



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 87103953.2

[51]Int.Cl⁵

C07D231 / 12

[45]授权公告日 1995年4月19日

[24]颁证日 95.2.5

[21]申请号 87103953.2

[22]申请日 87.5.29

[30]优先权

[32]86.5.29 [33]US[31]867,996

[32]87.4.29 [33]US[31]042,661

[73]专利权人 邻位药品公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 迈克尔·保罗·瓦赫特

迈克尔·保罗·费罗

A61K 31 / 415

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 黄家伟

说明书页数:

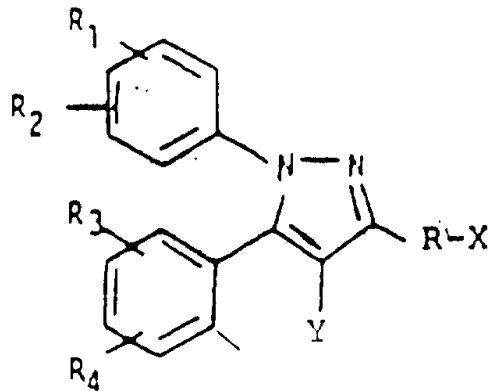
附图页数:

[54]发明名称 药物活性的1,5-二芳基-3-取代吡唑的
合成方法

[57]摘要

本发明公开了1,5-二芳基-3-取代吡唑的制备方法,组合物及其使用的方法,该吡唑能有效地用于哺乳动物中以减轻炎症及治疗心血管病。

1. 一种制备具有 ~~图 1~~ 式(I) 结构的化合物及其可药用盐的方法,



式中R₁, R₂, R₃和R₄可相同亦可不相同, 它们可分别选自氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、苯基、卤、羟基、C₁₋₈烷基磺酰基、C₁₋₈烷硫基、硝基、三氟甲基、 ω -三氟甲基C₁₋₈烷氧基、氨基、乙酰氨基、羧基、C₁₋₈烷基异羟肟酸基、或R₁ R₂或R₃ R₄同其各自相连接的苯基一起组成萘基;

R是含有2-16个碳原子的饱和或不饱和的烃基;

Y是氢、溴、氯或C₁₋₄烷基;

X选自羧基、羟基、乙酰基、C₁₋₈链烷酰基氧基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₆烷基羰基、肟基、氰基、氨基、C(O)-R₅、-C(O)C(O)-R₅、-NR₆OH、-NHR₆、-C(R₁₄)=NNH-2-噻唑啉、-CH(OH)R₁₄, 和 -C(=NH)N(OH)C₁₋₈烷基;

其中R₅选自氢、^{C₁₋₈}烷基、C₁₋₈烷氧基、NR₆R₇和-O-NR₆R₇;

其中R₆和R₇可相同或不相同, 它们可选自氢和C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、羟基、酰氧基、苄氧基、2-羟基C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基羧基、苯基、吡啶基、噻唑基、二氢噻唑基、5-四唑基、 ω -C₁₋₈链烷酸

酯、 $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_n \text{COR}_9$ 和 $-\text{OCOR}_{10}$;

其中 R_8 是氢、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{CO}-$ 叔丁基、 $-\text{COC}_7\text{H}_{15}$ 、 $-\text{CO}-$ 苯基、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{COCO}_2-\text{C}_{1-8}$ 烷基及 $-\text{COCONHOH}$;

其中 R_9 是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{ONa}$ 、二 C_{1-8} 烷基氨基,且 n 是2或3;

其中 R_{10} 是 $-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_{1-8}$ 烷基或叔丁基、 $-\text{CH}-\text{C}_{1-8}$ 烷基 $-\text{CO}-\text{Q}$,其中 Q 为低级烷基或 $-\text{H}$,

其中 R_{11} 和 R_{12} 相同或不同,为任何 C_{1-8} 烷基,环己基或一起形成 $\text{N}-$ 甲基哌嗪基;

其中 R_{13} 是氢、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{CO}-$ 叔丁基、 $-\text{COC}_7\text{H}_{15}$ 、 $-\text{CO}-$ 苯基、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{COCO}_2-\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $-\text{COCONHOH}$ 、 $-\text{COCO}_2\text{H}$ 、 $\text{COCON}(\text{C}_{1-8}\text{烷基})\text{OH}$ 及 $\text{PO}(\text{O}-\text{C}_{1-8}\text{烷基})$;

其中 R_{14} 是氢、 C_{1-8} 烷基、苯基或叔丁基;其中 R_{15} 和 R_{16} 相同或不同,它们可选自氢、 C_{1-8} 烷基和苯基;

条件是:

(a) Y 是溴或氯时, X 是 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5$,其中 R_5 是 NR_6R_7 且 R_6 是 OH , R_7 是 C_{1-8} 烷基;

(b) 当(i) $\text{R}-\text{X}$ 是 $(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 或 $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$,和(ii) R_3 和 R_4 为4-甲氧基、3-甲氧基-4-羟基、2-羟基或氢时, R_1 和 R_2 之中至少有一个不是氢;

(c) $\text{R}-\text{X}$ 一起含有由碳-碳键连结在一起的三个饱和的碳原子时, R_1 和 R_2 或 R_3 和 R_4 之中至少有一个不是氢,

或制备以下化合物的方法:

3-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]- $\text{N}-$ 环己基- $\text{N}-$ 羟基丙酰胺,

3-[5-(4-氯苯基)-1-甲氧苯基)-3-吡唑基]丙酰胺- $\text{N}-$ 乙酸乙酯,酰胺,

3-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]-N-(N-羟基乙酰氨基)丙酰胺 1/4水合物,

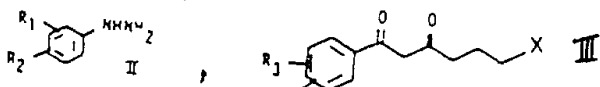
3-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]N-(N-羟基-N-甲基乙酰氨基)丙酰胺,

N-[2-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]乙基羰基]-(R)-半胱氨酸乙酯半水合物,

N-[2-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]乙基羰基]-S-甲基-(R)-半胱氨酸乙酯, 或

3-(3-乙酰乙酰氧丙基)-5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)吡唑;

该方法包括使具有式(II)的取代芳基肼或其酸加成盐同在烷基链中至少含有4个碳原子的下式III的1-芳基-(ω -取代的)-烷基-1,3-二酮反应, 该反应在基本上对所述反应条件惰性的溶剂中进行,



式中 R_1 , R_2 , R_3 和 R_4 同上定义, ω -取代基同上述X定义一样。

2. 根据权利要求1的制备方法, 其中所制备的化合物中的 R_2 和 R_4 均为氢, R_1 和 R_3 选自卤、三氟甲基、 C_{1-8} 烷基及 C_{1-8} 烷氧基。

3. 根据权利要求2的制备方法, 其中所制备的化合物中的R是直链的、饱和的并含有由碳-碳键连结在一起的三个碳原子。

4. 根据权利要求3的制备方法, 其中所制备的化合物中的X选自羟基、羧基、药物学上可接受的阳离子的羧酸盐、 $C(O)-NR_6R_7$ 其中 R_6 和 R_7 均选自氢、羟基、甲基、叔丁基、2-羟乙基和羧甲基。

5. 根据权利要求2的方法, 其中R是不饱和的并含有2-16个碳原子。

6. 根据权利要求5的制备方法, 其中X是羧基或其盐。

7. 根据权利要求1的方法, 其中式(I)化合物选自以下化合物N-羧甲基-3-[5-(4-氯苯基)-1'-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]丙酰胺基

-N-氯苯基, 3-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]-N-羟基-N-异丙基丙酰胺, 3-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]-N-环己基-N-羟基-丙酰胺, 和3-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-3-吡唑基]-N-乙基-N-羟基丙酰胺。

8. 根据权利要求1的方法, 其中式(I) 化合物选自以下化合物 3-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]-N-羟基-N-苯基丙酰胺, 3-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基] 丙胺, 3-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基] 丙醛, 5-(4-氯苯基)-3-(3-羟丙基)-1-(4-甲氧苯基) 吡唑和3-(3-羟丙基)-1-(4-甲氧苯基)-5-(4-甲苯基) 吡唑。

9. 根据权利要求1的方法, 其中式(I) 化合物选自以下化合物:

3-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]-N-羟基-N-甲基丙酰胺;

5-(4-氯苯基)-3-(3-羟丙基)-1-(4-甲氧苯基) 吡唑;

5-(4-三氟甲基苯基)-3-(3-羟丙基)-1-(4-甲氧苯基) 吡唑;

1-(4-溴苯基)-5-(4-氯苯基)-3-(3-羟丙基) 吡唑;

8-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-] 吡唑基5(Z)-辛烯酸钠;

3-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基] 丙酸钠;

3-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]-N-叔丁基-N-羟基丙酰胺;

3-[1-(4-甲氧苯基)-5-(4-甲苯基)-3-吡唑基]-N-羟基-N-甲基丙酰胺;

3-[1-(4-甲氧苯基)-5-(4-甲苯基)-3-吡唑基]-N-甲基-N-琥珀酰氧丙酰胺;

3-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]-N'-N'-二甲基甘

氮酰氧基-N-甲基丙酰胺;

N-[3-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]丙基]-N,N'-二羟基草酰胺; 或

N-乙酰基-N-乙氧基[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]丙酰胺。

10. 权利要求1的方法, 其中所述的反应在对所述反应条件惰性的溶剂中进行, 并且所述 ω -取代基对所述反应条件惰性, 其中所述芳基相同或不同, 且为单或二取代的苯基, 其中所述苯基取代基选自以下基团: 氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、苯基、卤素、羟基、C₁₋₈烷硫酰基、C₁₋₈烷硫基、硝基、三氟甲基、 ω -三氟甲基C₁₋₈烷氧基和萘基。

药物活性的1,5-二芳基-3-取代吡唑^的~~其~~合成方法

本发明是关于取代吡唑衍生物，尤其是1,5-二芳基-3-取代吡唑，它们在减轻炎症，气喘，过敏，心肌缺血，皮肤病症如牛皮癣，皮炎和胃肠炎病症（如肠炎综合症）方面具有药物活性，本发明也关于合成这些吡唑衍生物的方法。

已普通表明，由于非甾族抗炎药物(NSAID'S)例如消炎病，萘普生，异丁苯丙酸，甲苯酰吡咯乙酸，非诺洛药等的抑制环氧合酶的酶活性，从而减弱了前列腺素的生物合成。环氧合酶路径的前列腺最终产物主要是由早期炎症（包括痛觉过敏）所引起，其增加了血管的渗透性而造成水肿和发热。NSAID'S的减少这些症状的活性和效力主要是与抑制前列腺素生物合成的能力有关。

二十碳四烯酸新陈代谢的其它主要路径是脂肪氧化酶路径、二十碳四烯酸盐代谢的脂肪氧化酶产物，leukotrienes, hydroxyeicosatetraenoic acid (HETES)和hydroperoxyeicosatetraenoic acids (HPETES)，都显示出与疾病状态有关，其包括急性和慢性炎，关节炎，变应性和其它过敏性病症；皮肤病病症如牛皮癣，痤疮，应变皮炎，接触过敏，湿疹和其它病症；心肌缺血或梗塞，血栓栓塞或血管炎或血小板聚集所继发的心血管病症；以及痛觉过敏病症，妇科病如痛经，目镜炎，精液能动性等功能等。

另外的脂肪氧化酶路径的产品-Leukotriene B₄ (LTB₄)，以及HETES和HPETES能够居间诱导其它炎性物质如凝血恶烷和前列烷基，LTB₄对炎性细胞是趋化性的并且是痛觉过敏的。在质肤，肺，冠状循环，眼，胃

肠道和其它器官，以及在类风湿性关节炎病人的滑液体里都已检出好多种这些介质。在例如在类风湿性关节炎和慢性炎病症中，相信由于 LTB_4 的媒介使白细胞的慢性注入，最终造成关节糜烂。

可以相信，由于脂肪氧化酶路径的抑制剂能调整组织体和关节衰变的实际机理，所以它们能造成对炎性病症如类风湿性关节炎的相对性永久作用。经由环氧合酶路径抑制前列腺素合成的药物也能类似地调整和减轻。早期的炎性现象。具有抑制双酶路径的药物活性化合物（双重抑制剂），其类似浓度给患有有关节炎，过敏，皮肤病，心血管病，胃肠，目镜和妇科病的患者提供比现有抑制单酶路径的药物更好的替代物，而且不仅仅作为NSAID'S 用于环氧合酶（前列腺素合成）路径的主要抑制剂。

已有文献报道了一些1,5-二芳基-3-取代吡唑，并且报道其中的一些吡唑具有药理活性。

例如Fulmer等人在J.Het.Chem.,17:799-800(1980)上报道的1,3,5-三芳基吡唑的合成，同样在J.Het.Chem.,7:89-92(1970)上Foote等，J.Het.Chem.,9:183-185(1972)上Beam等，J.Pharm.Sci.,70:606-610(1981)上Soliman等以及J.C.S.Chem.Comm.,891(1979)上Barluenga等也有报道。在J.Pharm.Sci.,70:602-605(1981)上，Soliman等还报道合成3-甲基-1,5-二芳基吡唑（其中1位上的芳基是苯磺酰基脲素或硫脲）。上述报道中，只有Soliman等的二篇报道中讨论了一些具有药理活性吡唑的制备或吡唑的类似物，而其它所报道的物质是具有低血糖活性。

在Indian J.Chem.,Sect.B,17B:472-477(1979)上，Virmani等报道3-10-烷氨基烷基吡唑和其它化合物的合成。报道的1,5-二芳基-3-取代吡唑在1位是苯基，5位是4-硝基苯基，3位是 $(\text{CH}_2)_n\text{-NHCH}_3$ 基，式中n是3,4或5(3-5)。文章中指出其所制备的化合物分成若干类生物活性，其中，94个中的9个化合物是弱抗炎性活性，2个是利尿性的，

其它 2 个为弱抗癌性的。上面讨论的 1,5-二芳基-3- 取代吡唑不属于具有任何药理活性的化合物。

在 Zh. Org. Khim., 7:907-912 (1971) 上, Vereshchagin 等报导了 1,5-二芳基-3- 取代吡啶的合成, 所报导的 3-取代基是烷氧基, 亚烷基, 当 1,5-二芳基是未取代苯基时, 上述的烷氧基是甲氧基或苯氧基和亚烷基是亚甲基或异亚丙基。

John 和 Wagner-Jauregg 在 *Arzneim-Forsch. (Drug Res.)*, 24:494-499 (1974) 上报导了一些具药理活性的 1,5-二芳基-3- 取代的-4,5- 二氢吡唑化合物和其合成。其中在所报导的每个化合物中, 1 位上的芳基是苯基, 同时, 5 芳基取代基是苯基, 4-甲氧基苯基, 3-甲氧基-4- 羟苯基和 2-羟苯基。前面所提吡唑在 3 位由丙酸或丙基羧酸的 3 位结合取代。据其所言, 这些化合物具有抗类风湿活性。

Shawali 等在 *J. Het. Chem.*, 13:989-92 (1976) 上, Shawali 在 *J. Het. Chem.*, 14:375-81 (1977) 上和 Matsumoto 等在 *Bull. Chem. Soc. Japan*, 47:946-949 (1979) 上报道 1,5-二芳基-3- 取代吡唑的合成, 所有的化合物中除了吡唑环 4 位上是氢外, 还包括一个取代基。所报道的典型 4 位取代基包括氰基, 氨基, 羧乙氧基和苯基羧基。但这些文献中没提到化合物的生物活性。

Shrof 等在 *J. Med. Chem.*, 24:1521-1525 (1981) 上报道了一系列亚氨基吡唑, 这些化合物都具有磺酰脲类和双胍血糖过低的活性。

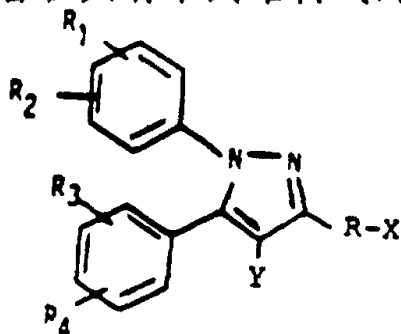
Biere 等在 *Arch. Phar.*, 316:608-616 (1983) 上报道一 1,4-二芳基-吡唑-3- 乙酸衍生物, 其中的有些化合物在 5 位含有一个芳基取代基, 所合成的化合物经试验可用作小鼠的抗类药物, 也报导了该试验的含有 5 位取代基的化合物是相对无活性的。

El-Sayed 和 Ohta 在 *Bull. Chem. Soc. Japan*, 46:1801-1803 (1973) 上报道了另一组 1,5-二苯基-4- 取代的吡唑-3- 乙酸, 这些化合物能用作为

合成吡唑-〔4,3-c〕-吡啶的中间体。其它一组1,5-二苯基-4-取代的吡唑(其中3位取代基还包括甲基,苯基和羧甲基)由Al-Saleh等在J.C.S.Perkin I,642-645(1981)上进行了报导,但在El-Sayed和Ohta报导的以及Al-Saleh等人所报道的吡唑衍生物中,没提到其药物活性。另外在Gazz.Chim.Ital.,101:703-272(1971)中,Fusco和Croce报导了另外一组1,5-二芳基-3,4-二取代吡唑和4,5-二氢-5-羟基吡唑。

本发明旨在1,5-二芳基-3-取代吡唑,其用途和合成方法。本发明化合物具有药理活性,能减轻炎性,抑制环氧合酶的酶化路径,脂肪氧化酶酶化路径,或者二者的路径。

本发明特别旨在具有下列结构式的取代吡唑化合物和其药物上可接受的盐。



式中 R_1 , R_2 , R_3 和 R_4 可同可不同,它们各自选自氢,低级烷基,低级烷氧基,氨基,酰氨基,苯基,卤,羟基,低级烷基磺酰基,低级烷硫基,硝基,三氟甲基,20-三氟甲基低级烷氧基,氨基,酰氨基,羧基,烷基异羟肟酸,或者是 R_1 , R_2 或 R_3 , R_4 同它们相连的苯基连接在一起,组成一个萘基或取代萘基;

R 是含有2-16个碳原子的直链,饱和或不饱和的烃;

Y 是氢,溴,氯或含有1-4个碳原子的低级烷基;

X 是选自羧基,羧低级烷氧基,羟基,乙酰基,链烷酸基氧基,低级烷氧基,低级烷基羰基,肟,氰基,氨基, $C(O)-R_5$ 和 $-C(O)C(O)-R_5$, R_5 是选自氢,烷基,低级烷氧基, NR_6R_7 , R_6 和 R_7 可同可不同,它们是选自氢和低级烷基,或 R_6 或 R_7 选自氢,低级烷基,低级烷氧基,羟基,低级酸基,苄氧基,2-羟基低级烷基,低级烷基羧基,苯基,取

代苯基，吡啶基，噻唑基，二氢噻唑基， w -链烷酸酯，5-四唑基， $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_n-\text{COR}_9$ ，其中 R_9 是 $-\text{OH}$ ， $-\text{ON}_a$ ，二烷基氨（如二乙基氨和吗啉代）， n 是2或3； X 为 $-\text{OCOR}_{10}$ ，式中 R_{10} 是 $-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ， R_{11} 和 R_{12} 是烷基如甲基，环烷基（如环己基），或者 R_{11} 和 R_{12} 一起组成杂环如 N -甲基哌嗪并， $-\text{OCOR}_{10}$ 中的 R_{10} 是 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ， $-\text{CH}_2\text{O}$ -低级烷基或叔丁基， $-\text{CH}$ -低级烷基- CO_2 - Q ，式中 Q 是低级烷基或 $-\text{H}$ ，酰基如乙酰基，丙酰基或丁酰基；为 $-\text{NR}_8\text{OH}$ ，式中 R_8 是氢， $-\text{CO}$ -低级烷基， $-\text{CO}$ -叔丁基， $-\text{COC}_7\text{H}_5$ ， $-\text{CO}$ -苯基， SO_2 -低级烷基， $-\text{COCO}_2$ -低级烷基和 $-\text{COCONHOH}$ ；为 $-\text{NHR}_{13}$ ，式中 R_{13} 是氢， $-\text{CO}$ -低级烷基， $-\text{CO}$ -叔丁基， $-\text{COC}_7\text{H}_5$ ， $-\text{CO}$ -苯基， $-\text{SO}_2$ 低级烷基， $-\text{COCO}_2$ -低级烷基， $-\text{COCONHOH}$ ， $-\text{COCO}_2\text{H}$ ， COCON （低级烷基） OH 和 PO （ O -低级烷基）；为 $-\text{C}(\text{R}_{14})=\text{NH}$ -2-噻唑啉并， $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_{14}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ ，式中 R_{14} 是氢，低级烷基，苯基和叔丁基；为 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_{12}$ 和 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{OH})$ -低级烷基和 $\text{O}-\text{NR}_8\text{R}_9$ ，式中 R_8 和 R_9 可同可不同，它们选自氢，低级烷基，苯基和取代苯基；

但要符合下列条件。

(a) 当 Y 是溴或氯时， X 为 $-\text{COOH}$ ， $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5$ ，式中 R_5 是 NR_6R_7 ，并且 R_6 是 $-\text{OH}$ 和 R_7 是低级烷基；

(b) 在(i) $R-X$ 是 $(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 或 $(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 和(ii) R_3 和 R_4 是4-甲氧基，3-甲氧基-4-羟基，2-羟基和氢情况下， R_1 和 R_2 当中至少一个不是氢；

(c) 在 $R-X$ 一起含有碳-碳单键相连的三个碳原子的情况下， R_1 和 R_2 ，或 R_2 和 R_4 当中至少有一个不是氢；

在最佳例中， R_2 和 R_4 为氢， R_1 和 R_3 是选自卤，三氟甲基，低级烷基和低级烷氧基，尤其是甲氧基。 R 最好含有2个碳原子。最好 X 为羟基低级烷基，羧基，一个异羟肟酸或 N -烷基异羟肟酸；也就是 X 为 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ ，这里 R_6 是羟基， R_7 是氢或低级烷基或一个 N -烷基异羟肟酸；也是指 X 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ ，而其中的 R_6 是氢或 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{Z}$ ，这里 Z 是二烷基或

$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, R_7 是氢或低级烷基。

本发明还提供一种药物组合物，其含有分散在药物可接受载体里的，抗炎剂量的上述取代吡唑化合物。它可以局部，口服，肠胃外或气溶胶途径进行剂量给药，在较佳实例里，把组合物导入哺乳动物内，这样存在于组合物中一定量的取代吡唑化合物能够抑制环氧合酶和脂肪氧化酶路径。

本发明更进一步目的是提供一种方法来减轻哺乳动物的炎性症状。本方法包括用局部，口服，肠胃外和气溶胶对患炎性的哺乳动物进行本药物组合物给药，该组合物包括分散在药物上可接受载体里并作为活性组分的有效量上述取代吡唑化合物。

本发明同样也包括1,5-二芳基-3-(w-取代低级烷基)吡唑的合成方法。按照本方法，把芳基肼或其酸加成盐同烷基链中至少含有4个碳原子的1-芳基-(w-取代)烷基-1,3-二酮反应。在烷基-1,3-二酮的w-取代基时，使用基本性情上于反应条件的极性溶剂。然后，最好回收所得的1,5-二芳基-3-(w-低级烷基取代)吡唑用于进一步合成，这里也可直接把它用作为下一步合成。具体较佳的烷基-1,3-二酮衍生物物的烷基链含有6个碳原子和含有一个羟基作为w-取代基。

本发明具备下列一些益处和优点。

本发明具体的一个益处是提供有效治疗炎性病征的药理活性化合物。

本发明具体的一个优点是提供具有相对高得率的1,5-二芳基-3-(w-取代低级烷基)吡唑化合物的合成方法。

本发明的另外益处是一些药理活性化合物抑制了环氧合酶的酶路径，从而提供了另一种研究生物过程的手段。

本发明的进一步优点是一些药理活性化合物抑制脂肪氧化酶的酶路径，从而提供研究生物过程的另一种方法。

通过对本发明的详细描述和下列实施例，本领域技术人员显然能了

解本发明的更进一步益处和优点。

本文旨在1,5-二芳基-3-取代吡唑化合物，含有作为活性组分的取代吡唑化合物的药物组合物，患有炎症病症哺乳动物的治疗方法，以及取代吡唑化合物的合成方法。

在上述分子式中， R_1 ， R_2 ， R_3 ，和 R_4 为苯环上的取代基，所说的苯环取代了吡唑环上的1和5位的氢原子。分别在其各自苯环上的 R_1 和 R_2 ， R_3 和 R_4 ，它们当中至少一个被取代为最好。

在测定与上述结构式相一致的有效吡唑化合物中，可注意到 R_1 ， R_2 ， R_3 和 R_4 基以及X基可以是“低级”烷基，“低级”烷氧基等。称为“低级”的基(Group和radical)是指具有1-约6个碳原子的基。对于列举的“低级”基的取代基来说，这些“低级”基是如上一样的。

在一定程度上，限制X取代基同 R_1 ， R_2 ， R_3 和 R_4 取代基相同，下面将对这些常见的限制取代基进行讨论。此后还对不同于X和 R_1 ， R_2 ， R_3 和 R_4 的另外X取代基进行讨论。

例如低级烷基包括甲基，乙基，丙基，异丙基，正丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，2-甲基-3-丁基，1-甲基丁基，2-甲基丁基，新戊基，正己基，1-甲基戊基，3-甲基戊基，1-乙基丁基，2-乙基丁基，2-己基，3-己基，辛基等。

低级烷氧基是由上述低级烷基形成的氧醚。典型的基包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，正丁氧基等。

R_1 ， R_2 ， R_3 和 R_4 的低级硫烷基是硫醚(sulfide ether)，因此类似于上述的氧醚。

卤素基最好包括氯和溴以及氟和碘。

低级烷基磺酰基含有同 SO_2 部分相连的前述低级烷基， SO_2 部分本身也同苯环相连。因此，典型的低级烷基磺酰基包括甲磺酰基，乙磺酰基，2-甲基丁磺酰基等。

w-三氟甲基低级烷氧基是前述低级烷氧基，另外包括从烷基链，连接苯环最远的位置上的三氟甲基。典型的这些基为2,2,2-三氟乙氧基。

这里萘基和取代的萘基可以在1或2位替代芳基，分别得到1-萘基或2-萘基取代基。萘基上的取代基能够是这里所描述的任何一种有效的芳基取代基。典型的取代1-和2-萘基包括6-甲氧基-2-萘基等。

低级烷基羧基是进一步含羧基的前述的低级烷基。典型的低级烷基羧基包括羧甲基，2-羧己基等。低级烷基低级烷氧羰基是低级烷基羧基的低级烷基酯。典型低级烷基低级烷氧基羰基包括3-异丙氧羰基丙基，4-己基氧羰基戊基等。

低级烷基羰基含有一个羰基，一个碳原子数至6并且同羰基相连的R部，在R/X连接处形成一个酮。典型低级烷基羰基包括乙酰基，丙酰基，2-甲基丙酰基，戊酰基等，它们分别也可以命名为甲羰基，乙羰基，异丙羰基和丁羰基。

其中X为C(O)-R₅ (式中R₅是低级烷氧基)的基是羧酸酯。这些酯最好作为单一取代本体，根据R-X进行命名。尽管R₅低级烷氧基较好为甲氧基和乙氧基，但也可以是如前所述的基。当R₅是NR₆R₇和ONR₈R₉时，R-X作为取代基本体也认为是有效的。

R₆和R₇的低级羟烷基最好是2-羟乙基和2-羟丙基。另外的有效低级羟烷基包括4-羟丁基等。

包含NR₆R₇的取代苯基同前述取代芳基相同(其中R₁, R₂, R₃和R₄含有取代基)。

吡啶基为吡啶衍生物，并且在对应于吡啶环上氮的2,3或4位置用NR₆R₇的氮原子相连。

上面结构或里的R为含有2-约16个碳原子的直链，饱和或不饱和和羟基。在较佳的具体实例里，R-X基一起含有碳-碳单键相连的三个饱和碳原子。在其它较佳的实例中，R是未饱和的并含7-16个碳原子。

R 是烃基，也就是说只含碳和氢元素。因此，根据定义，R-X 里非氢或碳的任何元素就是X 基部分。

本文中有效的1,5-二芳基-3- 取代吡唑化合物的药物上可接受，外毒性酸加成盐能够由吡唑用相应的酸处理得到。典型的无机酸包括盐酸，氢溴酸，硫酸，磷酸等。典型的有机酸包括甲磺酸，乙磺酸，苄磺酸和对苯磺酸等。相反，能够用硷处理酸加成盐使其转变成游离硷形式。

1,5-二芳基-3- 取代吡唑化合物如前指出可包括一个羧酸和/ 或异羟肟酸。那些羧酸和异羟肟酸的硷式盐也是预期的，并且可用相应的无毒药物上可接受的硷试剂处理该酸得环羧酸或异羟肟酸阳离子盐。这些羧酸和异羟肟酸的典型无毒，药物上可接受的阳离子盐包括钠，钾，锌，铝，钙和镁。在羧酸和异羟肟酸的水溶液中，也能容易地形成这些盐类。

在较佳的实例中，R₂和R₄是氢、R₁和R₃是选自卤和低级烷氧基，尤其是甲氧基。较佳的R₁和R₃ 取代基最好是在它们各自芳(苯) 环的 4位上。

较好是R 含有2 个碳原子，X 是羧基，羟甲基，异羟肟酸(N-羟基酰胺) 或N-低级烷基异羟肟酸(N-羟基-N- 低级烷基酰胺)。

下面给出特殊而具体的1,5-二芳基-3- 取代吡唑化合物的名称，并在后给出括弧和划线数目，以便在以后详细描写其合成和抗炎研究中于检别和相一致。

本发明较佳的物质为：

1, 3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4- 甲氧苯基)-3-吡唑基〕-N- 羟基-N- 甲基丙酰胺, (3)

2, 5-(4-氯代苯基)-3-(3-羟丙基)-1-(4- 甲氧苯基) 吡唑, (2)

3, 5-(4-三氯甲基苯基)-3-(3- 羟丙基)-1-(4- 甲氧苯基) 吡唑, (56)

4, 1-(4-溴代苯基)-5-(4- 氯代苯基)-3-(3- 羟丙基) 吡唑,

(35)

5, 8-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑〕-5(Z) 辛酸钠, (32)

6, 3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕丙酸钠, (13)

7, 3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基-N-叔丁基-N-羟基丙酰胺, (57)

8, N-羧甲基-3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕丙酰胺, (66)

9, 3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕-N-羟基-N-异丙基丙酰胺, (81)

10, 3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕-N-环己基-N-羟基丙酰胺(82)

11, 3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕-N-乙基-N-羟基丙酰胺(83)

12, 3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕-N-羟基-N-苯基丙酰胺(84)

13, 3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕丙酰胺(96)

14, 3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕丙醛(11)

15, 5-〔4-氯代苯基〕-3-(3-脞基丙基)-1-(4-甲氧苯基)吡唑(26)

16, 3-(3-羟丙基)-1-(4-甲氧苯基)-5-(4-甲苯基)吡唑(55)

本发明也是关于药物组合物, 其含有分散在药物上可接受载体中的抗炎量的1,5-二芳基-3-取代吡唑化合物, 该组合物含有一个单位剂量的取代吡唑化合物。

本发明的取代吡唑化合物能够抑制脂肪氧化酶的酶路径和/或环氧合酶(前列腺素合成酶)的酶路径,在较佳的例子中,当把一个单位剂量的组合物投给适当的哺乳动物如实验老鼠时,药物组合物的取代吡唑化合物能同时抑制脂肪氧化酶和环氧合酶的酶路径,这里取代吡唑化合物的量是存在于药物组合物中的。

本文所用的术语“单位剂量”和其合乎规则的当量是指适合于病人和其它温血动物单元剂量的物理分立单位,每一个单位含有具预测效用和药理量的活性组分,它同所需的药理学可容的载体(例如稀释剂或载体)一起,能产生理想的药物作用。所给的本发明新颖单位剂量形式的说明直接依赖于(a)活性组分的独特的特性,(b)在配制治疗人类和其它动物的活性组份的现有技术中的固有限制。本发明的单位剂量形式的合适例子为片剂,胶囊,丸剂,粉剂包装,颗粒剂,糯米纸囊剂等,上述各自的组合,以及液体溶液的悬浮液。

本文的活性组份是分散于载体中的,因此在一些乳状液,或最终分散体情况里,形成的分散体能够是简单的混合体,不凝固分散体,真溶液。

体内给药的活性组分量取决于哺乳动物的年龄和重量,具体治疗的医疗条件,给药的次数,以及给药途径。每公斤体重的剂量范围可约0.01至约500毫克,并且最好约0.1至约25毫克。按一次剂量或分3或4次剂量,成人剂量是在约10至约2000毫克范围内。兽医用剂量是相对于人的给药剂量,按动物的重量同成人相比的比例而定。

可从下文讨论的数据可见,每公斤实验老鼠(例如每个约200克)的体重口服给药单位剂量从约1至约50毫克1,5-二芳基-3-取代吡唑,就可有效的减轻炎性。这些结果同Indian J.Chem.,Sect .B,17:472-477 (1979)上Virmani等报道的相反, Virmani所报道的化合物在结构上类似于本文的化合物,但不具有抗炎剂的活性。

对本领域来说，药理学可许载体为已知的。典型的液体载体是这样一些水溶液，它们除含取代吡唑化合物外，不含其它物质，或者含一缓冲剂例如在生理学PH值的磷酸钠，盐水等。

除了水以外，液体组合物还能够含有液体相。这典型的额外液体相为丙三醇和疏菜油如棉子油。

典型固体载体（稀释剂）包括通常用于丸剂和片剂制造的那些物质，并且包括玉米淀粉，乳糖，偏磷酸二钾，增稠剂如黄著胶和甲基纤维素U.S.P.，精细的SiO₂，聚乙烯吡咯烷酮，硬脂酸镁等。抗氧化剂如羟苯甲酸甲酯和羟苯甲酸丙酯等能存在于固体和液体组合物中，增香剂如甘蔗或甜菜糖，糖精钠，环磺酸钠和二肽甲酯增香剂固体（G.D.Searle Co的NUTRASWEET商标（aspartame））。

本发明也是关于减轻患炎病哺乳动物炎性的方法。该方法包括把有效量的含有单位剂量活性组分的药物组合物报药给哺乳动物，这活性组分是分散于药物上可接受载体中的前述取代吡唑化合物。本药物组合物最好在哺乳动物体内维持到由自然方法如排泄和新陈代谢把其从体内清除掉为止。

本发明的药物组合物可用本领域已知的方法，经口服，局部或注射进行投药。在最佳实例里，本组合物用片剂，胶囊或水悬乳液的口服形式给药。

作为药物组合物一种的Inasmush能够一天（24小时）给药3-4次，减轻炎性的方法可包括，在星期，月和年的周期里，分多次对待治疗哺乳动物进行报药。在最佳实践中，是30天周期里多次对哺乳动物给药。

1,5-二芳基-(w-取代低级烷基)吡唑的合成方法也是本发明的另一个组成方面。这里，芳基肼或其酸加成盐在惰性极性溶剂里，同芳基链上含有至少4个碳原子和直至9个碳原子的1-芳基-(w-取代)-烷基-1,3-二酮掺和得到一个反应混合物。芳基肼和1,3-芳基二酮最好是化学计

数量的进行反应。

1-芳基- w -取代烷基-1,3-二酮基本要对用于环化反应的反应条件是惰性的；也就是说，在环化反应过程中，取代基本身不同任何反应剂或溶剂发生反应。典型有效的取代基为前面提到的羟基和低级烷氧基，尤其羟基作为 w -取代基更好。

在惰性极活溶剂介质中进行芳基肼和芳基-烷基-1,3-二酮反应。典型的这种溶剂是甲醇，乙醇，异丙醇，吡啶，三乙胺和其混合物。

在搅拌下所形成的反应混合物维持预计的时间，使1-芳基肼和1-芳基- $(w$ -取代)-烷基-1,3-二酮反应形成得到1,5-二芳基-3- $(w$ -取代低级烷基)吡唑。根据反应剂，溶剂和反应温度，这预计时间典型地为约1至约24小时。

通常在周围的室温下进行的环化反应。在环化期间，温度典型地有点上升，但这极易控制。也可采用高于室温的温度。

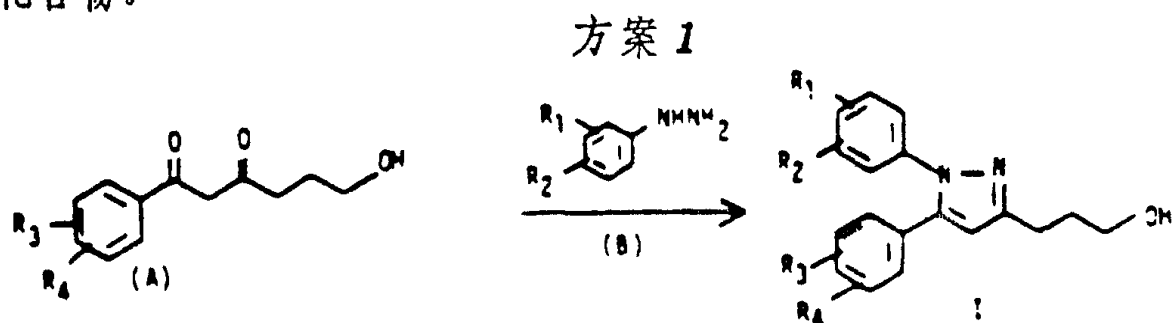
环化后所得的取代吡唑可以其粗的形式直接使用和用于进一步的反应，然而最好是在用于进一步反应或用于减轻炎性施药前，用重结晶或柱包谱对所及粗反应产品进行回收和纯化。

由于取代基基本上对环化和吡唑环形成的反应条件是惰性的，因此在吡唑-3-低级烷基的 w -取代基上能够进一步进行反应，这里并不需要取代基对所有的反应条件是惰性的。

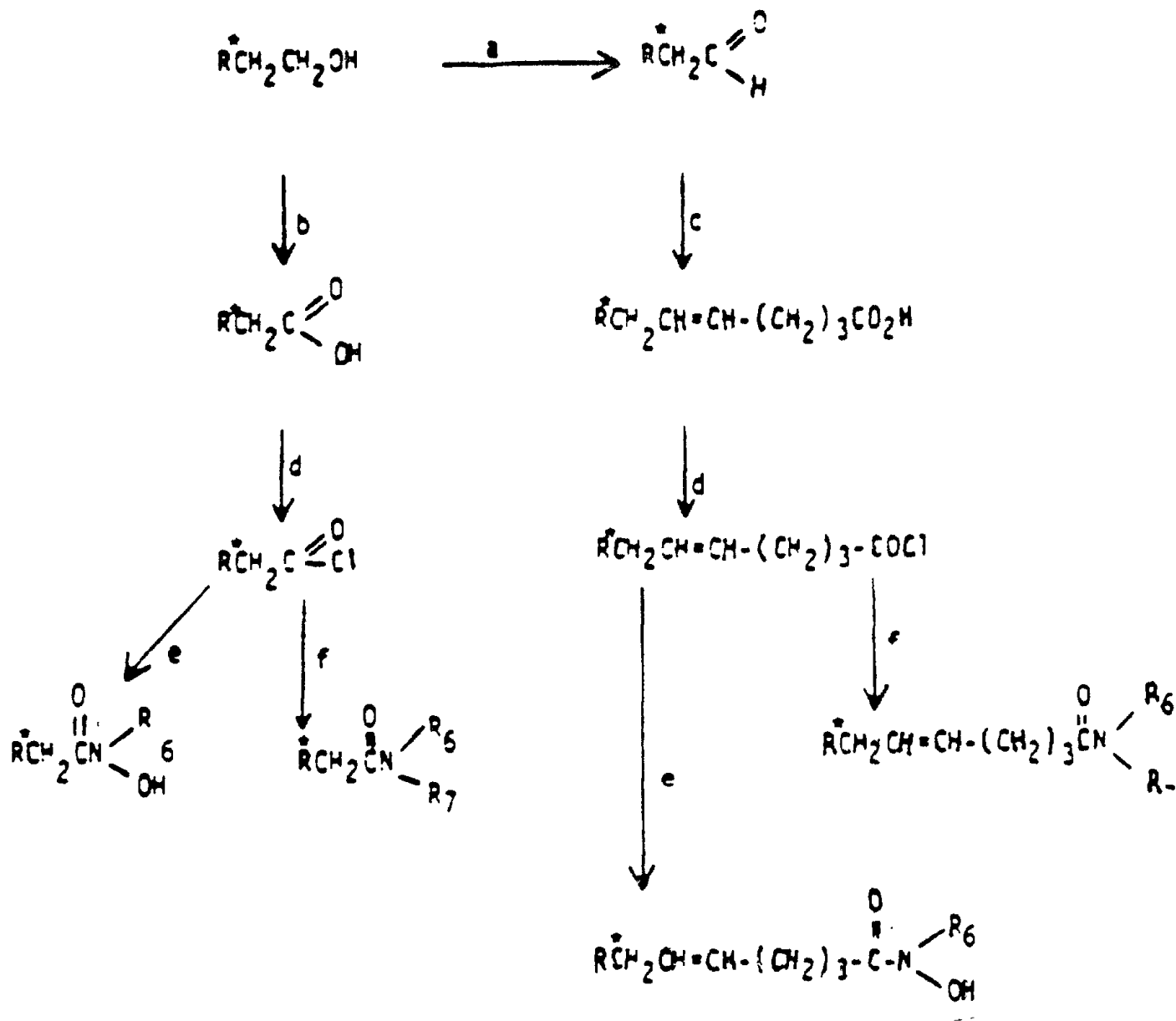
典型的广义反应程序列于下面方案中，其中1- $(R_3, R_4$ -二取代苯基)-6-羟基-己二酮-1,3和 R_1, R_2 -二取代苯肼盐酸化物分别是反应剂(A)和(B)，它们反应得到1- $(R_1, R_2$ -二取代苯基)-5- $(R_3, R_4$ -二取代苯基)-3-(3-羟丙基)-吡唑，I，式中 R_1, R_2, R_3 和 R_4 如前定义。结构式I的括弧数字是关于下面举例的结构化合物。

接着所列的反应程序方案2是关于同具体化合物进行的反应，这里 R^* 是1-[5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]亚甲基基团

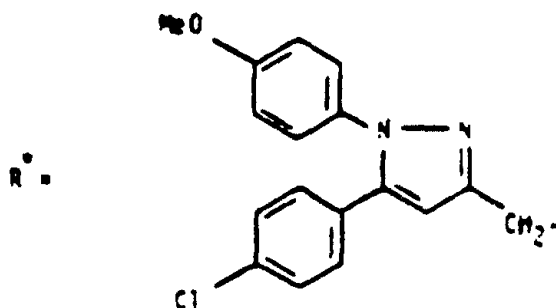
(如下所示)， R_1-R_7 如前所述，箭头旁边的小写字母指出反应条件，这在下面讨论；下面划线的数字表示那些本文将仔细描述其合成的具体化合物。



方案 2



a) 氯铬酸吡啶鎓; b) 琼斯试剂; c) 六甲基二硅酰胺锂/ $\text{BrPh}_3\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$; d) 草酰氯; e) R_6NHOH ; f) $\text{R}_6\text{R}_7\text{NH}$ 。



相应的芳基二酮A(式中 R_3 和 R_4 如前定义)用芳基肼B(式中 R_1 和 R_2 如前定义)处理得到1,5-二芳基吡唑I,经重结晶或硅胶色谱层析分离去除反应中产生的微量相应1,3-乙芳基吡唑产物。

式I吡唑用例如琼斯试剂氧化成酸(如12),或用例如氯铬酸吡啶鎓氧化成醛(如11),这里可用化合物2来举例,例如5-(4-氯代苯基)-3-(3-羟基丙基)-1-(4-甲氧苯基)吡唑。醛11同(4-羧丁基)三苯基正磷反应得到烯属酸。

通式12或32的酸在四氢呋喃(THF)中同草酰氯反应合成得相应的酰基氯。然后酰基氯的THF溶液加入到相应的烷基羟胺的THF/水/三乙胺(THF/ H_2O / Et_3N)中,得到芳基羟肟酸如化合物3,58和41。同样也可以通过重结晶或色谱层析分离去除反应中所形成的O-酰化的产品(例如53和57)。

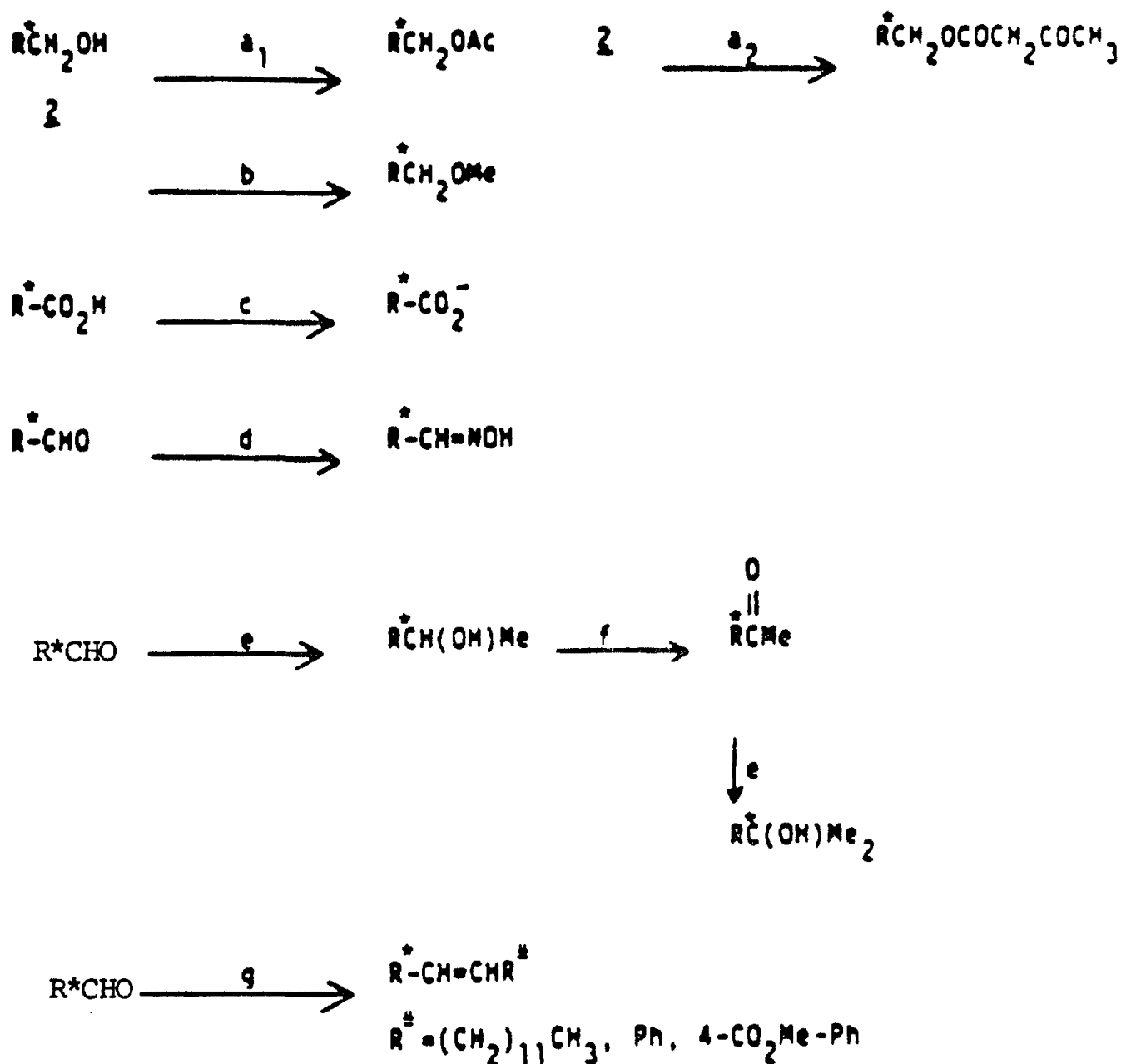
上面的酰基氯同样可同通式 $\text{R}_6\text{R}_7\text{NH}$ 的胺反应得到酰胺,例如28,65和38,式中R和R如前定义。

琼斯试剂氧化化合物65如同上面给出酸66。

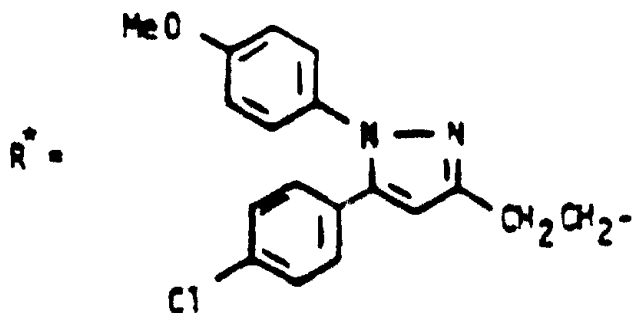
余下的本发明化合物参照下面方案3,由吡唑醇2,醛11或酸12用一般的方法来合成。醛11和相应的维悌希试剂反应制备得到在3位具有未饱和侧链的取代吡唑化合物,具体将在以后讨论和方案2中显示。 R_1 - R_7 ,

小写字母和下面划线数字如同前面方案1 和2 。方案3 中显示的R*是
 1-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基-亚乙基基团。

方案3



a) 乙醇/吡啶; a) 2,2,6-三甲基-1,3-环氧乙烯-4-酮,
 b) NaH, 甲基碘; c) CH₂N₂; d) NH₂OH; e) 甲基溴化镁; f) 氧铬酸吡啶磷;
 g) 月桂基三苯基溴化磷 [BrPh₃P(CH₂)₁₁CH₃], 苄基三苯基氯化磷
 [PhCH₂P⁺Ph₃Cl⁻], (4-甲氧羰基苄基)-三苯基氯化磷 [4-CO₂MePhCH₂
 P⁺Ph₃Cl⁻].



本发明的最佳实施方式。

用托马斯-胡佛装置测定熔点 (mp), 未经校正。IR-8分克度计的贝克曼仪器记录红外光谱 (IR), 并用分米倒数表示。用指定的溶剂和四甲基硅烷 (TMS) 作为内标, 在 Varian T-60A 或 IBM WP-100 分克计上测定氢原子的核磁共振 (NMR) 光谱。用 TMS 的 PPM 低磁场表示数值。括弧和下面划线的的氢在括弧前直接处于共振位置。用偶合 Finnigan 9500 气相色谱的 Finnigan 1015D 四极质谱仪或 Finnigan MAT 8230 二极聚焦高分辨质谱仪测得 EI 和 CI 质谱。

实施例 1

5-(4-氯代苄基)-3-(3-羟苄基)-1-(4-甲氧苯基)吡唑(2)

在含有吡啶 (20 毫升) 的 CH₃OH (50 毫升) 中加入 4-甲氧苯胼盐酸 (35.0 克, 0.20 摩尔), 所得稠的浆液里再加入 CH₃OH (25 毫升)。再分别加入 1-(4-氯代苄基)-6-羟己烷-1,3-二酮 (48.2 克, 0.20 摩尔), 和 CH₃OH (25 毫升)。室温搅拌浆液 1.5 小时, 然后浓缩该混合物并倾入 CHCl₃ (300 毫升)。CHCl₃ 溶液用 1N HCl (300 毫升) 洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤和浓缩。这油状物在热乙醚 (Et₂O, 300 毫升) 中脱色 (Norit)。冷却 Et₂O 溶液, 从 Et₂O (300 毫升) 中结晶出 2 (49.4 克)。再由滤液中得到另外的 2 (9.28 克), 总得率为 91%, 熔点 87.5 - 88°C。

NMR (CDCl₃)

1.7 - 2.3 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.55 (brs, 1H, OH),
2.80 (t, 2H, J=7Hz, CH₂), 3.75 (t, 2H, J=6Hz, CH₂O),
3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.28 (s, 1H, C₄-H), 6.93 (ABq, 4H,
J=12, 9, 4-OMe-C₆H₄), 6.9 - 7.3 (m, 4H,
4-Cl-C₆H₄); IR (KBr) 3320, 2920, 1495; MS, m/e 342
(M⁺), 312, 298 (100%);

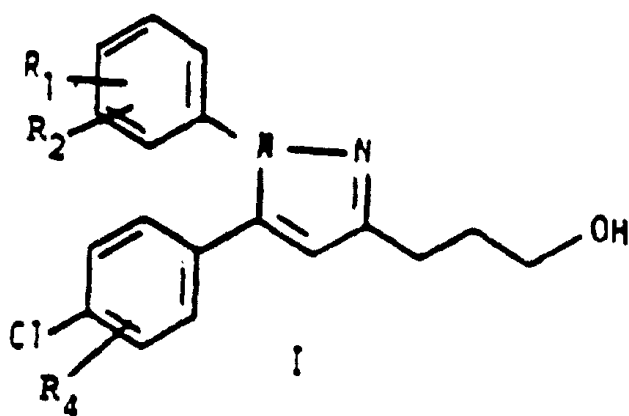
C₁₉H₁₉ClN₂O₂; 计算值: C, 66.56, H, 5.59; N, 8.17

测定值: C, 66.54; H, 5.76; N, 8.02

下面的通用程序是用于制备下列表1 和表2 的1,5-二芳基-3-(3-羟丙基)吡唑。

相应的芳基肼或肼盐酸B(10毫摩尔) 溶解于吡啶(1毫升) 的甲醇(25毫升) 溶液, 单一组分的混合相应的取代1-芳基-1,3-二酮A(10毫摩尔)。在短时间内, 轻微加热, 变黑和成为均相。经环境温度搅拌 2 至20小时的时间范围后, 反应混合物按如下操作, 真空浓缩, 注入乙醚(250毫升), 该乙醚溶液用1N HCl(200毫升) 洗涤, 脱色, 干燥(Na₂SO₄), C盐填塞过滤和真空浓缩。这粗物质可经柱色谱(硅胶60,70-230 筛目, 约 250克, 醚洗脱) 层析或直接用重结晶得到希望的1,5-二芳基吡唑(I)。在一些情况里, 也可于变动微量中分离出异构1,3-二芳基异构体, 在柱中的 I 以前洗脱出。

表 I



化合物 号	R ₁	熔点	分析			质谱
			C	H	N	m/e (M ⁺)
1	4-H	105.5 - 106.5°	x	x	x	312 (M ⁺)
2	4-OMe [#]	87 - 88°	x	x	x	342 (M ⁺)
4	4-Cl	85 - 87°	x	x	x	346 (M ⁺)
5	3-CF ₃	oil	x	x	x	380 (M ⁺)
35	4-Br	oil	x	x	x	390 (M ⁺)
36	4-SO ₂ CH ₃	95 - 97°	x	x	x	390 (M ⁺)
37	4-CH ₃	92 - 94°	x	x	x	326 (M ⁺)
42	3,4-diOMe	113 - 114°	x	x	x	372 (M ⁺)
46	3-OMe	oil	x	x	x*	342 (M ⁺)
47	4-SMe	82 - 84°	x	x	x	358 (M ⁺)
48	4-NO ₂	foam	x	x	x**	357 (M ⁺)
51	4-OC ₅ H ₁₁	oil	x	x	x	398 (M ⁺)
52	[6-MeO- naphth-2-yl]	foam	x	x	x	392 (M ⁺)
60	2-CF ₃	oil	x	x	x	-
61	4-OCH ₂ CF ₃	87 - 89°	x	x	x	410 (M ⁺)

化合物号	R ₁	熔点	分析 C, H, N	质谱 m/e (M ⁺)
8	3,4-diCl	oil	x x x	380 (M ⁺)
22	2-OCH ₃	78 - 82°	x x x	312 (M ⁺)
62	4-F	81 - 82°	x x x	330 (M ⁺)
69	4-NH ₂	210 - 213	x x x***	327 (M ⁺)
70	4-CON(OH)Me	98 - 100		385 (M ⁺)
71	4-iPr	oil	x x x	354 (M ⁺)

4*二水合物

*** 二盐酸化物, 单水合物

**1/4 水合物

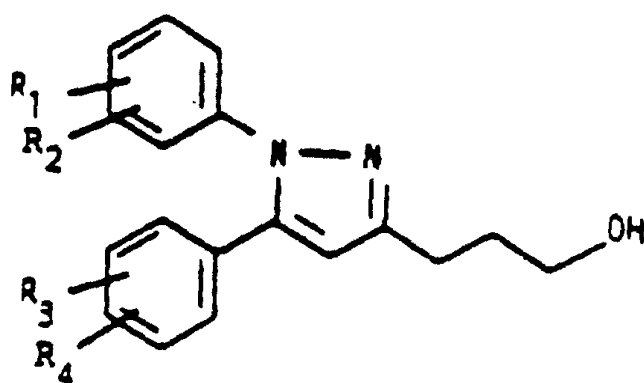
+ 米水合物

#Me=CH₃

§ R₂和R₄=H(化合物42和 8除外, 此时R₂分别为OMe 和Cl)

+ 在C,H 和N 实验误差内的分析

表 2



化合物号	R ₁	R ₃	熔点	质谱 m/e (M ⁺)
9	H	H	oil	278 (M ⁺)
10	4-OMe [#]	H	oil	308 (M ⁺)
18	2-OMe	H	oil	308 (M ⁺)
21	4-Cl	H	oil	312 (M ⁺)
30	4-OMe	4-F	86-87.5°	326 (M ⁺)
50	3,4-diOMe	H	oil	338 (M ⁺)
54	4-OMe	4-Ph ^{##}	foam**	384 (M ⁺)
55	4-OMe	4-Me	94.5-96°	322 (M ⁺)
56	4-OMe	4-CF ₃	73-75°	376 (M ⁺)
68	4-OMe	3,4-diCl	56-58°	376 (M ⁺)

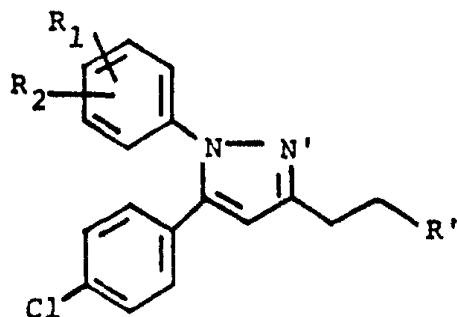
**，和# 见表1 注解

##Ph= 苯基

§ R_2 和 $R_4=H$ 化合物50和68除外，此时R 分别为ONe 和 $R_4=Cl$ 。

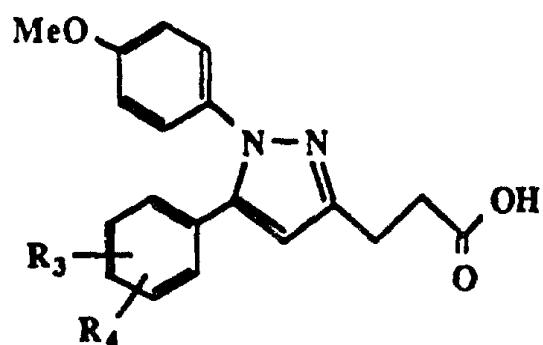
可用上述程序合成 R_1 ， R_2 ， R_3 和 R_4 都不为H 的化合物。例如，当芳基胍 B 是3,4-二甲氧苯胍和1-芳基-1,3-二酮 A 是3,4-二氯-4,6-二氧代乙酸时，便得到5-(3,4-二氯代苯基)-1-(3,4-二甲氧苯基)-3-(3-羟丙基)-吡唑。

表 2



化合物号	R_1, R_2	R'	熔点	分析	质谱
			Point	C, H, N	m/e (M^+)
72	4-OEt	CO_2H	123-125°	x x x	370
73	4-OH	CO_2H	239-241°	x x x	342
74	3,4-diOMe	CO_2H	153-154°	x x x	386
75	4-OEt	CO_2Et	oil	x x x*	398
76	4-OEt	-CON(OH)Me	foam	x x x**	341
77	3,4-dioH	CO_2H	179-180°	x x x ^{4*}	358
78	3,4-diOMe	-CON(OH)Me	162-163°	x x x	415
22439	2-OMe	- CO_2H	135-137°	x x x	356
22538	2-OMe	-CON(OH)Me	145-147°	x x x	385

表 2



<u>化合物号</u>	<u>R₃, R₄</u>	<u>熔点</u>	<u>质谱 (m/e)</u>	<u>C, H, N</u>
105	4-Me	145-147°	336 (M ⁺)	XXX
106	3-Me	109-110°	336 (M ⁺)	XXX
107	3,4-di-Me	141-142°	350 (M ⁺)	XXX
108	2,4,6-tri-Me	141-142°	364 (M ⁺)	XXX
109	2-Me	111-112°	336 (M ⁺)	XXX
110	4-Et	137-138°	350 (M ⁺)	XXX

实施例2

3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕丙酸(12)

在醇2(0.92克, 2.68毫摩尔)的丙酮(25毫升)溶液中, 滴加10分钟 $2\text{N H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (琼斯试剂)溶液(3.02毫升, 6.04毫摩尔)。经搅拌1小时后, 在容器的边从铬沉淀物中取出反应溶液, 真空浓缩反应液并注入乙酸乙酯(100毫升), 用蒸馏水洗涤至洗液澄清, 然后干燥(MgSO_4), 过滤和真空浓缩。经 Et_2O : 己烷重结晶得纯白色结晶固体的12(0.88克, 92%), 熔点为 $126-128^\circ\text{C}$ 。

NMR: (CDCl_3) 2.7 - 3.2 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.80 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6.30 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 6.7 - 7.5 (m, 8H, 芳族), 7.5 - 8.5 (1H, $-\text{COOH}$); IR (KBr) 1700; MS, m/e 356 (M^+), 312, 311 (100%)。

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_3$; 计算值: C, 63.95; H, 4.80; N, 7.85

测定值: C, 63.82; H, 4.92; N, 7.72。

实施例3

3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑〕丙酸钠单水合物(13)

把1.00N NaOH溶液(2.85毫升, 2.85毫摩尔)和蒸馏水(15毫升)加入到酸12(1.0169克, 2.85毫摩尔)中, 搅拌反应混合物至均相, 然后冷冻干燥得白色结晶固体的13(1.08克, 98%), 熔点大于 300°C 。

NMR (CD_3OD) 2.3 - 3.2 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.80 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6.47 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 6.7 - 7.4 (m, 8H, 芳族); IR (KBr) 3250, 1640。

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{NaO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 计算值: C, 57.51; H, 4.57; N, 7.06

测定值: C, 57.19; H, 4.33; N, 6.98。

实施例4

3-(5-(4-氯代苯基)-1-苯基-3-吡唑基)丙酸(17)

除了用化合物1代替2外,按化合物12程序得到17(0.86克,68%),熔点为138-139°C的白色固体晶体。

NMR (CDCl₃) 2.6 - 3.2 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 6.30 (s, 1H, C₄-H); 6.4 - 7.5 (m, 10H, 芳族和 -COOH). IR (KBr) 3460, 1740; MS, m/e 326 (M⁺), 282, 281 (100%).

C₁₆H₁₁ClN₂O₂, 计算值: C, 66.16; H, 4.63; N, 8.57

测定值: C, 66.48; H, 4.72; N, 8.59.

实施例5

3-(5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基)-N-羟基-N-甲基丙酰胺(3)

酸12(0.99克, 2.77毫摩尔)的四氢呋喃(THF)(20毫升)溶液在0°C,加入一滴二甲基甲酰胺(PMF)和草酰氯(0.29毫升, 33毫摩尔)。半小时后,移去冷却浴并且继续搅拌半小时。真空除去任何过量草酰氯和12的酰基氯浓缩反应混合物,然后注入THF(10毫升)。

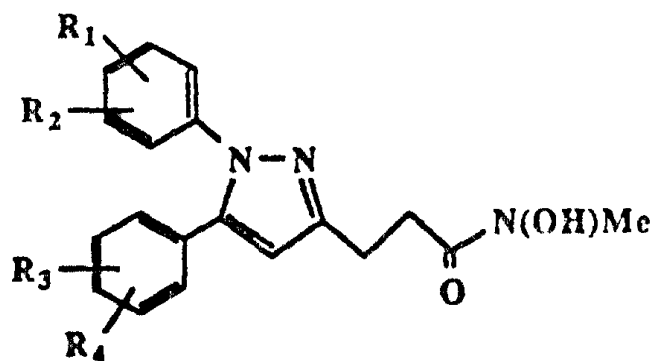
甲基羟肟盐酸化物(0.35克, 4.16毫摩尔)和三乙胺(Et₂N)(1.55毫升, 11.10毫摩尔)的THF, H₂O(10毫升:5毫升),于0°C滴加酰基氯的THF溶液5分钟。移去冷却浴,反应混合液搅拌1小时,用EtOAc稀释至100毫升,然后水洗,干燥(MgSO₄),过滤和真空浓缩。剩余物进行色谱层析(巴克尔硅胶,4.5克),EtOAc洗脱,接着用Et₂O重结晶,得到纯的3(0.70克, 65%),熔点为113-115°C,进一步用乙酸乙酯重结晶得熔点为125-26°C的白色结晶固体。

NMR: (CDCl₃) 2.7 - 3.5 (m, 4H, -CH₂CH₂-),
3.18 (宽 s, 3H, -N-CH₃), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 6.30
(s, 1H, C₄-H), 6.7 - 7.4 (m, 8H, 芳族), 10.67 (宽
s, 1H, -N-OH); IR (KBr) 3160, 1640; MS, m/e 385 (M⁺),
339 (100%).

C₂₀H₂₀ClN₃O₃, 计算值: C, 62.25; H, 5.22; N, 10.89

测定值: C, 62.60; H, 5.18; N, 10.82.

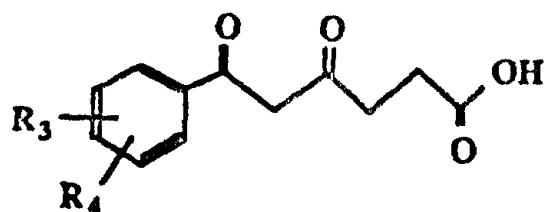
表 2



化合物 号	R1, R2	R3, R4	熔点	质谱 (m/e)	C, H, N
111	4-OMe	4-Me	119-121°	365(M ⁺)	XXX*
112	4-Cl	4-OMe	158-160°	385(M ⁺)	XXX
113	4-OMe	4-OMe	104-105°	381(M ⁺)	XXX
114	4-OMe	4-H	foam	351(M ⁺)	XXX*
115	4-OMe	3-Me	137-138°	365(M ⁺)	XXX
116	4-OMe	3,4-di-Me	130-131°	379(M ⁺)	XXX
117	4-OMe	2,4,6-tri-Me	133-134°	393(M ⁺)	XXX
118	4-OMe	2-Me	117-118°	365(M ⁺)	XXX
119	4-OMe	4-Et	72-74°	379(M ⁺)	XXX

*1/2 水合物

表 2''-AP



<u>化合物号</u>	<u>R3, R4</u>	<u>熔点</u>	<u>质谱 (m/e)</u>	<u>C, H</u>
120	4-Me	139-141°	234 (M ⁺)	XX
121	3-Me	92-94°	234 (M ⁺)	XX
122	3,4-di-Me	98-100°	248 (M ⁺)	XX
123	2-Me	139-140°	234 (M ⁺)	XX
124	4-Et	114-115°	248 (M ⁺)	XX
125	4-Cl	137-139°	254 (M ⁺)	XX
126	4-F		238 (M ⁺)	XX
127	3,4-di-Cl	87-90°	288 (M ⁺)	XX
128	H	102-105°	220 (M ⁺)	XX

表2''的1,5-二芳基-3-吡唑丙酸用下面一般程序进行制备。

表2''-AP 中的6-芳基-4,6-二酮己酸(0.1摩尔)的甲醇(750毫升)(含有Et₃N(0.2摩尔))混合液,在室温用4-甲氧苯肼盐酸化物处理1小时。如果此刻未完全反应,那就加热回流直至完全。真空蒸发所得暗色溶液,然后注入Et₂O(700毫升);乙醚溶液用含水1N HCl(350毫升)和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),脱色,真空蒸发和Et₂O重结晶。

表2''化合物按下面描述直接由相应的4,6-二酮乙酸合成。

6-芳基-4,6-二酮己酸的合成

按下面的一般程序合成表2''-AP 化合物。在含有无水THF(250毫升)和二异丙胺(14毫升,0.1摩尔)和充有氮气的搅拌的反应容器中,于0℃通过注射器加入n-BuLi(1.6摩尔,62.5毫升,即0.1摩尔)。然后把容器冷至-78℃。因此,可以使用六甲基二硅酰胺锂(0.1摩尔)作为砷而代替二异丙基酰胺锂。

加入相应的取代乙酰苯(0.1摩尔)的无水THF(50毫升)溶液,在-78℃搅拌溶液30分钟,由注射器加入琥珀酐(4.0克,0.04摩尔)的THF(100毫升)溶液,再在-78℃搅拌1小时,加热至室温于1小时并注入5% HCl(250毫升)。混合物用Et₂O(2×300毫升)萃取并合并乙醚萃取液用10% NaOH(100毫升)萃取。分离出NaOH层,用4N HCl酸化,并Et₂O(2×300毫升)再萃取。合并醚层并干燥(Na₂SO₄),过滤和真空浓缩。用相应的溶剂重结晶反应剩余物,得到表2''-AP 化合物。

实施例6

3-[5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]-N-羟基-N-甲基丙酰钠盐-水合物(3a)

在羟肟酸3(0.6052克,1.57毫摩尔)中加入1.00N NaOH溶液(1.57毫升,1.57毫摩尔)和蒸馏水(3毫升)。反应混合物搅拌10分钟成为均相。然后冷冻干燥得白色吸湿固体的纯3a(0.64克,97%),熔点为

100-110°C (分解)。

NMR: (CD₃OD) 2.3 - 3.4 (m, 4H, -CH₂CH₂-), 2.92 (宽 s, 3H, -NCH₃), 3.78 (s, 3H, -OCH₃), 6.47 (s, 1H, C₄-H), 6.7 - 7.6 (m, 8H, 芳族); IR (KBr) 3420, 1600; MS, m/e 384 (M-Na)。

C₂₀H₁₉ClN₃NaO₃ · H₂O, 计算值: C, 56.40; H, 4.97; N, 9.87

测定值: C, 56.24; H, 4.53; N, 9.70。

实施例7

0-〔2-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕乙基-羧基〕-N-甲基羟胺(53)

扩大24倍重复合成化合物3的程序

粗反应混合物进行色谱层析(Merck硅胶60:230-400筛目, 150克), CH₃OH:CHCl₃(3:97)为洗脱液, 用小极性组分(2.5克, Rf=0.18)从混合物中分离出3。

混合物经色谱层析(Merck硅胶60:230-400筛目, 75克), Et₂O为洗脱液, 并用Et₂O:己烷重结晶, 得白色结晶固体的53(0.81, 3.7%), 熔点为80-81°C(分解的)。

NMR: (CDCl₃) 2.83 (d, 3H, J = 7.5 Hz, -NHCH₃), 2.6 - 3.3 (m, 4H, -CH₂CH₂-), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 6.33 (s, 1H, C₄-H), 6.7 - 7.4 (m, 4H, 芳族), 7.55 (q, J = 7.5 Hz, 1H, -NHCH₃); IR (KBr) 3200, 1740; MS (20 eV EI), m/e 356, 339 (100%), 311, 297。

C₂₀H₂₀ClN₃O₃: 计算值: C, 62.25; H, 5.22; N, 10.89

测定值: C, 62.31; H, 5.21; N, 10.88。

实施例8

N-羧甲基-3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕-丙酰胺(66)

除用甘氨酸代替甲羟胺盐酸化物外, 按实施例5的方法得到白色结

晶固体的66(1.98克, 64.7%), 熔点=185.5-187.5°C。

NMR (DMSO- d_6) 2.4 - 2.7 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}-$), 2.7 - 3.0 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}-$), 3.78 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.78 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, $-\text{NHCH}_2\text{COOH}$), 6.53 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 6.7 - 7.6 (m, 8H, 芳族), 8.29 (宽 t, $J = 5.5$ Hz, 1H, $\text{CONH}-\text{CH}_2\text{COOH}$); IR (KBr) 3360, 1725, 1665; MS, m/e 413 (M^+), 311 (100%)。

$\text{C}_2\text{H}_0\text{ClN}_3\text{O}_7$, 计算值: C, 60.94; H, 4.87; N, 10.15

测定值: C, 60.64; H, 4.87; N, 10.01。

实施例9

3-〔5-(4-氯代苯基)-1-苯基-3-吡唑基〕-N-羟基-N-甲基丙酰胺(67)

除用化合物17替代12外, 按实施例5所述方法得到白色结晶固体67(1.24克, 78.0%), 熔点=155-156.5°C。

NMR (CDCl_3) δ 2.5 - 3.5 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.20 (s, 3H, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 6.33 (s, 1H, C_4H), 7.0 - 7.7 (m, 9H, 芳族), 10.37 (宽 s, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{OH}$); IR (KBr): 3120, 1650; MS, m/e 355 (M^+), 309

$\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$, 计算值: C, 64.13; H, 5.10; N, 11.81 (100%)。

测定值: C, 64.17; H, 5.45; N, 11.51。

实施例10

3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕-N-羟基-N-甲基丙酰胺(45)

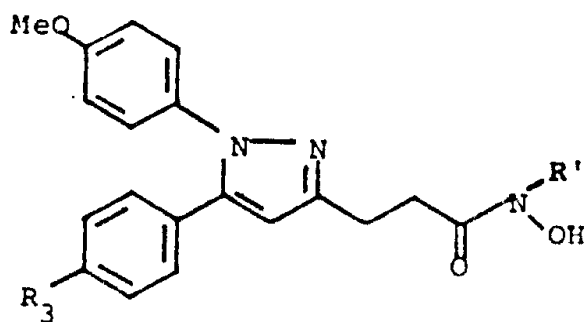
除用化合物30代替12外, 按实施例5描述方法得到纯白色结晶固体的45, 熔点=151-154°C。



NMR (CDCl_3) 2.7 - 3.5 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.20 (broad s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6.30 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 6.7 - 7.4 (m, 8H, 芳族), 10.4 - 10.9 (宽 s, 1H, $-\text{NOH}$); IR (KBr): 3140, 1650; MS (20 eV EI), m/e 369 (M^+), 340, 323 (100%)。

$C_{20}H_{20}FN_3O_3$, 计算值: C, 65.03; H, 5.46; N, 11.38
 测定值: C, 64.87; H, 5.59; N, 11.05.

实施例11

按实施例5 描述的方法合成下列化合物。



化合物号	R_3	R'	熔点	分析	质谱
				C, H, N	m/e (M^+)
81	Cl	iPr	80-83°	x x x [*]	413
82	Cl		74-76°	x x x	453
83	Cl	Et	113-114°	x x x	399
84	Cl		113.5-114.5	x x x	447
79	CF ₃	Me	foam	x x x ^{2*}	419

*1/2C₆H₁₄

2*1/2H₂O

实施例12

3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基-N-羟基丙酰胺
(29)

在酸12(0.97克, 2.72毫摩尔)的THF(20毫升)溶液中, 于0°C加入一滴DMF(催化剂)和草酰氯(0.28毫升, 3.26毫摩尔)。半小时后, 移去冷却浴并继续搅拌半小时, 真空浓缩反应混合液, 除去任何过量的草酰氯和余下的酸12的酰基氯注入THF(10毫升)。

在羟胺盐酸化物(0.28克, 4.08毫摩尔)和Et₂N(1.52毫升, 10.9毫摩尔)的THF:H₂O(10毫升:5毫升)中, 于0°C滴加粗酰基氯溶液5分钟。移去冷却浴, 反应混合物搅拌1小时, 用EtOAc稀释至100毫升, H₂O洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并真空浓缩。用Et₂O重结晶得白色结晶固体的29(0.88克, 87%), 熔点=154-156°C。

NMR (CDCl₃) 2.4 - 3.4 (m, 4H, -CH₂CH₂-),
3.80 (s, 3H, -OCH₃), 6.30 (s, 1H, C₄-H), 6.3 - 7.5 (m,
9H, 芳族 和 -NH-). IR (KBr): 3260, 1665; MS, m/e 371
(M⁺), 353, 339, 311, 298 (100%).

C₁₉H₁₈ClN₃O₃, 计算值: C, 61.37; H, 4.88; N, 11.30

测定值: C, 61.36; H, 5.05; N, 10.97.

实施例13

0-〔2-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕乙基羰基〕
-N-叔丁基羟胺(57); 和3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡
唑基〕-N-叔丁基-N-羟基丙酰胺(58)

在酸12(0.99克, 2.77毫摩尔)的THF(30毫升)的溶液中, 于0°C加入一滴DMF和草酰氯(0.29毫升, 3.33毫摩尔)。经搅拌半小时后, 移去冷却浴, 然后再继续搅拌半小时。真空浓缩反应混合物至10毫升,

0°C滴加入N-(叔丁基)羟胺(HCl)(0.52克, 4.16毫摩尔)和Et N (1.56毫升, 11.1毫摩尔)的THF:H₂O(12毫升:6毫升)溶液。搅拌反应混合液1小时,用EtOAc稀释至100毫升,水洗,干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。剩余物同由2.7毫摩尔按类似途径所得剩余合并。

经色谱层板(Merck硅胶60,230-400筛目,72克)和Et₂O:己烷(4:1)洗脱得57和58,57经冷的Et₂O:己烷(1.19克,51%)结晶为白色结晶固体,熔点-73-74.5°C,58由EtOAc:Et₂O(0.63克,27%)重结晶为白色结晶固体,熔点-137-138°C。

化合物57:

NMR (CDCl₃) 1.10 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 2.7 - 3.4 (m, 4H, -CH₂CH₂-), 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 6.32 (s, 1H, C₄-H), 6.7 - 7.5 (m, 8H, 芳族); IR (KBr) 3480, 1730; MS (20eV EI), m/e 339 (100%), 311, 297.

C₂₃H₂₆ClN₃O₃, 计算值: C, 64.55; H, 6.12; N, 9.82
理论值: C, 64.41; H, 6.19; N, 9.71.

化合物58:

NMR (CDCl₃) 1.25 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 2.7 - 3.4 (m, 4H, -CH₂CH₂-), 3.83 (s, 3H, -OCH₃), 6.33 (s, 1H, C₄-H), 6.7 - 7.5 (m, 8H, 芳族), 10.08 (s, 1H, -N-OH). IR (KBr) 3460, 3130, 1620, 1590; MS (20eV EI), m/e 427 (M⁺), 339 (100%), 311, 297.

C₂₃H₂₆ClN₃O₃, 计算值: C, 64.55; H, 6.12; N, 9.82
测定值: C, 64.62; H, 6.38; N, 9.72.

实施例14

3-(5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基)丙醛(11)

在氯铬酸吡啶鎓(10.02克, 46.5毫摩尔)的CH₂Cl₂(500毫升)的悬

乳液中，加入醇2(5.09克，15.5毫摩尔)。搅拌过夜后，真空浓缩反应混合物至约200毫升的体积，然后用Et₂O稀释至1升。通过C盐而过滤该溶液，滤饼用Et₂O(2×200毫升)洗涤。合并滤液和洗涤液并真空浓缩。剩余物色谱层析(120克，Baker硅胶)和Et₂O：己烷(2:1)洗脱，经Et₂O重结晶得白色结晶固体的纯11(0.88克，17%)，熔点=101-102℃。

NMR (CDCl₃) 2.8 - 3.2 (m, 4H, -CH₂CH₂CHO), 3.85 (s, 3H, -OCH₃), 6.32 (s, 1H, C₄-H), 6.7 - 7.4 (m, 8H, 芳族), 9.93 (t, J = 1Hz, 1H, -CHO); IR (KBr) 1715; MS, m/e 340 (M⁺), 312 (100%)。

C₁₉H₁₇ClN₂O₂, 计算值: C, 66.96; H, 5.03; N, 8.22

测定值: C, 66.72; H, 5.12; N, 8.13。

实施例15

8-(5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基)-5-(Z)-辛酸钠(32)

在5℃的六甲基二硅烷(5.25毫升，24.9毫摩尔)的THF(125毫升)溶液里，加入1.46M正丁基锂(n-BuLi)(16.3毫升，23.8毫摩尔)。15分钟后移去冷却浴，加进(4-羧丁基)-三苯基溴化磷(5.17克，11.7毫摩尔)。继续搅拌45分钟并加入醛11(3.61克，10.6毫摩尔)。经搅拌1小时后，用EtOAc稀释该反应混合液600毫升，接着H₂O(2×200毫升)萃取。合并萃取液，3N HCl酸化和EtOAc(2×200毫升)萃取。合并EtOAc萃取液，干燥(Na₂SO₄)，过滤并真空浓缩。剩余物经色谱层析(Baker硅胶, 160克)和Et₂O洗脱，得到纯净黄色油状的酸(3.39克，75%)。

在这纯净的酸(0.57克，1.34毫摩尔)中加入1.00N NaOH溶液(1.34毫升，1.34毫摩尔)和少量的水。搅拌过夜后，冷冻干燥反应液得白色固体的32(0.60克，95%)。

酸, NMR (CDCl_3) 1.4 - 3.1 (m, 10H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$), 3.80 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5.2 - 5.7 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 6.33 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 6.7 - 7.5 (m, 8H, 芳族); MS (20 eV EI), m/e 426 ($\text{M}+2$), 424 (M^+), 365, 351, 337, 298 (100%).

化合物32, NMR (CD_3OD) 1.4 - 3.1 (m, 10H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$), 3.80 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5.2 - 5.7 (m, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 6.45 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 6.7 - 7.5 (m, 8H, 芳族); IR (KBr) 3440, 1565; MS, m/e 423 ($\text{M}-\text{Na}$).

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{NaO}_3 (1.25\text{H}_2\text{O})$, 计算值: C, 61.40; H, 5.69; N, 5.97
测定值: C, 61.60; H, 5.46; N, 5.51.

实施例16

8-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡啶基〕-N-羟基-N-甲基-5-(2)-辛酰胺(41)

除用酸代替12外, 按实施例5 描述方法得到纯净无色油的41(0.94克, 62%) NMR (CDCl_3) 1.5 - 3.5 (m, 14H, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3\text{CON}(\text{CH}_3)\text{OH}$), 3.80 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 5.3 - 5.7 (m, $-\text{CH}=\text{CH}-$, 2H), 6.30 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 6.7 - 7.4 (m, 8H, 芳族); IR (净): 3160, 1630; MS (20 eV EI), m/e 455 ($\text{M}+2$), 453 (M^+), 407, 379, 365, 298 (100%).

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 计算值: C, 66.14; H, 6.22; N, 9.26
测定值: C, 65.78; H, 6.55; N, 8.93.

实施例17

3-(5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基)-N,N-二乙基丙酰胺(28)

在 0°C 的酸12(1.01克, 2.83毫摩尔)的THF(25毫升)溶液中, 加入一滴DMF和草酰氯(0.30毫升, 3.40毫摩尔)。半小时后移去冷却浴, 继续搅拌半小时。真空浓缩反应混合物来除去过量草酰氯, 余下的酰基氯用THF(25毫升)稀释并冷却至 0°C。在溶液中滴加二乙胺(1.17毫升, 11.32毫摩尔)5分钟。继续搅拌1小时后, 用Et₂O把反应混合液稀释至100毫升, 水洗, 干燥(MgSO₄), 过滤和真空浓缩。用Et₂O结晶得黄色结晶固体的28(0.98克, 84%), 熔点=111-112°C。

NMR (CDCl₃) 1.13, 1.17 (2t, J = 7Hz, 6H, -N(CH₂CH₃)₂), 2.5 - 3.8 (m, 8H, -CH₂CH₂- and -N(CH₂CH₃)₂), 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 6.30 (s, 1H, C₄-H), 6.7 - 7.4 (m, 8H, 芳族); IR (KBr) 1630; MS (20eV EI), m/e 411 (M⁺), 311 (100%)。

C₂₃H₂₆ClN₃O₂, 计算值: C, 67.06; H, 6.36; N, 10.20

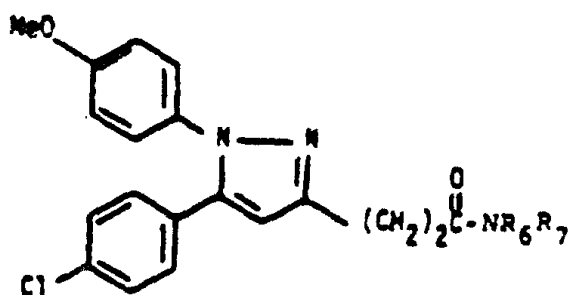
测定值: C, 67.14; H, 6.34; N, 9.95。

实施例18

表3 化合物

除用NH₄OH, 4-氨基苯酚, O,N-二甲基羟胺盐酸化物, 2-氨基苯酚, 2-氨基苯硫酚, 2-氨基吡啶和乙醇胺代替二乙胺外, 按实施例17的方法得到表3的化合物。

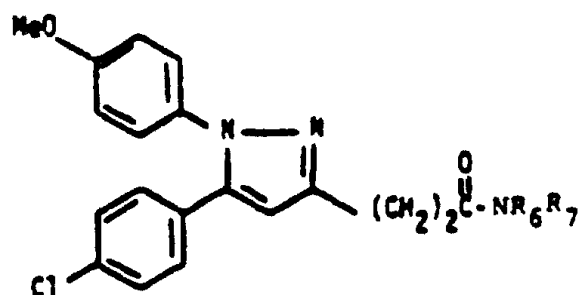
表 3



化合物号	NR_6R_7	熔点	质谱 m/e	C, H, N
31	$-\text{NH}_2$	145 - 146°	355 (M^+)	XXX
34	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	223 - 226°	447 (M^+)	XXX
44	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$	136 - 137°	399 (M^+)	XXX
40	$-\text{NH}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	176 - 177°	432 (M^+)	XXX
63	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})$	198 - 200°	448 (M^+)	XXX
64	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{SH})$	157.5 - 159°	468 (M^+)	XXX
65	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	115 - 118°*	399 (M^+)	XXX*

*1/4水合物

此外，按实施例17的方法合成下列物质。



化合物号	NR_6R_7	熔点	质谱 m/e	C, H, N
85		227-228°	440 (M^+)	XXX*
86		187.5-189°	461 (M^+)	XXX*
87	$\text{H}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	104-105.5°	441 (M^+)	XXX
88	$\text{H}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CONHOH}$	160-162°	428 (M^+)	XXX*
89	$\text{H}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CON(OH)Me}$	180-182°	442 (M^+)	XXX
90		235-237°	423 (M^+)	XXX*
100	$-\text{HN}^1-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})\text{CH}_2\text{SH}$		487 (M^+)	XXX**
101	$-\text{HN}^1-\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})\text{CH}_2\text{SCH}_3$	93-96°	501 (M^+)	XXX

*1/4水合物

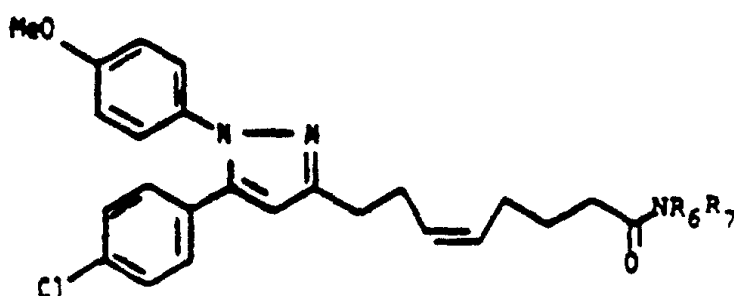
**1/2 水合物

实施例19

表4 化合物

按实施例17方法，但用酸替代12，并使所得的酰基氯同 NH_4OH 和二乙胺反应，分别得表4 的酰胺。

表 4



化合物号	-NR ₆ R ₇ -	熔点	质谱	
			m/e	C, H, N
38	-NH ₂ *	125 - 127°	423 (M ⁺)	XXX
39	-NEt ₂	oil	479 (M ⁺)	XXX

*Et - 乙基

实施例20

3-(3-乙酰基丙基)-5-(4-氯代苯基)-1-苯基吡唑(7)

混合化合物1(1.00克, 3.20毫摩尔), 乙醇(1.0毫升, 11毫摩尔), 吡啶(1.0毫升, 12毫摩尔)和 CH_2Cl_2 (30毫升), 所得混合物在室温搅拌过夜, 注入 H_2O (150毫升)并用 CH_2Cl_2 (25毫升)萃取。萃取物经干燥(Na_2SO_4), 过滤和浓缩得一油(1.1克)。经色谱层析(硅胶60, 70-230 筛目, 150克)和 Et_2O 洗脱得无色油的7(1.10克, 94%)。

IR (neat) 2960, 1740, 1600; MS, m/e 354 (M^+), 311, 281, 268 (100%).

NMR ($CDCl_3$) 2.05 (s, 3H, CH_3CO), 1.8 - 2.4 (m, 2H, $-CH_2CH_2CH_2-$), 2.8 (dist t, $J \approx 8Hz$, CH_2-), 4.2 (t, 2H, $J = 6$, CH_2O), 6.32 (s, 1H, C_4-H), 7.1 - 7.5 (m, 9H, 芳族);

$C_{20}H_{19}ClN_2O_2$, 计算值: C, 67.69; H, 5.40; N, 7.89

测定值: C, 67.78; H, 5.36; N, 8.07.

实施例21

3-〔5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕丙基甲基酯
(24)

在 $5^\circ C$ 的 NaH (0.135克60%油悬浮液, 3.37毫摩尔) 的 THF (10毫升) 的悬浮液中, 加入 2 (1.05克, 3.06毫摩尔) 的 THF (20毫升) 溶液。搅拌 30 分钟后, 加入甲基碘 (MeI) (0.21毫升, 3.37毫摩尔), 然后反应混合液搅拌过夜。经 CH_3OH 聚冷后, 真空浓缩反应混合物, 剩余物注入 EtOAc, 水洗, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤和真空浓缩。用色谱层析 (40克, Baker 硅胶) 和 Et_2O 洗脱得纯净黄色油的 24 (0.98克, 90%)。

NMR ($CDCl_3$) 1.8 - 2.4 (m, 2H, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$), 2.6 - 3.0 (m, 2H, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$), 3.35 (s, 3H, $-CH_2OCH_3$), 3.48 (t, $J = 7Hz$, 2H, $-CH_2CH_2OCH_3$), 3.78 (s, 3H, 芳族 $-OCH_3$), 6.28 (s, 1H, C_4-H), 6.7 - 7.4 (m, 8H, 芳族); IR (净) 1250, 830; MS, m/e 357 ($M+1$, 100%), 323 298.

$C_{20}H_{21}ClN_2O_2$, 计算值: C, 67.31; H, 5.93; N, 7.85

测定值: C, 67.15; H, 6.07; N, 7.77.

实施例22

5-〔4-氯代苯基〕-3-(3-羟丁基)-1-(4-甲氧苯基)吡唑 (20)

在甲基溴化镁 ($MeMgBr$) (2.20毫升, 7.04毫摩尔) 的 Et_2O (15毫升)

中，于 0°C 滴加醛 11 (1.60 克, 4.69 毫摩尔) 的 Et₂O (70 毫升) 溶液 30 分钟。搅拌反应液 1 小时后，用饱和的 NH₄Cl 水溶液聚冷。反应混合液分布于 EtOAc 和 H₂O 二相中，EtOAc 溶液经干燥 (MgSO₄)，过滤和真空浓缩，剩余物再经色谱层析 (65 克, Baker 40gm 硅胶) 和 Et₂O 洗脱得纯净淡黄色油的 20 (1.33 克, 79%)。

NMR (CDCl₃) 1.25 (d, J = 6Hz, 3H, -CH(OH)-CH₃) 1.6 - 2.2 (m, 2H, -CH₂-CH(OH)-), 2.2 - 2.8 (m, 1H, -OH), 2.83 (t, J = 7Hz, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, -OCH₃), 3.7 - 4.2 (m, 1H, -CH₂-CH(OH)-CH₃), 6.27 (s, 1H, C₄-H), 6.7 - 7.4 (m, 8H, 芳族); IR (净) 3380; MS, m/e 356 (M⁺), 341, 312, 311, 298 (100%)。

C₂₀H₂₁ClN₂O₂, 计算值: C, 67.31; H, 5.93; N, 7.85

理论值: C, 67.38; H, 6.35; N, 7.61。

实施例 23

5-(4-氯代苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-(3-氧代丁基)吡唑 (23)

在氯铬酸吡啶盐 (3.65 克, 16.93 毫摩尔) 的 CH₂Cl₂ (20 毫升) 悬浮液中加入醇 20 (3.02 克, 8.46 毫摩尔) 的 CH₂Cl₂ (15 毫升) 溶液。经搅拌 4 小时后，从铬的沉淀物中取出反应溶液，沉淀物用 EtOAc (2 × 150 毫升) 洗涤。合并反应溶液和洗涤液，经由合成硅酸铝载体过滤，并真空浓缩。剩余物色谱层析 (120 克, Baker 40 克硅胶) 和 Et₂O: 己烷 (1:1 至 100% Et₂O) 洗脱，并 Et₂O: 己烷重结晶得白色结晶固体的 23 (2.09 克, 70%)，熔点 = 85-86°C。

NMR (CDCl₃) 2.20 (s, 3H, -CO-CH₃), 2.7 - 3.2 (m, 4H, -CH₂CH₂-), 3.78 (s, 3H, -OCH₃), 6.25 (s, 1H, C₄-H), 6.7 - 7.4 (m, 8H, 芳族); IR (KBr) 1715; MS, m/e 355 (M+1), 321, 311。

C₂₀H₁₉ClN₂O₂, 计算值: C, 67.70; H, 5.40; N, 7.90

测定值: C, 67.41; H, 5.24; N, 7.90。

实施例24

5-(4-氯苯基)-3-(3-羟基-3-甲基丁基)-1-(4-甲氧苯基吡唑)
(27)

于 0°C, 20分钟内, 将酮23(1.00克, 2.82毫摩尔)的THF(25毫升)溶液滴加到MeMgBr(3.2摩尔的1.32毫升, 即4.23毫摩尔)的THF(15毫升)溶液中。搅拌一小时后, 用饱和NH₄Cl溶液使反应混合物骤冷, 用Et₂O稀释至100毫升, 用水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤及真空浓缩。残余物用色谱层析(巴克尔硅胶, 45克), 用Et₂O作洗脱液, 得无色油27(0.68克, 原料利用率达80%)。

NMR (CDCl₃) 1.30 (s, 6H, -C(CH₃)₂OH), 1.7 - 2.2 (m, 2H, CH₂C-OH), 2.2 - 2.7 (宽 s, 1H, -OH), 2.7 - 3.1 (m, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, -OCH₃), 6.25 (s, 1H, C₄-H), 6.6 - 7.4 (m, 8H, 芳族); IR (净) 3390, 1250; MS (20 eV EI), m/e 370 (M⁺), 355, 312 (100%), 311, 298.

C₂₁H₂₃ClN₂O₂, 计算值: C, 68.01; H, 6.25; N, 7.55

测定值: C, 67.80; H, 6.30; N, 7.24.

实施例25

5-(4-氯苯基)-3-(3-肟基丙基)-1-(4-甲氧苯基吡唑)(26)

将盐酸胍(0.31克, 4.40毫摩尔)和吡啶(0.47克, 5.87毫摩尔)加到醛11(1.00克, 2.93毫摩尔)的EtOH(30毫升)的溶液中, 于室温搅拌过夜后, 真空浓缩反应混合物。用CH₂Cl₂溶解残余物, 用水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩, 从Et₂O:己烷中结晶, 得白色结晶固体26(0.67克, 64%), 熔点 134-135°C。

NMR (CDCl₃) 2.5 - 3.3 (m, 5H, -CH₂CH₂- and =N-OH), 3.78 (s, 3H, -OCH₃), 6.30 (s, 1H, C₄-H), 6.5 - 7.4 (m, 9H, 芳族 和 -CH₂-CH=N-OH); IR (KBr) 3210; MS (20 eV EI), m/e 355 (M⁺), 338 (100%), 311, 297.

$C_{19}H_{18}ClN_3O_2$, 计算值: C, 64.13; H, 5.10; N, 11.81

测定值: C, 63.79; H, 4.93; N, 11.53.

实施例26

5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-(3(Z-十六碳烯基)吡唑(33)

于 5°C, 将1.55摩尔)正-BuLi(1.97毫升, 3.05毫摩尔)加到六甲基二硅氮烷(0.70毫升, 3.34毫摩尔)的THF(30毫升)的溶液中, 撤除冷却浴后15分钟加入十三烷基溴化磷(1.86克, 3.20毫摩尔)。搅拌半小时后, 加入醛11(0.99克, 2.90毫摩尔), 再搅拌反应混合物30分钟并真空浓缩。残余物用Et₂O:己烷(1:1)溶解, 过滤并真空干燥得粗制品33(1.42克)。用Et₂O:己烷(1:2)作洗脱液进行色谱层析(巴克尔硅胶, 55克), 得透明无色油33(0.95克, 65%)。

NMR (CDCl₃) 0.7 - 3.1 (m, 29H, -CH₂CH₂CH=CH(CH₂)₁₁CH₃), 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 5.3 - 5.7 (m, 2H, -CH=CH-), 6.30 (s, 1H, C₄-H), 6.6 - 7.5 (m, 8H, 芳族); IR (净) 2940, 2860; MS (20 eV EI), 508 (M+2), 506 (M⁺), 449, 351, 338, 298 (100%)。

$C_{32}H_{45}ClN_2O$, 计算值: C, 75.78; H, 8.55; N, 5.52

测定值: C, 75.54; H, 9.03; N, 5.44.

实施例27

5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-(4-苯基-3(E)-丁烯基)吡唑

(14)和5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-(4-苯基-3(E、Z)-丁烯基)吡唑(15)

将醇2(5.00克, 14.6毫摩尔)的CH₂Cl₂(30毫升)加到氯铬酸吡啶的悬浮液中, 搅拌4小时后, 该反应溶液在反应器的边上倾析出铬残余物。将该铬残余物用EtOAc(2×200毫升)洗涤。将洗涤液与反应溶液合并, 经硅酸镁载体过滤, 并真空浓缩, 自Et₂O结晶得与二聚酯16污

染的粗醛11(4.20克, 84%)。

将正-BuLi(2.98毫升, 4.62毫摩尔), 于10°C加到六甲基二硅氮烷(1.07毫升, 5.06毫摩尔)的无水THF(50毫升)的溶液中, 撤除冷却浴15分钟后, 加入苄基三苯基氯化(1.88克, 4.84毫摩尔), 45分钟后, 加入在THF(10毫升)中的粗醛11(1.50克, 4.40毫摩尔), 反应混合物再搅拌30分钟并真空浓缩。用Et₂O溶解残余物, 过滤并真空浓缩。

用Et₂O:己烷(1:1至100%Et₂O)对该残余物(巴尔克硅胶, 85克)进行色谱层析得E烯炔14、E/Z烯炔15及二聚酯16。自Et₂O:己烷中结晶出化合物14。将上述各产物与用相同方法并循环相同反应路线, 跟2.93毫摩尔浓度的醛11反应而得到的产物合并, 如此可得白色结晶固体的反式烯炔14(1.33克, 44%), 熔点93-95°C; 混合的E/Z烯炔15, 7:3=2:E(1.12克, 37%)透明无色油及二聚酯16(0.40克, 8.0%)。

化合物 14 NMR (CDCl₃) 2.4 - 3.2 (m, 4H, -CH₂CH₂-), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.2 - 6.7 (m, 2H, CH=CH), 6.30 (s, 1H, C₄-H), 6.7 - 7.6 (m, 13H, 芳族); IR (KBr) 1245; MS, m/e 414 (M⁺), 310, 297 (100%)。

C₂₆H₂₃ClN₂O, 计算值: C, 75.26; H, 5.59; N, 6.75
测定值: C, 75.45; H, 5.77; N, 6.77。

15, NMR (CDCl₃) 2.5 - 3.2 (m, 4H, -CH₂CH₂-), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 5.5 - 6.7 (m, 2H, -CH=CH-), 6.30 (s, 1H, C₄-H), 6.7 - 7.6 (m, 13H, 芳族); IR (净) 1250; MS, m/e 414 (M⁺), 311, 297 (100%)。

C₂₆H₂₃ClN₂O 计算值: C, 75.26; H, 5.59; N, 6.75
测定值: C, 74.86; H, 5.96; N, 6.61。

实施例28

3-(5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基)丙酸3-(5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基)丙酯(16)

于 0℃ 将一滴DMF 和草酰氯加到羧酸12(0.40克, 1.12毫摩尔)的THF(10毫升)的溶液中, 搅拌15分钟后撤除冷却浴, 之后再继续搅拌1小时, 真空浓缩反应混合物(以除去过量的草酰氯)。反应混合物用THF(10毫升)吸收并冷却至 0℃, 将醇2(0.38毫升, 1.12毫摩尔)和Et₃N(0.47毫升, 3.36毫摩尔)加到该溶液中, 15分钟撤除冷却浴并继续搅拌1小时。用Et₂O将反应混合物稀释至50毫升, 用水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并真空浓缩。

用Et₂O:己烷(9:1)作洗脱液进行色谱层析(巴尔克硅胶, 45克), 得白色半固体16(59%)。

NMR (CDCl₃) 1.8 - 2.4 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₂-), 2.5 - 3.3 (m, 6H, -CH₂-CH₂CH₂OCOCH₂CH₂-), 3.80 (s, 6H, 2-OCH₃), 4.25 (t, J = 6.5Hz, 2H, -CH₂CH₂OCO-), 6.27 + 6.33 (2s, 2H, 2 x C₄-H), 6.7 - 7.5 (m, 16H, 芳族); IR (KBr) 1730; MS (DCI), 681 (M+1), 325.

C₃₈H₃₄ClN₄O₄, 计算值: C, 66.96; H, 5.03; N, 8.22
测定值: C, 66.60; H, 4.90; N, 7.83.

实施例29

3-(4-(4-甲酯基苯基)-3(E)-丁烯基)-5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)吡唑(25)

于 5℃ 将正-BuLi(1.55摩尔的3.02毫升, 即4.68毫摩尔)加到六甲基二硅氮烷(1.08毫升, 5.13毫摩尔)的THF(50毫升)中, 15分钟后加入(4-甲酯基苯基)三苯基氯化磷(2.19克, 4.91毫摩尔), 并撤除冷却浴。30分钟后加入醛11(1.52克, 4.46毫摩尔)的THF(10毫升), 再

继续搅拌反应混合物半小时，真空浓缩反应混合物并用Et₂O:己烷(1:1至100%Et₂O)作洗脱液进行色谱层析(巴尔克硅胶,80克)得25,自Et₂O中结晶得白色结晶固体纯品75,熔点126-128°C。

NMR (CDCl₃) 2.5 - 3.1 (m, 4H, -CH₂CH₂-),
3.80 (s, 3H, -OCH₃), 3.90 (s, 3H, -COOCH₃), 5.8 - 6.7
(m, 2H, -CH=CH-), 6.30 (s, 1H, C₄-H), 6.7 - 8.2 (m, 12H,
芳族); IR (KBr) 1725; MS, m/e 472 (M⁺), 441, 297
(100%)。

C₂₈H₂₅ClN₂O₃, 计算值: C, 71.10; H, 5.33; N, 5.92
测定值: C, 71.30; H, 5.22; N, 5.97。

实施例30

3-(5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基)丙酸甲酯(19)

·将CH₂N₂的Et₂O(由N-亚硝基-N-甲脲、40%KOH/Et₂O制得)溶液,于0°C加到酸12(0.98克,2.75毫摩尔)的Et₂O(10毫升)和CH₂Cl₂(15毫升)溶液中,直到在反应混合物中能看到永久黄色。干燥反应混合物(MgSO₄),过滤并真空浓缩,从EtOAc:己烷中结晶得白色结晶固体19(0.85克,83%),熔点117-118°C。

NMR (CDCl₃) 2.5 - 3.4 (m, 4H, -CH₂CH₂-),
3.70 (s, 3H, -COOCH₃), 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 6.28 (s,
1H, C₄-H), 6.7 - 7.4 (m, 8H, 芳族)。IR (KBr) 1730;
MS, m/e 370 (M⁺), 339, 311 (100%)。

C₂₀H₁₉ClN₂O₃, 计算值: C, 64.77; H, 5.16; N, 7.56
测定值: C, 64.47; H, 5.15; N, 7.65。

实施例31

3-(3-乙酰乙酸基丙基)-5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)吡唑
(59)

将5-(4-氯苯基)-3-(3-羟苯基)-1-(4-甲氧苯基)吡唑(1.71克,

0.005摩尔)和2,2,6-三甲基-1,3-二环氧乙烯酮(0.71克,0.005摩尔)溶解在100毫升的二甲苯中,回流搅拌该溶液16小时,同时将溶液冷却至室温。真空浓缩得黄色油,该油在硅胶上进行闪蒸色谱层析得浅黄色油59(1.7克,80%)。

NMR (CDCl₃) 1.8 - 2.4 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.1 (s, 3H, COCH₃), 2.8 (t, 2H, J = 7Hz, CH₂), 3.48 (s, 2H, COCH₂CO), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.25 (t, 2H, J = 7Hz, CH₂OCO), 6.25 (s, 1H, C₄-H), 6.9 (d, J = 8Hz, 2芳族 H), 7.0 - 7.4 (m, 6H, 芳族 H); IR (净) 1750, 1725; MS, m/e, 426 (M⁺), 341.

C₂₃H₂₃ClN₂O₄, 计算值: C, 64.71; H, 5.43; N, 6.56
测定值: C, 64.97; H, 5.67; N, 6.13.

实施例32

3-(5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基)丙胺(96)

在低于回流反应温度下,将酰胺31(1.00克,2.81毫摩尔)的THF(15毫升)溶液滴加到LiAlH₄(0.13克,3.5毫摩尔)的THF(15毫升)的悬浮液中,将反应混合物加热回流17小时,此时用0.13毫升水,0.13毫升20% NaOH溶液使反应混合物骤冷,另再加0.39毫升水。过滤并真空浓缩该反应混合物,残余物用EtOAc(50毫升)吸收并用1.0N HCl溶液(2×25毫升)提取。合并含水提取液,用EtOAc(25毫升)洗涤,用2N NaOH溶液中和,再用EtOAc(2×50毫升)提取。干燥有机提取液(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩得浅黄色油的标题化合物(0.86克,90%)。

NMR (CDCl₃) 1.6-2.3 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂NH₂), 2.6-3.1 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂NH₂), 3.78 (s, 3H, -OCH₃), 6.27 (s, 1H, C₄-H), 6.6-7.5 (m, 8H, 芳族); IR (净) 3380, 1520; MS (DCI), m/e 344 (MH⁺ + 2), 342 (MH⁺, 100%).

$C_{19}H_{16}ClN_3O$, 计算值: C, 66.76; H, 5.90; N, 12.29.

测定值: C, 66.70; H, 5.97; N, 11.83.

实施例33

3-〔5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑〕丙腈(95)

将 $SOCl_2$ (4.78毫升, 65毫摩尔)加到化合物31(7.75克, 21.8毫摩尔)的无水苯(400毫升)的悬浮液中。将反应混合物加热回流3天而后冷却至 $0^{\circ}C$, 用冰水分解过量的 $SOCl_2$ 。将50毫升水加到该反应混合物中, 接着用50% NaOH中和, 用水(2×50 毫升)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。从 Et_2O 、己烷中结晶得浅黄色结晶固体的标题化合物(6.43克, 87%), 熔点 $107-109^{\circ}C$ 。

NMR ($CDCl_3$) 2.4-3.2 (m, 4H, $-CH_2CH_2-$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 6.41 (s, 1H, C_4-H), 6.7-7.5 (m, 8H, 芳族); IR (KBr) 2250, 1510; MS(EI) m/e 339 ($M+2$, 1Cl), 337 (M^+ , 100%)。

$C_{19}H_{16}ClN_3O$, 计算值: C, 67.55; H, 4.77; N, 12.44

测定值: C, 67.23; H, 4.88; N, 12.21

实施例34

3-〔5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕-N-甲基-N-琥珀酰氧-丙胺(129)

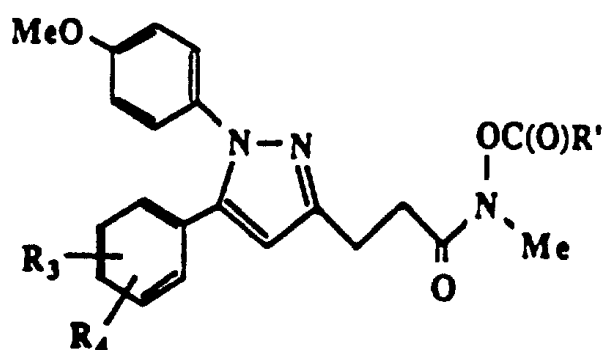
将琥珀酐(1.3克, 12.99毫摩尔)的吡啶(5毫升)加到异羟肟酸3(5.0克, 12.96毫摩尔)的无水吡啶(13毫升)溶液中, 搅拌所得溶液72小时。真空除去吡啶, 残余物用己烷捣碎, 从 Et_2O 中重结晶得白色固体纯品34(6.21克, 98%), 熔点 $146-147^{\circ}C$, 质谱m/e485(M^+)。

$C_{24}H_{24}ClN_3O_6$, 计算值: C, 59.32; H, 4.98; N, 8.65

测定值: C, 59.68; H, 4.97; N, 8.75.

用类似方法, 合成表5的化合物。

表 5



化合物号	R ₃ , R ₄	R'	熔点	质谱 (m/e)	C, H, N
130	4-Me	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	131-132°	465(M ⁺)	XXX
131	3,4-di-Me	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	124-125°	479(M ⁺)	XXX
132	4-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	glass	385(M-114)	XXX
133 ¹	4-Cl	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Na	240°(dec)	507(M ⁺)	XXX

* 实施例34中所制得的化合物，用1N NaOH 处理，制成1 水合物。

实施例35

3-〔5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕-N',N'-二甲基甘氨酸基氧-N-甲基丙酰胺(134)

在氮气下将化合物3 (6.0克, 15.55毫摩尔) 加到N,N-二甲基-甘氨酸 (1.61克, 15.61毫摩尔) 和N',N'-二环己基碳化二亚胺 (3.21克, 15.55 毫摩尔) 的无水吡啶 (22毫升) 的悬浮液中, 搅拌44小时。真空蒸除溶剂, 残余物用CH₂Cl₂捣碎, 过滤, 干燥蒸发滤液, 从CH₂Cl₂ / Et₂O中重结晶得白色固体纯品35(6.8, 93%), 熔点 103-104°C, 质谱, m/e470(M⁺)。

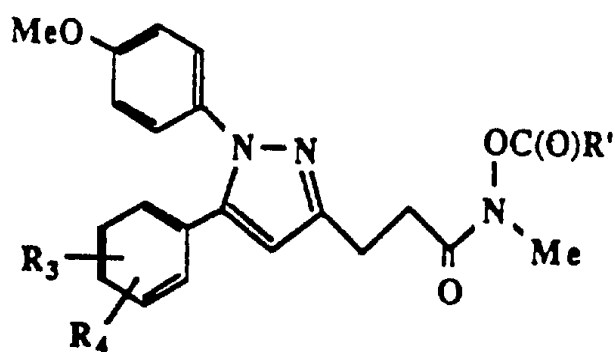
$C_{24}H_{27}ClN_4O_4$, 计算值: C, 61.20; H, 5.78; N, 11.90
测定值: C, 61.26; H, 5.94; N, 11.79.

合成35的草酸盐为白色固体三水合物, 熔点 114-115°C

$C_{24}H_{27}ClN_4O_4 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 3H_2O$, 计算值: C, 50.77; H, 5.74; N, 9.11
测定值: C, 50.68; H, 5.73; N, 8.64

用类似方法, 合成表6 的化合物。

表 6



化合物号	R ₃ , R ₄ R'		熔点	质谱	C, H, N
				(m/e)	
135	4-Cl	c-C ₅ H ₈ NHCO ₂ -t-Bu	155-156°	596(M ⁺)	XXX
136	4-Cl	CH ₂ CH ₂ COMorpholine	108-109°	554(M ⁺)	XXX
137	4-Cl	CH ₂ CH ₂ CONEt ₂	43-44°	540(M ⁺)	XXX*
138	4-Me	CH ₂ NMe ₂	77-78°	450(M ⁺)	XXX

*1/4水合物

实施例36

3-(5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基) N-氯代乙酰基氧-N-甲基丙酰胺(139)

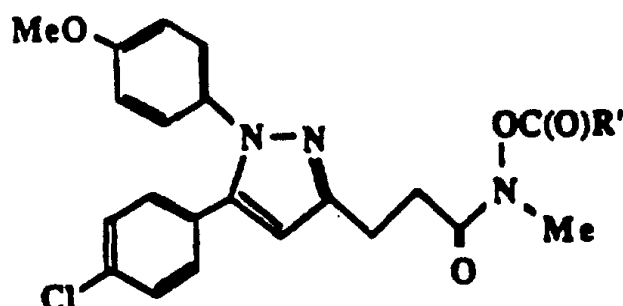
在氮气下将甲基吗啉(1.99毫升, 1.83毫摩尔)加到3(7.0克, 18.14毫摩尔)的无水THF(125毫升)溶液中, 所得溶液冷却至 -10°C , 加入氯代乙酰氯(1.44毫升, 18.1毫摩尔), 搅拌10分钟, 过滤并真空浓缩滤液。残余物从 Et_2O 重结晶得白色固体纯品36(5.7克, 68%), 熔点 $110-111^{\circ}\text{C}$, 质谱, $m/e 461(\text{M}^+)$ 。

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$, 计算值: C, 57.15; H, 4.58; N, 9.09

测定值: C, 57.42; H, 4.55; N, 8.99.

用类似的方法, 合成实施例36的化合物及表7中的那些化合物。

表 7

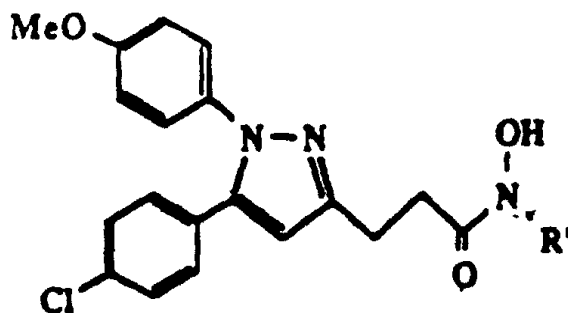


化合物号	R'	熔点	质谱 (m/e)	C, H, N
140	CH_3	$130-132^{\circ}$	$427(\text{M}^+)$	XXX
141	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$144-145^{\circ}$	$469(\text{M}^+)$	XXX
142	CH_2OMe	$98-100^{\circ}$	$457(\text{M}^+)$	XXX*

*1/4水合物

按实施例5的方法，但用适当的羟胺，得表8的化合物。

表 8



化合物号	R'	熔点	质谱 (m/e)	C.H.N
143	CH ₂ CH ₂ Pyr	glass	695(M ⁺)	XXX*
144	CHMeCO ₂ Et	125-127°	471(M ⁺)	XXX
145	CHMeCO ₂ H	148-150°	443(M ⁺)	XXX
146	C ₈ H ₁₇	oil	483(M ⁺)	XXX

*1/2水合物

实施例37

3-〔4-溴-5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑〕-丙酸(147)

将酸12(3.57克, 10毫摩尔)和N-溴基琥珀酰亚胺(1.78克, 10毫摩尔)溶解在 CCl_4 (150毫升)和 CHCl_3 (20毫升)的混合物中, 并搅拌16小时。真空蒸除溶剂, 残余物在 CHCl_3 中, 用水洗涤、干燥(Na_2SO_4)。过滤及蒸发得一种油, 该油从 Et_2O 中结晶得白色固体纯品37(2.18克, 50%), 熔点 $147.5-148^\circ\text{C}$, 质谱, $m/e435(\text{MH}^+)$ 。

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrClN}_2\text{O}_3$, 计算值: C, 52.37; H, 3.70; N, 6.43

测定值: C, 52.58; H, 3.69; N, 6.27.

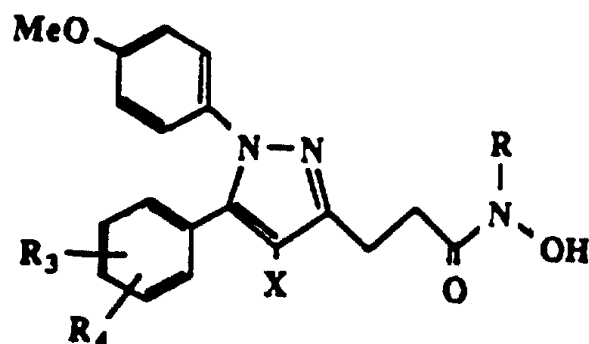
N-氯琥珀酰亚胺取代溴基琥珀酰亚胺得对应的白色固体4-氯衍生物, 熔点 $123.5-124.5^\circ\text{C}$, 质谱, $m/e391(\text{MH}^+)$ 。(化合物号182)

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$, 计算值: C, 57.66; H, 4.20; N, 7.08

测定值: C, 57.78; H, 4.12; N, 6.96.

用实施例37所合成的那些酸, 按照实施例5 所介绍的方法制得表9 化合物。

表 9



化合物号	X	R ₃ , R ₄	R	熔点:	质谱 (m/e)	C, H, N
149	Br	4-Cl	Me	foam	463 (M ⁺)	XXX
149	Cl	4-Cl	Me	foam	419 (M ⁺)	XXX*
150	Br	4-Cl	H	150-151°	449 (M ⁺)	XXX

* 水合物

以化合物2 代替实施例37中的酸12, 得纯白色固体4-溴基-5-(4-氯苯基)-3-(3-羟丙基)-1-(4-甲氧苯基)吡唑, 87%, 熔点118.5-120 °C, 质谱, m/e420 (M⁺) (化合物号183)。

$C_{19}H_{18}BrClN_2O_2$, 计算值: C, 54.11; H, 4.30; N, 6.64

测定值: C, 54.20; H, 4.35; N, 6.59

按照类似方法, 但用N-氯琥珀酰亚胺得褐色固体4-氯-5-(4-氯苯基)-3-(3-羟丙基)-1-(4-甲氧苯基)吡唑, 熔点 113-115°C, 质谱, m/e376 (M⁺) (化合物号184)。

$C_{19}H_{18}Cl_2N_2O_2$, 计算值: C, 60.49; H, 4.81; N, 7.43

测定值: C, 60.30; H, 4.82; N, 7.36

实施例38

N-〔3-〔5-〔4-氯苯基〕-1-〔4-甲氧苯基〕-3-吡唑基〕丙基〕羟胺
(151)

将NaBH₄CN(0.52克, 8.4毫摩尔)的MeOH(20毫升)的溶液和2N盐酸, 以一定速度同时加到含有甲基橙指示剂的脞26(2.70克, 7.59毫摩尔)的MeOH(50毫升)溶液中, 维持pH3-4。于室温下搅拌反应3小时, 酸化至pH1并真空浓缩。残余物用水(100毫升)稀释, 用5N NaOH调至pH8.5, 用EtOAc提取。合并提取液、干燥(Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。残余物在Merck硅胶60(90克, 230-400目)上, 用EtOAc:MeOH(9:1)作洗脱液进行色谱层析。从Et₂O中结晶得白色固体纯品38(1.64克, 60%), 熔点91-93℃, 质谱, m/e357(M⁺)。

C₁₉H₂₀ClN₃O₂, 计算值: C, 63.77; H, 5.63; N, 11.74

测定值: C, 63.63; H, 5.74; N, 11.63.

实施例39

N-〔3-〔5-〔4-氯苯基〕-1-〔4-甲氧苯基〕-3-吡唑基〕丙基〕-N-羟基乙酰胺(152)

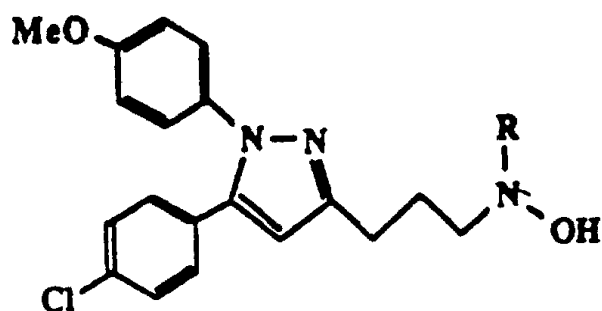
将乙酰氯(0.25毫升, 3.5毫摩尔)加到羟胺38(1.25克, 3.49毫摩尔)和Et₃N(0.97毫升, 6.9毫摩尔)的THF(35毫升)的溶液中, 搅拌反应混合物1小时, 用EtOAc(165毫升)稀释, 用水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩得残余物, 从EtOAc:Et₂O中结晶出白色结晶固体纯品39(1.06克, 76%), 熔点121-123℃, 质谱, m/e399(M⁺)。

C₂₁H₂₂ClN₃O₃, 计算值: C, 63.07; H, 5.55; N, 10.51

测定值: C, 62.83; H, 5.95; N, 10.43.

按照实施例39的类似方法, 用合适的酰氯制得表10中的化合物。

表 10



<u>化合物号</u>	<u>R</u>	<u>熔点</u>	<u>质谱 (m/e)</u>	<u>C, H, N</u>
153	CO-t-Bu	138-140°	441(M ⁺)	XXX
154	COC ₇ H ₁₅	90-91°	483(M ⁺)	XXX
155	COPh	foam	461(M ⁺)	XXX
155	SO ₂ CH ₃	173-175°	435(M ⁺)	XXX

实施例40

N-〔3-〔5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕丙基〕羟基草酸乙酯(157)

按照实施例39的类似方法，而用乙基草酰氯代替乙酰氯得白色泡沫产品40，质谱，m/e457(M⁺)。

C₂₃H₂₄ClN₃O₃，计算值：C, 60.33；H, 5.28；N, 9.18
测定值：C, 60.55；H, 5.67；N, 9.18。

实施例41

N-〔3-〔5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基〕丙基〕-N, N'-二羟基草酰胺(158)

将1N NaOEt溶液(7.1毫升, 7.1毫摩尔)加到盐酸羟胺(0.25克, 3.5毫摩尔)和酯7C(0.81克, 1.8毫摩尔)的EtOH(17毫升)的溶液中，搅

拌 2.5 小时后，将反应混合物酸化并真空浓缩。残余物用 CHCl_3 稀释，用水洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。从 $\text{EtOAc} : \text{Et}_2\text{O}$ 结晶得白色结晶固体纯品 41；熔点 $145-146.5^\circ\text{C}$ 质谱, $m/e 444 (\text{M}^+)$ 。

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_5 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$, 计算值: C, 56.13; H, 4.82; N, 12.47

测定值: C, 56.16; H, 4.76; N, 12.32.

实施例 42

2- (5- (4-氯苯基)-1- (4-甲氧苯基)-3-吡唑基) 乙胺 (159)

将 Et_3N (0.39 毫升, 2.8 毫摩尔) 和二苯基磷酰基叠氮化物 (0.60 毫升, 2.8 毫摩尔) 加到酸 12 (1.0 克, 2.8 毫摩尔) 的苯 (25 毫升) 的溶液中，于室温搅拌过夜后，将反应混合物加热到 70°C 维持 1.5 小时，冷却并真空浓缩。接着将浓盐酸 (0.3 毫升) 的二恶烷 (2 毫升) 溶液加到二恶烷 (2 毫升) 中，反应混合物加热回流 2 小时，冷却并用 EtOAc 稀释至 50 毫升。用 0.25N NaOH 溶液洗涤有机层并用 1N 盐酸提取，合并提取液，用 5N NaOH 碱化，用 EtOAc 提取，干燥、过滤并真空浓缩，从 Et_2O 中结晶得淡黄色结晶固体纯品 42 (0.62 克, 68%)，熔点 $95-97^\circ\text{C}$ 、质谱, $m/e 327 (\text{M}^+)$ 。

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$ ，计算值: C, 65.95; H, 5.53; N, 12.82

测定值: C, 66.14; H, 5.57; N, 13.10.

实施例 43

2- (5- (4-氯苯基)-1- (4-甲氧苯基)-3-吡唑基) 乙胺-N- 氧代乙酸乙酯 (160)

将乙基草酰氯 (1.1 毫升, 9.8 毫摩尔) 加到胺 42 (3.24 克, 9.8 毫摩尔) 和 Et_3N (1.56 毫升, 10.9 毫摩尔) 的 THF (100 毫升) 的溶液中，搅拌过夜后，反应七混合物用 EtOAc 稀释至 400 毫升，用水洗涤、干燥 (Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩。残余物在 Merck 硅胶 60 (110 克, 230-400 目) 上，用 $\text{EtOAc} : \text{己烷} (3:1)$ 作洗脱液进行色谱层析，从 $\text{EtOAc} : \text{己烷}$ 中

结晶得白色结晶固体纯品43(3.6克, 85%), 熔点 93-94°C, 质谱, m/e 427(M^+)。

$C_{22}H_{22}ClN_3O_4$, 计算值: C, 61.75; H, 5.18; N, 9.82

测定值: C, 61.56; H, 5.29; N, 9.78.

实施例44

3-(5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基)丙胺-N-氧代乙酸乙酯(161)

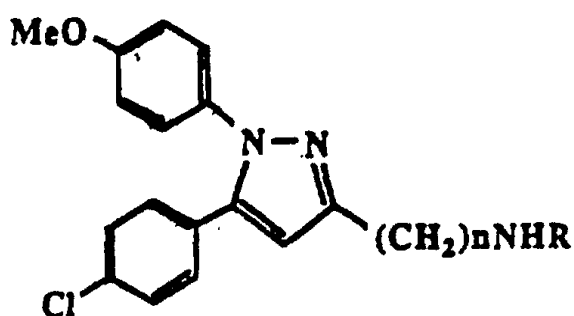
按照实施例43的方法 而用实施例32的胺96代替胺42得共色油44, 质谱, m/e 441(M^+)。

$C_{23}H_{24}ClN_3O_4$, 计算值: C, 62.51; H, 5.49; N, 9.51

测定值: C, 62.41; H, 5.66; N, 9.35.

用标准方法, 从化合物43或44合成表11的化合物。

表 11



化合物号	n	R	熔点	质谱 (m/e)	C, H, N
162	3	COCON(Me)OH	111-113°	442(M^+)	XXX
163	2	COCON(Me)OH	110-111°	428(M^+)	XXX
164	3	COCONHOH	183-185°	428(M^+)	XXX
165	2	COCONHOH	188-189°	414(M^+)	XXX
166	3	COCO ₂ H	157-159°	413(M^+)	XXX

实施例45

N-乙酰基-3-(5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基)丙胺
(167)

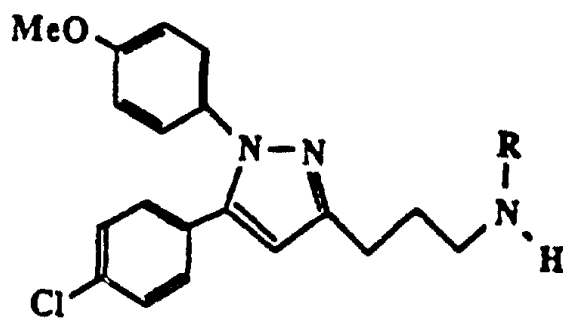
将乙酰氯(0.2毫升,2.8毫摩尔)加到胺96(0.96克,2.8毫摩尔)和Et₃N(0.59毫升,4.2毫摩尔)的THF(25毫升)的溶液中,搅拌一小时后,反应混合物用EtOAc稀释至200毫升,用水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。从EtOAc:Et₂O中结晶得纯白色结晶固体纯品45(0.78克,72%),熔点129-131°C,质谱,m/e383(M⁺)。

C₂₁H₂₂ClN₃O₂, 计算值: C,65.70; H,5.78; N,10.95

测定值: C,65.85; H,6.00; N,10.88.

按照实施例45的方法,但分别用三甲基乙酰氯、甲磺酰氯和二乙基氯磷酸盐代替乙酰氯得表12的化合物。

表 12



化合物号	R	熔点	质谱 (m/e)	C,H,N
168	CO-t-Bu	104-105°	425(M ⁺)	XXX
169	SO ₂ Me	108-110°	419(M ⁺)	XXX
170	PO(OEt) ₂	oil	477(M ⁺)	XXX*

*1/4水合物

实施例46

N-乙酰基-3- (5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基) -N-羟基丙酰胺(171)

将实施例12的化合物29(5.0克,13.45毫摩尔)的 CH_2Cl_2 (200毫升)和Et₃N(1.88毫升,13.48毫摩尔)的白色浆料于氮气下冷却到 -10°C ,用乙酰氯(0.91毫升,12.8毫摩尔)处理,于 -10°C 搅拌混合物45分钟,过滤并真空浓缩滤液得粗产品,该粗产品经闪蒸塔色谱层析(EtOAc)提纯并从Et₂O中重结晶得白色固体46,熔点 $110-111^\circ\text{C}$,质谱, m/e 413(M^+)。

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$, 计算值: C,60.94; H,4.87; N,10.15
测定值: C,61.19; H,5.15; N, 9.77.

实施例47

N-乙酰基-N-乙酰氧基- (5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基) 丙酰胺(172)

按照实施例46的方法,但用2当量乙酰氯得白色固体47,熔点 $111-112^\circ\text{C}$,质谱, m/e 455(M^+)。

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_5$, 计算值: C,60.59; H,4.86; N,9.22
测定值: C,60.52; H,5.12; N,9.06.

实施例48

5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-(3-氧代丁基)吡唑噻唑-2-基胺(173)

将化合物23(2.15克,6.06毫摩尔)的EtOH(6.2毫升)和冰醋酸(0.2毫升)的溶液加热至 35°C 后加入2-噻唑基胍(0.698克,6.06毫摩尔)中,连续搅拌80分钟,将得到的褐色溶液冷却至室温1小时,然后使其在 -15°C 静置,过滤,从EtOH中重结晶得一种褐色固体48(1.22克,45%)

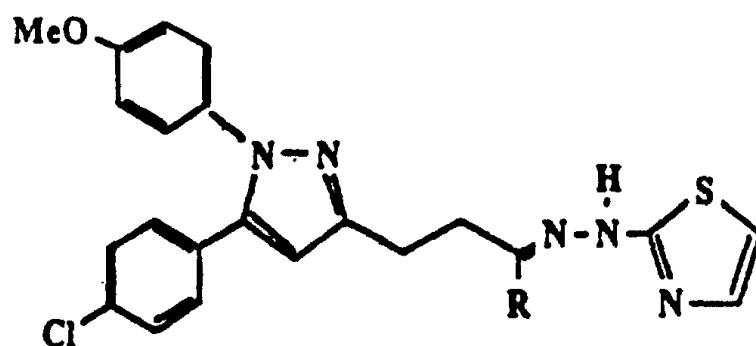
) , 熔点 128-129°C , 质谱, m/e 451 (M^+) 。

$C_{23}H_{22}ClN_5S$, 计算值: C, 61.12; H, 4.91; N, 15.50

测定值: C, 60.89; H, 4.81; N, 15.12.

按实施例48的方法, 但用表15中合适的酮或醛11代替化合物23得表13的化合物。

表 13



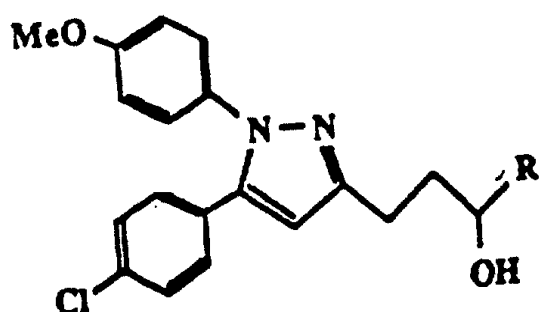
<u>化合物号</u>	<u>R</u>	<u>熔点</u>	<u>质谱</u> <u>(m/e)</u>	<u>C, H, N</u>
174	H	169-170°	437 (M^+)	XXX
175	CH_2CH_3	149-152°	465 (M^+)	XXX*
176	苄基	104-105°	513 (M^+)	XXX**

*1/4水合物

**1/2 水合物

按照实施例22的方法, 但用乙基溴化镁, 苄基溴化镁和叔丁基氯化镁代替甲基溴化镁得表14的化合物。

表 14

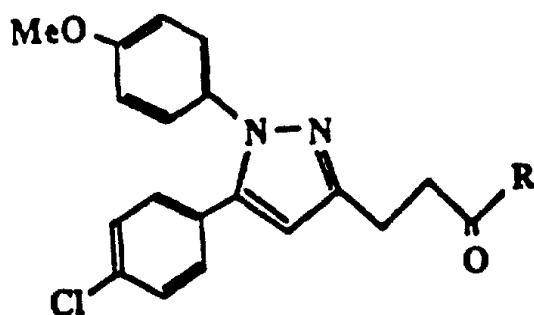


<u>化合物号</u>	<u>R</u>	<u>熔点</u>	<u>质谱</u> <u>(m/e)</u>	<u>C, H, N</u>
177	Et	84-85°	370 (M ⁺)	XXX
178	Ph	107-108°	418 (M ⁺)	XXX*
179	t-Bu	127-129°	398 (M ⁺)	XXX*

*1/4水合物

按照实施例23的方法，但用表14中合适的醇代替化合物20得表15的化合物。

表 15



化合物号	R	熔点	质谱 (m/e)	C, H, N
180	Et	89-90°	368(M ⁺)	XXX
181	Ph	138-139°	416(M ⁺)	XXX

实施例49

2-(5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡啶基)-乙基碳酰氨基脒(184)

将NaHCO₃ (0.50克, 5.9毫摩尔) 和盐酸羟胺(0.40克, 5.9毫摩尔) 的水(5毫升) 溶液加到脒95(1.0克, 2.96毫摩尔) 的MeOH(6毫升) 的悬浮液中, 该反应加热回流16小时, 真空浓缩。残余物在水和氯仿之间分配, 用硫酸钠干燥氯仿层, 过滤并真空浓缩至出现白色泡沫, 从EtOAc中结晶得白色结晶固体纯品49(0.65克, 59%), 熔点 132-134°C, 质谱, m/e 370(M⁺)。

C₁₉H₁₉ClN₄O₂ · 0.25H₂O, 计算值: C, 60.80; H, 5.24; N, 14.93

测定值: C, 60.73; H, 5.18; N, 14.74.

实施例50

N-羟基-N-甲基-2-[5-(4-氯苯基)-1-(4-甲氧苯基)-3-吡唑基]乙基碳草酰亚胺酰胺-水合物(185)

按照实施例48的方法,但用盐酸N-甲基羟胺代替盐酸羟胺得白色固体50,熔点 106-110°C,质谱, m/e 384(M^+)。

$C_{20}H_{21}N_4O_2 \cdot H_2O$, 计算值: C, 59.62; H, 5.75; N, 13.91

测定值: C, 59.62; H, 5.65; N, 13.61.

按照实施例18的方法,但用辛胺代替二乙胺得下面一种化合物。

化合物号	NR_6R_7	熔点	质谱 (m/e)	C, H, N
186	NHC_8H_{17}	95-96°	467(M^+)	XXX

实施例51

3-[1-(4-甲氧苯基)-5-(4-甲苯基)-4-甲基-3-吡唑基]-N-羟基-N-甲基丙酰胺(187)

5-甲基-6-(4-甲苯基)-4,6-二氧己酸。

按照合成表2"-AP 中的4,6-二氧己酸所用的方法,但用4-甲苯基乙酰酮代替取代的乙酰苯得标题化合物5-甲基-6-(4-甲苯基)-4,6-二氧己酸。

3-[1-(4-甲氧苯基)-5-(4-甲苯基)-4-甲基-3-吡唑基]丙酸。

按照合成表2"吡唑丙酸所用的方法,但用5-甲基-6-(4-甲苯基)-4,6-二氧代己酸代替6-芳基-4,6-二酮己酸得3-[1-(4-甲氧)-5-(4-甲苯基)-4-甲基-3-吡唑基]丙酸。

3-[1-(4-甲氧苯基)-5-(4-甲苯基)-4-甲基-3-吡唑基]-N-羟基-N-甲基丙酰胺。

按照实施例5 的方法,但用上述得到的丙酸代替酸12得3-[1-(4-

甲氧苯基)-5-(4-甲氧苯基)-4-甲基-3-吡唑基)-N-羟基-N-甲基丙酰胺标题化合物。

用路易士(Lewis) 试验室品系鼠(重量约等于 200克),通过将乳酪分支杆菌(*Mycobacterium butyricum*) 的矿物油悬浮液注射到哺乳动物的后脚爪足底下的组织以诱导其多关节炎,注射十天后记录试验鼠脚爪体积和体重。用汞plethysmography法测定另一只未注射的后脚爪的体积。从口给药,开始注射剂量后连续给药 5天,由开始注射后第14天,即最后注射给药后 4小时,立即记录脚爪体积和体重并进行定量。

取代吡唑化合物的抗炎症活性以抑制脚爪体积增大的百分数表示。用于研究的若干化合物的结构及结果示于表16。

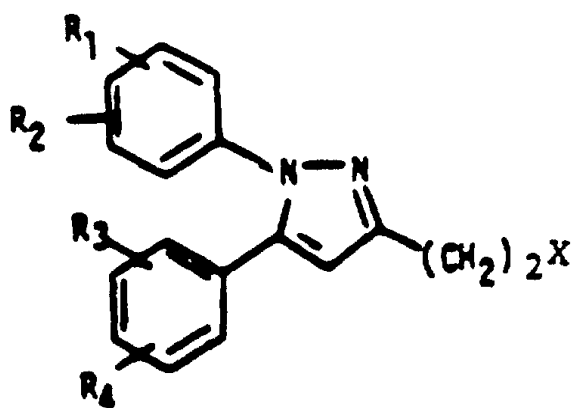




表 16

鼠体内炎症减轻的作用

No.	R_1, R_2	R_3, R_4	X	%INH. p.o.* (mpk)
1	H	4-Cl	-CH ₂ OH	62% at 50
2	4-OMe	4-Cl	-CH ₂ OH	[ED ₅₀ =3.6]
3	4-OMe	4-Cl	-CON(CH ₃)OH	[ED ₅₀ =4.1]
4	4-Cl	4-Cl	-CH ₂ OH	68% at 50
7	H	4-Cl	-CH ₂ OAc	54% at 50
8	3,4-diCl	4-Cl	-CH ₂ OH	41% at 50
10	4-OMe	H	-CH ₂ OH	30% at 50
11	4-OMe	4-Cl	-CHO	[ED ₅₀ =2.6]
12	4-OMe	4-Cl	-CO ₂ H	[ED ₅₀ =5.2]
13	4-OMe	4-Cl	-CO ₂ Na	[ED ₅₀ =1.8]
16	4-OMe	4-Cl	-CO ₂ (CH ₂) ₃ pyrazole	82% at 25
17	H	4-Cl	-CO ₂ H	50% at 25
19	4-OMe	4-Cl	-CO ₂ Me	69% at 40
20	4-OMe	4-Cl	-CH(OH)Me	19% at 40
21	4-Cl	4-H	-CH ₂ OH	52% at 50
22	2-OMe	4-Cl	-CH ₂ OH	33% at 50
23	4-OMe	4-Cl	-COCH ₃	53% at 40
24	4-OMe	4-Cl	-CH ₂ OMe	64% at 25
25	4-OMe	4-Cl	-CH=CH-  -CO ₂ Me	18% at 25
26	4-OMe	4-Cl	-CH=NOH	79% at 25
28	4-OMe	4-Cl	-CONEt ₂	44% at 25
29	4-OMe	4-Cl	-CONHOH	91% at 25
30	4-OMe	4-F	-CH ₂ OH	42% at 25
31	4-OMe	4-Cl	-CONH ₂	75% at 25
32	4-OMe	4-Cl	-CH=CH-(CH ₂) ₃ - CO ₂ Na	69% at 25
34	4-OMe	4-Cl	-CONH-  -OH	21% at 25

35	4-Br	4-Cl	-CH ₂ OH	65% at 25
36	4-SO ₂ Me	4-Cl	-CH ₂ OH	40% at 50
37	4-CH ₃	4-Cl	-CH ₂ OH	41% at 25
38	4-OMe	4-Cl	-CH=CH-(CH ₂) ₃ -CONH ₂	40% at 40
3a	4-OMe	4-Cl	-CON(CH ₃)ONa	65% at 10
44	4-OMe	4-Cl	-CON(CH ₃)OMe	69% at 25
45	4-OMe	4-F	-CON(CH ₃)OH	51% at 25
62	4-F	4-Cl	-CH ₂ OH	31% at 50
47	4-SMe	4-Cl	-CH ₂ OH	48% at 25
48	4-NO ₂	4-Cl	-CH ₂ OH	40% at 40
51	4-OC ₅ H ₁₁	4-Cl	-CH ₂ OH	6.4% at 30
53	4-OMe	4-Cl	-CO ₂ NHMe	94% at 40
54	4-OMe	4-Ph	-CH ₂ OH	36% at 25
55	4-OMe	4-Me	-CH ₂ OH	[ED ₅₀ =3.9]
56	4-OMe	4-CF ₃	CH ₂ OH	[ED ₅₀ =3.0]
57	4-OMe	4-Cl	CO ₂ NH(<u>t</u> Bu)	87% at 25
58	4-OMe	4-Cl	CON(<u>t</u> Bu)OH	47% at 25
59	4-OMe	4-Cl	CH ₂ OCOCH ₂ COCH ₃	48% at 20
60	2-CF ₃	4-Cl	CH ₂ OH	8% at 25
65	4-OMe	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂ OH	21% at 15
66	4-OMe	4-Cl	CONHCH ₂ CO ₂ H	62% at 25
67	4-H	4-Cl	CON(CH ₃)OH	30% at 40
69	4-NH ₂	4-Cl	CH ₂ OH	17% at 15
72	4-OEt	4-Cl	CO ₂ H	71% at 15
74	3,4-diOMe	4-Cl	CO ₂ H	17% at 40
75	4-OEt	4-Cl	CO ₂ Et	73% at 40
76	4-OEt	4-Cl	CON(CH ₃)OH	43% at 15
79	4-OMe	4-CF ₃	CON(CH ₃)OH	[ED ₅₀ =3.2]
81	4-OMe	4-Cl	CON(OH)iPr	50% at 15
82	4-OMe	4-Cl	CON(OH)cyclohexyl	54% at 15
83	4-OMe	4-Cl	CON(OH)Et	42% at 15
84	4-OMe	4-Cl	CON(OH)Ph	27% at 40

85	4-OMe	4-Cl	CONH-dihydrothiazoyl	40% at 40
87	4-OMe	4-Cl	COHNCH ₂ CO ₂ Et	22% at 15
88	4-OMe	4-Cl	CONHCH ₂ CONHOH	36% at 15
89	4-OMe	4-Cl	COHNCH ₂ CON(CH ₃)OH	57% at 15
90	4-OMe	4-Cl	CONHtetrazole	32% at 15
91	4-OMe	4-Cl	CON(OBz)COCH ₃	24% at 30
93	4-OMe	4-Cl	CH ₂ OCH ₂ CO ₂ H	17% at 15
96	4-OMe	4-Cl	CH ₂ NH ₂	56% at 30
100	4-OMe	4-Cl	CONHCH(CO ₂ Et)CH ₂ SH	58% at 15
101	4-OMe	4-Cl	CONHCH(CO ₂ Et)CH ₂ SMe	57% at 15
102	4-OMe	4-Cl	CO ₂ NEt ₂	87% at 30
103	2-OMe	4-Cl	CO ₂ H	55% at 10
105	4-OMe	4-Me	CO ₂ H	87% at 10
106	4-OMe	3-Me	CO ₂ H	11% at 10
107	4-OMe	3,4-di-Me	CO ₂ H	30% at 10
109	4-OMe	2-Me	CO ₂ H	1% at 10
110	4-OMe	4-Et	CO ₂ H	51% at 10
104	2-OMe	4-Cl	CON(CH ₃)OH	39% at 15
111	4-OMe	4-Me	CON(CH ₃)OH	75% at 15
112	4-Cl	4-OMe	CON(CH ₃)OH	[ED ₅₀ =16.3]
113	4-OMe	4-OMe	CON(CH ₃)OH	34% at 10
114	4-OMe	4-H	CON(CH ₃)OH	5% at 15
115	4-OMe	3-Me	CON(CH ₃)OH	35% at 10
118	4-OMe	2-Me	CON(CH ₃)OH	6% at 10
119	4-OMe	4-Et	CON(CH ₃)OH	24% at 10
133	4-OMe	4-Cl	CON(CH ₃)OCOCH ₂ CH ₂ CO ₂ H	[ED ₅₀ =4.7]
130	4-OMe	4-Me	CON(CH ₃)OCOCH ₂ CH ₂ CO ₂ H	[ED ₅₀ =11.5]
132	4-OMe	4-Cl	CON(CH ₃)OCOCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	30% at 10
133	4-OMe	4-Cl	CON(CH ₃)OCOCH ₂ CH ₂ CO ₂ Na	75% at 10
134	4-OMe	4-Cl	CON(CH ₃)OCOCH ₂ NMe ₂	[ED ₅₀ =12.5]

135	4-OMe	4-Cl	CON(CH ₃)OCO-c-5H ₉ NHCO ₂ -t-Bu	1% at 10
136	4-OMe	4-Cl	CON(CH ₃)OCOCH ₂ CH ₂ CO-Morpholine	38% at 10
137	4-OMe	4-Cl	CON(CH ₃)OCOCH ₂ CH ₂ CONEt ₂	54% at 10
138	4-OMe	4-Me	CON(CH ₃)OCOCH ₂ NMe ₂	17% at 10
139	4-OMe	4-Cl	CON(CH ₃)OCOCH ₂ Cl	[ED ₅₀ =6.0]
140	4-OMe	4-Cl	CON(CH ₃)OCOCH ₃	77% at 15
141	4-OMe	4-Cl	CON(CH ₃)OCOC(CH ₃) ₃	17% at 10
142	4-OMe	4-Cl	CON(CH ₃)OCOCH ₂ OMe	67% at 10
143	4-OMe	4-Cl	CON(OH)Pyr	62% at 15
144	4-OMe	4-Cl	CON(OH)CHMeCO ₂ Et	55% at 10
145	4-OMe	4-Cl	CON(OH)CHMeCO ₂ H	61% at 10
146	4-OMe	4-Cl	CON(OH)C ₈ H ₁₇	29% at 10
151	4-OMe	4-Cl	CH ₂ NHOH	42% at 25
152	4-OMe	4-Cl	CH ₂ N(OH)COCH ₃	40% at 10
153	4-OMe	4-Cl	CH ₂ N(OH)CO-t-Bu	49% at 10
154	4-OMe	4-Cl	CH ₂ N(OH)COC ₇ H ₁₅	11% at 10
155	4-OMe	4-Cl	CH ₂ N(OH)COPh	45% at 10
156	4-OMe	4-Cl	CH ₂ N(OH)SO ₂ CH ₃	34% at 9
157	4-OMe	4-Cl	CH ₂ N(OH)COCO ₂ Et	51% at 10
158	4-OMe	4-Cl	CH ₂ N(OH)COCONHOH	[ED ₅₀ =33.4]
160	4-OMe	4-Cl	NHCOCO ₂ Et	9% at 15
163	4-OMe	4-Cl	NHCOCON(Me)OH	28% at 15
164	4-OMe	4-Cl	CH ₂ NHCOCONHOH	13% at 15
165	4-OMe	4-Cl	NHCOCONHOH	41% at 15
171	4-OMe	4-Cl	CON(OH)COCH ₃	62% at 10
172	4-OMe	4-Cl	CON(OAc)COCH ₃	83% at 15
173	4-OMe	4-Cl	C(Me)=NNH-2-Thiazoline	39% at 15

174	4-OMe	4-Cl	CH=NNH-2-Thiazoline	37% at 15
175	4-OMe	4-Cl	C(Et)=NNH-2-Thiazoline	16% at 10
176	4-OMe	4-Cl	C(Ph)=NNH-2-Thiazoline	6% at 15
177	4-OMe	4-Cl	CH(OH)Et	16% at 15
178	4-OMe	4-Cl	CH(OH)Ph	8% at 15
179	4-OMe	4-Cl	CH(OH)-t-Bu	36% at 10
180	4-OMe	4-Cl	COEt	32% at 15
181	4-OMe	4-Cl	COPh	30% at 15
185	4-OMe	4-Cl	C(=NH)N(OH)Me	5% at 15
186	4-OMe	4-Cl	CONHC ₈ H ₁₇	37% at 10

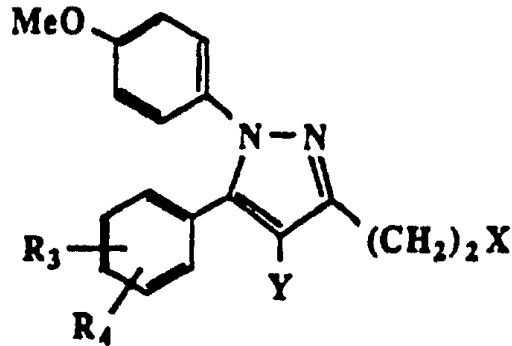
*%INH.P.O.表示口服取代的吡唑化合物后，抑制脚垫肿胀的百分数，“mpk”表示每千克鼠体重口服药物的毫克数，“ED₅₀”表示抑制炎症达50%所需的有效剂量。

脚注1表示一些取代基的缩写，它与上表及反应流程中所用的取代基相同，而tBu为叔丁基，ph则为苯基。

除非另有说明，²R₂和³R₄均为氢。

此外，表17示出了化合物的结构和试验结果。

表 17



<u>No.</u>	<u>R3, R4</u>	<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>% INH. p.o.*</u> <u>(mpk)</u>
147	4-Cl	Br	CO ₂ H	79% at 15
182	4-Cl	Cl	CO ₂ H	71% at 15
148	4-Cl	Br	CON(CH ₃)OH	15% at 40
149	4-Cl	Cl	CON(CH ₃)OH	68% at 15
150	4-Cl	Br	CONHOH	70% at 15

本发明已介绍了最佳实施例，对所公开的试验内容，所属领域的技术人员显然可以不脱离本发明所述的范围内进行某些改进或变更。