离子 M + H), 354.21 (负离子 M - H); $^1\text{H NMR}$ (MeOD, 500MHz): 8.17 (s, 2H), 7.12 (t, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.56 (m, 1H), 6.49 (dd, 1H, $J=12.2, 2.6\text{Hz}$), 2.44 (s, 3H) 和 2.10 (s, 6H)。			

[0373]

E54	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N'-羟基-1-(4-羟基-2-甲基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ =	3,5-二甲基异噁唑-4-基	R ₂ = N-羟基甲脒基	R ₃ = 甲基
R ₄ =	甲基	R ₅ = H	R ₆ = H
ES/MS m/z: 342.1 (正离子 M + H), 340.19 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 6.89 (d, 1H, J=8.6Hz), 6.75 (d, 1H, J=2.6Hz), 6.65 (dd, 1H, J=8.6, 2.6Hz), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H) 和 1.95 (s, 3H)。			

[0374]

E55	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-N'-羟基-1-(4-羟基-2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ =	3,5-二甲基异噁唑-4-基	R ₂ = N-羟基甲脒基	R ₃ = 乙基
R ₄ =	甲基	R ₅ = H	R ₆ = H
ES/MS m/z: 356.09 (正离子 M + H), 354.2 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 6.88 (d, 1H, J=8.9Hz), 6.76 (d, 1H, J=2.7Hz), 6.64 (dd, 1H, J=8.9, 2.7Hz), 2.82 (q, 2H, J=7.5Hz), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)和 1.26 (t, 3H, J=7.5Hz)。			

[0375]

E56	5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-N'-羟基-1-(4-羟基-2-甲基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲		
-----	--	--	--

[0376]

	脒		
R ₁ =	2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基	R ₂ = N-羟基甲脒基	R ₃ = 甲基
R ₄ =	甲基	R ₅ = H	R ₆ = H
ES/MS m/z: 340.07 (正离子 M + H), 338.24 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 6.78 (d, 1H, J=2.6Hz), 6.71 (d, 1H, J=8.7Hz), 6.56 (dd, 1H; J=8.7, 2.6Hz), 5.76 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)和 1.96 (s, 6H)。			

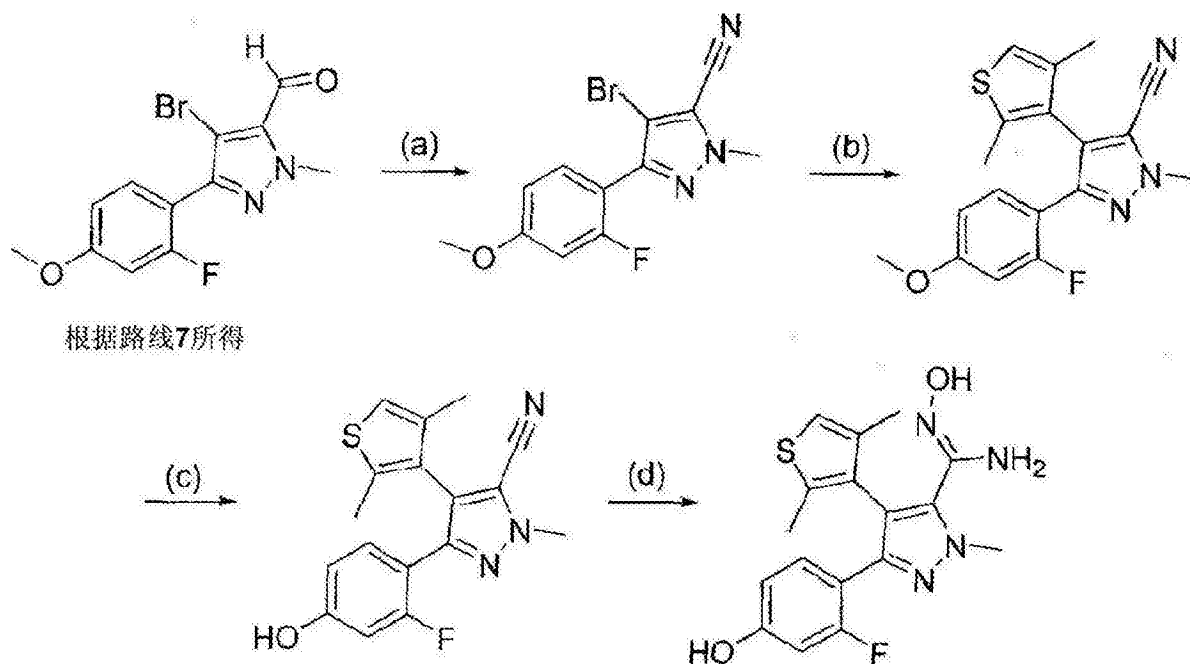
[0377]

E57	N'-羟基-1-(4-羟基-2-甲基苯基)-3-甲基-5-(2-甲基-5-丙基-1H-吡咯-1-yl)-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ =	2-甲基-5-丙基-1H-吡咯-1-基	R ₂ = N-羟基甲脒基	R ₃ = 甲基
R ₄ =	甲基	R ₅ = H	R ₆ = H
ES/MS m/z: 368.12 (正离子 M + H), 366.27 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 6.78 (d, 1H, J=2.6Hz), 6.69 (d, 1H, J=8.3Hz), 6.54 (dd, 1H; J=8.3, 2.6Hz), 5.83 (d, 1H, J=3.0Hz), 5.79 (d, 1H, J=3.0Hz), 2.41 (s, 3H), 2.27-2.09 (m, 5H), 1.99 (s, 3H), 1.56-1.38 (m, 2H)和 0.86 (t, 3H, J=7.4Hz)。			

[0378] 实施例 58

[0379] 4-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒 (E58)

[0380]



[0381] (a) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, 吡啶 (E0H); (b) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 三丁基(2,4-二甲基噻吩-3-基)锡烷, 三邻甲苯基膦 (DMF); (c) $\text{BF}_3 \cdot \text{SMe}_2(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$; (d) $\text{NH}_2\text{OH}(\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O})$

[0382] 路线 11

[0383] 步骤 (a): 将 4-溴-3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛 (64.9mg, 0.21mmol)、盐酸羟胺 (144mg, 2.07mmol) 和吡啶 (184 μL , 2.28mmol) 在乙醇 (2mL) 中的混合物在微波中于 110°C 加热 3 分钟。加入 DCM 并且形成沉淀, 即为所需产品。将剩余溶液用 DCM 萃取。将 DCM 层通过分相器分离并且与沉淀一起浓缩以得到粗产品。向其中加入醋酸酐 (1mL) 并且将混合物在微波中在 150°C 加热 50 分钟。加入 DCM 并且将混合物用 HCl (2M)、 NaHCO_3 (饱和) 洗涤, 然后通过分相器过滤。浓缩溶剂以得到 4-溴-3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒 (58.0mg, 89%)。

[0384] 步骤 (b): 4-溴-3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒 (49mg, 0.16mmol)、三丁基(2,4-二甲基噻吩-3-基)锡烷 (82.24mg, 0.20mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14.44mg, 0.02mmol) 和三邻甲苯基膦 (9.6mg, 0.03mmol) 与 1.5mL DMF 混合并且将混合物在瓶中在氮气下脱气。将瓶密封并且使反应在 85°C 下加热过夜。加入水, 将混合物用 CH_2Cl_2 萃取并且浓缩有机层。粗产物在二氧化硅上纯化以得到 4-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒 (17mg, 32%)。

[0385] 步骤 (c): 将 4-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒 (17mg, 0.05mmol) 溶解在干燥 DCM (2mL) 中并且加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1M DCM 溶液, 0.3mL, 0.3mmol) 并且将混合物在室温下搅拌过夜。浓缩混合物并且加入 MeOH 以淬灭反应。将粗产品在硅胶上纯化得到 4-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒 (7.0mg, 43%)。

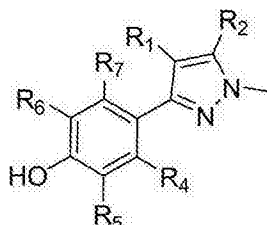
[0386] 步骤(d): 向 4-(2,4-二甲基噁吩-3-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲腈 (7mg, 0.02mmol) 的 DMSO (0.6mL) 溶液中加入中性羟胺溶液 (16M 水溶液, 0.33mL, 5.35mmol)。将反应在微波中在 150℃ 下加热 15 分钟。加入 EtOAc 和水并进行相分离。将粗产品用制备 HPLC 纯化得到 4-(2,4-二甲基噁吩-3-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒 (3.62mg, 47%)。标题化合物 $^1\text{H-NMR}$ 鉴别结果显示产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 异构体还是 (Z) 异构体。ES/MS m/z : 361.06 (M+H), 359.14 (M-H); $^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.05 (t, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.77 (q, 1H, $J = 0.9\text{Hz}$), 6.59 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.5\text{Hz}$), 6.51 (dd, 1H, $J = 11.7, 2.5\text{Hz}$), 4.01 (s, 3H), 2.07 (s, 3H) 和 1.88 (d, 3H, $J = 0.9\text{Hz}$)。

[0387] 实施例 59-68

[0388] 下列化合物按照上述通用方法 VI 和 IX 制备。该通用方法的独立步骤的完整实验细节记载于上面实施例 12、13、14、16 和 58 中。

[0389] 对于每个实施例 59、61、62、63、64、66、67 和 68, 标题化合物 $^1\text{H-NMR}$ 鉴别结果显示产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 异构体还是 (Z) 异构体。

[0390]



[0391]

E59	4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(3-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒脒		
R ₁ = 3,5-二甲基异噁唑-4-基		R ² = 脒基甲基	
R ₄ = H	R ₅ = F	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 331.05 (正离子 M + H), 329.14 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.94 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, J=12.6, 2.2Hz), 7.08 (m, 1H), 6.94 (t, 1H, J=9.0Hz), 4.09 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)和 1.89 (s, 3H)。			

[0392]

E60	4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(3-氟-4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺		
R ₁ = 3,5-二甲基异噁唑-4-基		R ² = 甲酰胺	
R ₄ = H	R ₅ = F	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 331.05 (正离子 M + H), 329.16 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.18 (dd, 1H, J=12.4, 1.9Hz), 7.03 (dd, 1H, J=8.4, 1.9Hz), 6.95 (t, 1H, J=8.4Hz), 4.12 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)和 1.94 (s, 3H).			

[0393]

E 61	4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(3-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基异噁唑-4-基		R ² = N-羟基甲脒基	

[0394]

R ₄ = H	R ₅ = F	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 346.02 (正离子 M + H), 344.19 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.21 (dd, 1H, J=12.6, 2.0Hz), 7.06 (dd, 1H, J=8.8, 2.0Hz), 6.93 (t, 1H, J=8.8Hz), 3.96 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)和 1.90 (s, 3H).			

[0395]

E62	(Z)-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-羟基-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟		
R ₁ = 3,5-二甲基异噁唑-4-基		R ² = 肟基甲基	
R ₄ = 甲基	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 327.08 (正离子 M + H), 325.14 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.46 (s, 1H), 6.92 (d, 1H, J=8.3Hz), 6.71 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.60 (dd, 1H, J=8.3, 2.2Hz), 3.93 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)和 1.76 (s, 3H).			

[0396]

E63	(E)-4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-羟基-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟		
R ₁ = 3,5-二甲基异噁唑-4-基		R ² = 肟基甲基	
R ₄ = 甲基	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 327.06 (正离子 M + H), 325.1 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.99 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, J=8.3Hz), 6.70 (d, 1H, J=2.5Hz), 6.60 (dd, 1H, J=8.3, 2.5Hz), 4.09 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 3H) 和 1.81 (s, 3H).			

[0397]

E64	4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N'-羟基-3-(4-羟基-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基异噁唑-4-基		R ² = N-羟基甲脒基	
R ₄ = 甲基	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 342.1 (正离子 M + H), 340.21 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.99 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, J=8.3Hz), 6.70 (d, 1H, J=2.5Hz), 6.60 (dd, 1H, J=8.3, 2.5Hz), 4.09 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)和 1.81 (s, 3H).			

[0398]

E65	4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N'-羟基-3-(4-羟基-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基异噁唑-4-基		R ² = 甲酰胺	
R ₄ = 甲基	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 327.06 (正离子 M + H), 325.19 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 6.86 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.71 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.61 (dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 4.12 (s, 3H), 2.09			

[0399]

(s, 3H), 2.01 (s, 3H)和 1.89 (s, 3H)。

[0400]

E66	4-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-N'-羟基-3-(4-羟基-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
R ₁ = 2,4-二甲基噻吩-3-基		R ² = N-羟基甲脒基	
R ₄ = 甲基	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 357.07 (正离子 M + H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 6.78 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.76 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J=2.5Hz), 6.50 (dd, 1H, J=8.4, 2.5Hz), 4.01 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)和 1.85 (s, 3H).			

[0401]

E67	4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基异噁唑-4-基		R ² = N-羟基甲脒基	
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 362.11 (正离子 M + H), 360.19 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.15 (t, 1H, J=8.6Hz), 6.65 (dd, 1H, J=8.6, 2.5Hz), 6.50 (dd, 1H, J=11.9, 2.5Hz), 4.01 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)和 2.08 (s, 3H).			

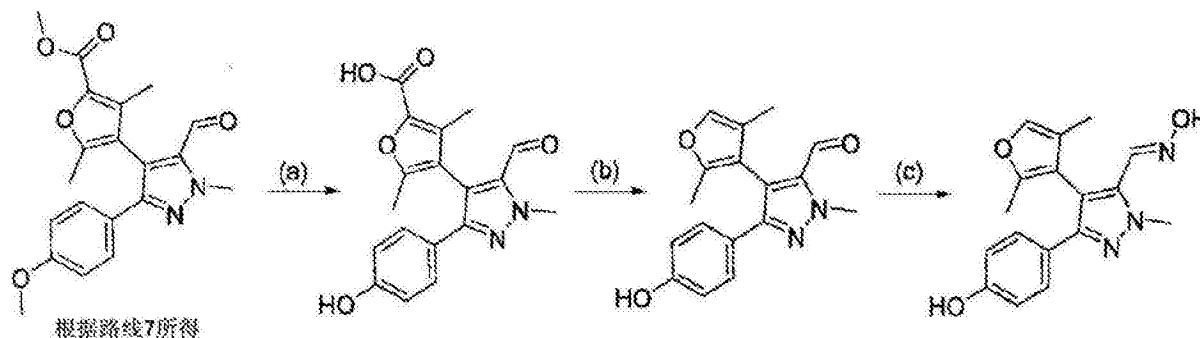
[0402]

E68	4-(2,6-二甲基苯基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-N'-羟基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
R ₁ = 2,6-二甲基苯基		R ² = N-羟基甲脒基	
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 355.11 (正离子 M + H), 353.22 (负离子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.09-6.99 (m, 4H), 6.54 (dd, 1H, J=8.5, 2.4Hz), 6.48 (dd, 1H, J=11.8, 2.4Hz), 4.03 (s, 3H)和 2.02 (s, 6H).			

[0403] 实施例 69

[0404] 4-(2,4-二甲基呋喃-3-基)-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒
(E69)

[0405]

[0406] (a) BBr_3 (CH_2Cl_2) ; (b) Cu_2O , 菲咯啉 (NMP/ 喹啉) ; (c) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, 吡啶 (EtOH)

[0407] 路线 12

[0408] 步骤 (a) : 将 4-(5-甲酰基-3-(4-甲基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,5-二甲基呋喃-2-羧酸甲酯 (55mg, 0.15mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (7.5mL) 中并且加入 BBr_3 (1M DCM 溶液, 0.75mL, 0.75mmol) 并且在室温下搅拌过夜。用水淬灭反应并且用 CH_2Cl_2 萃取。浓缩并通过二氧化硅短柱过滤得到 4-(5-甲酰基-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,5-二甲基呋喃-2-羧酸 (45mg, 75%), 其直接用于下一步骤。

[0409] 步骤 (b) : 将 4-(5-甲酰基-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,5-二甲基呋喃-2-羧酸 (45mg, 0.13mmol)、菲咯啉 (9.53mg, 0.05mmol) 和 Cu_2O (3.78mg, 0.026mmol) 在喹啉 (0.73mL) 和 NMP (2.19mL) 中的混合物用 N_2 吹扫并且在微波中在 190°C 下照射 15 分钟。加入 HCl (1M) 和 CH_2Cl_2 并进行相分离。用制备 HPLC 纯化粗产品得到 4-(2,4-二甲基呋喃-3-基)-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛 (20.0mg, 51%)。

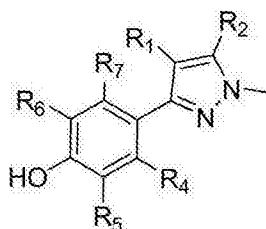
[0410] 步骤 (c) : 将 4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛 (20mg, 0.07mmol)、盐酸羟胺 (93.8mg, 1.35mmol) 和吡啶 (164 μL , 2.02mmol) 在干燥 EtOH (1.6mL) 中的混合物在微波中于 120°C 下加热 15 分钟。加入水和 DCM 并进行相分离。将粗产物用制备 HPLC 纯化得到 4-(2,4-二甲基呋喃-3-基)-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟 (6.2mg, 30%)。标题化合物 $^1\text{H-NMR}$ 鉴别结果显示肟产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 肟异构体还是 (Z) 肟异构体。ES/MS m/z : 312.1 (M+H), 310.26 (M-H) ; $^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6 , 500MHz) : 7.77 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.32 (q, 1H, $J = 1.0\text{Hz}$), 6.76 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H) 和 1.63 (q, 3H, $J = 1.0\text{Hz}$)。

[0411] 实施例 70 和 71

[0412] 下列化合物按照上述通用方法 VII 制备。该通用方法的独立步骤完整实验细节记载于上面实施例 12、13、14 和 16 中。

[0413] 对于每个实施例 70 和 71, 标题化合物 $^1\text{H-NMR}$ 鉴别结果显示肟产物为单一异构体, 但是不能确定所得的是 (E) 肟异构体还是 (Z) 肟异构体。

[0414]



[0415]

E70	4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟		
$R_1 = 3,5\text{-二甲基异噁唑-4-基}$		$R^2 = \text{肟基甲基}$	
$R_4 = H$	$R_5 = H$	$R_6 = H$	$R_7 = H$
ES/MS m/z: 329.1 (正离子 $M + H$), 327.36 (负离子 $M - H$); 1H NMR (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.80 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)和 2.04 (s, 3H).			

[0416]

E71	4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N'-羟基-3-(4-羟基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
$R_1 = 3,5\text{-二甲基异噁唑-4-基}$		$R^2 = N\text{-羟基甲脒基}$	
$R_4 = H$	$R_5 = H$	$R_6 = H$	$R_7 = H$
ES/MS m/z: 344.13 (正离子 $M + H$); 1H NMR (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.17 (m, 2H), 6.72 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)和 2.07 (s, 3H).			

[0417] 结合试验 1 :雌激素受体结合试验

[0418] 雌激素受体配体结合试验设计为闪烁逼近分析法 (scintillation proximity assay, SPA), 使用氘化雌二醇 (3H -E2) 和重组体表达的生物素化的雌激素受体结合区域。人 ER α (ER α -LBD, pET-N-AT#1, aa 301-595) 和 ER β (ER β -LBD, pET-N-AT#1, aa 255-530) 蛋白质的结合区域是在 22℃ 下在补充有 50 μ M 生物素的 2xLB 培养基中的 E. coli ((BL21, (DE3), pBirA)) 中制备。在 IPTG 诱导 (0.55mM) 3 小时后, 在 7300xg 下离心 15 分钟获得细胞并且将细胞颗粒在 -20℃ 下冷冻储藏。ER α 和 ER β 的提取使用 5g 悬浮于 50mL 提取缓冲液 (50mM Tris, pH 8.0, 100mM KCl, 4mMEDTA, 4mM DDT 和 0.1mM PMSF) 的细胞进行。将细胞悬浮液通过 Microfluidizer M-110L (Microfluidics) 进行两次并且在 15,000xg 下离心 60 分钟。将上清液分成等份并且在 -70℃ 下储存。

[0419] 将 ER α -LBD 或 ER β -LBD 提取物在测试缓冲液 (18mM K_2HPO_4 , 2mM KH_2PO_4 , 20mM Na_5MoO_4 , 1mM EDTA, 1mM TCEP) 中分别对于 α 和 β 以 1 : 676 和 1 : 517 稀释。稀释的受体浓度应当为 900fmol/L。使用抗生物素蛋白链球菌涂布的聚乙基甲基苯 SPA 珠 (RPNQ0007, GEHealthcare) 在 0.43mg/mL 浓度下在室温下预孵化提取物一小时。

[0420] 将测试化合物在 157 μ M 至 37.5pM 的浓度范围内进行评价。在试验中, 测试化合物原液应当在 100% DMSO 中以测试所需的最终浓度的 5 倍进行制备。DMSO 在 384 孔板的测试孔中的量为 20%。向测试板加入 18 μ L 等份的测试化合物, 然后加入 35 μ L 预孵化受体 /SPA 珠状混合物, 最后加入 35 μ L 的 3nM 3H -E2。将板用塑料密封膜覆盖, 在 1000rpm 下离心 1 分钟并且在振荡器中在室温下平衡过夜。第二天早上, 将板在 2000rpm 下离心 5 分钟并且在板闪烁计数器例如 PerkinElmer Microbeta 1450Trilux 上测量。

[0421] 对于可以替代受体的 3[H]-E2 的化合物, IC_{50} 值 (抑制 50% 的 3[H]-E2 结合所需的浓度) 由四个非线性参数逻辑斯谛模型测定; $b = ((b_{max} - b_{min}) / (1 + (I / IC_{50})^S)) + b_{min}$, I 是结合抑制剂的加入浓度, IC_{50} 是半数最大结合时抑制剂的浓度, S 为斜率系数。Microbeta 仪器产生平均 cpm (每分钟计数) 数值 / 每分钟并校正探测器间的个体变异, 从而产生校正

的 cpm 值。

[0422] 转录激活试验 1 :经 pERE-ALP 和人雌激素受体 α 稳定转染的人胚肾 293 细胞的转录激活试验

[0423] 表达载体 pMThER α 包括一个去除前导区的野生型人雌激素受体 α 的插入物。pERE-ALP 报告基因构成包含胎盘碱性磷酸酶 (ALP) 和卵黄原蛋白原雌激素响应要素 (ERE) 的分泌形式的基因。人胚肾 293 细胞分两步进行转染。首先,形成经 pERE-ALP 报告基因和 pSV2-Neo 转染的稳定的克隆混合物用于选择。其次,将稳定的克隆混合物用 pMThER α 和 pKSV-Hyg 抗性载体转染用于选择。所有的转染按照供应商的建议使用 Lipofectamine (Invitrogen) 进行。具有 pERE-ALP 和 pMThER α 二者的选择的克隆用于转录激活试验。

[0424] 将细胞以 12500 细胞每孔在具有 10% 右旋糖酐涂布的炭处理的 (DCC) 胎牛血清 (FBS)、2mM L- 谷氨酰胺和 50 μ g/ml 庆大霉素的 Ham' s F12Coon' s 改良培养基 (没有酚红) 中接种于 384- 孔板中。经过 24 小时孵化 (37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂) 后,丢弃接种培养基并用具有 1.5% DCC-FCS、2mM L- 谷氨酰胺并补充有 100U/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素的 20 μ l Ham' s F12Coon' s 改良培养基 (没有酚红) 代替。将所选化合物以 3.3pM 至 33 μ M 的 12 个浓度加入至孔中。将化合物溶解于 100% 二甲基亚砜 (DMSO) 中并且试验中 DMSO 的最终浓度为 0.1%。经过 72 小时孵化 (37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂) 后,培养基通过化学发光试验测试 ALP 活性;将 10 μ l 等份的细胞培养基与 100 μ l 测试缓冲液 (0.1M 二乙醇胺, 1mM MgCl₂) 和 0.5mM 3-(4- 甲氧基螺 1,2- 二氧杂环丁烷 -3,2' -(5' - 氯) - 三环 [3.3.1.1^{3,7}] 癸 -4- 基) 苯基磷酸二钠盐 (CSPD) (Tropix, Applied Biosystems) 混合并且在 37 $^{\circ}$ C 下孵化 20 分钟并在室温下孵化 15 分钟,之后在 Wallac Microbeta Trilux 1450-028 (PerkinElmer) 中测量化学发光信号 (一秒每孔)。半数最大有效浓度 (EC₅₀) 是用 Xlfit 软件版本 2.0 (IDBS) 或之后版本中四参数逻辑斯谛模型自与浓度 - 响应数据相应的曲线计算。

[0425] 转录激活试验 2 :经 pERE2-ALP 和人雌激素受体 β 稳定转染的人胚肾 293 细胞的转录激活试验

[0426] 已描述了表达报告基因载体 pERE2-ALP 和人雌激素受体 β (hER β 530) 的稳定 HEK293 细胞株的生成 (CRL-1573 ;American Type Culture Collection) (Mol Pharmacol 1998, 54, 105-112 ;Endocrinology 2002, 143, 1558-1561)。

[0427] 将细胞以 12500 细胞每孔在具有 10% 右旋糖酐涂布的炭处理 (DCC) 胚胎牛血清 (FBS)、2mM L- 谷氨酰胺和 50 μ g/ml 庆大霉素的 Ham' s F12Coon' s 改良培养基 (没有酚红) 中接种于 384- 孔板中。经过 24 小时孵化 (37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂) 后,丢弃接种培养基并且用具有 1.5% DCC-FCS、2mM L- 谷氨酰胺和 100U/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素的 20 μ l Ham' s F12 Coon' s 改良培养基 (没有酚红) 代替。将所选化合物以 3.3pM 至 33 μ M 范围的 12 个浓度加入至孔中。将化合物溶解于 100% 二甲基亚砜 (DMSO) 中并且试验中 DMSO 的最终浓度为 0.1%。经过 72 小时孵化 (37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂) 后,培养基通过化学发光试验测试 ALP 活性;将 10 μ l 等份的条件培养基与 100 μ l 测试缓冲液 (0.1M 二乙醇胺, 1mM MgCl₂) 和 0.5mM 3-(4- 甲氧基螺 1,2- 二氧杂环丁烷 -3,2' -(5' - 氯) - 三环 [3.3.1.1^{3,7}] 癸 -4- 基) 苯基磷酸二钠盐 (CSPD) (Tropix, Applied Biosystems) 混合并且在 37 $^{\circ}$ C 下孵化 20 分钟并在室温下孵化 15 分钟,之后在 Wallac Microbeta Trilux 1450-028 (PerkinElmer) 中测量化

学发光信号（一秒每孔）。LCPS 中表达的 ALP 活性与细胞表达的 ALP 水平直接成比例。测试化合物的半数最大有效浓度 (EC_{50}) 是用 Xlfit 软件版本 2.0 (IDBS) 或之后版本中的四参数逻辑斯谛模型自与浓度 - 响应数据相应的曲线计算。

[0428] 将实施例化合物在结合试验 1 和转录激活试验 1 和 2 中测试。

[0429] 实施例 1-71 的化合物显示出以下的一种或多种：

[0430] (i) 在结合试验 1 中在 IC_{50} 为 1 至 10,000nM 范围内与雌激素受体 α - 亚型的结合亲和力；

[0431] (ii) 在结合试验 1 中在 IC_{50} 为 1 至 10,000nM 范围内与雌激素受体 β - 亚型的结合亲和力；

[0432] (iii) 在转录激活试验 1 中在 EC_{50} 为 1 至 10,000nM 范围内对雌激素受体 α - 亚型的效力；

[0433] (iv) 在转录激活试验 1 中在 EC_{50} 为 1 至 10,000nM 范围内对雌激素受体 β - 亚型的效力。

[0434] 本发明优选的实施例化合物为在上文所示 IC_{50} 范围内的较低浓度下显示出与雌激素受体 β - 亚型的结合亲和力的化合物。例如，实施例 12、18、19、27、44、45、48 和 63 的化合物在结合试验 1 中在 IC_{50} 为 1 至 100nM 范围内显示出与雌激素受体 β - 亚型的结合亲和力。

[0435] 本发明优选的实施例化合物为在结合试验 1 中与雌激素受体 α - 亚型相比对雌激素受体 β - 亚型更有选择性的化合物。例如，实施例 3、4、6、8、12、18、19、26、27、33、38、39、44、45、56、58、59、63、66 和 68 的化合物在结合试验中对雌激素受体 β - 亚型的选择性为 10 或更大。

[0436] 本发明的优选的实施例化合物为在上述所示 EC_{50} 范围内的较低浓度下表现出对雌激素受体 β - 亚型的效力的化合物。例如，实施例 3-6、8、9、12、13、18、19、20、24-27、30-35、37-41、44、45、47、48、50、51、52、54-57、62-64、66-68、70 和 71 的化合物在转录激活试验 2 中在 EC_{50} 为 0.1 至 100nM 范围内表现出对雌激素受体 β - 亚型的效力。

[0437] 本发明优选的实施例化合物为在转录激活试验 1 和 2 中与雌激素受体 α - 亚型相比对雌激素受体 β - 亚型更有选择性的化合物。例如，实施例 3、5、8、13、19-22、24、31、32、36、48、50、51、54、64、67、70 和 71 的化合物在转录激活试验中对雌激素受体 β - 亚型的选择性为 50 或更大。