



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201124406 A1

(43) 公開日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 16 日

(21) 申請案號：099133976 (22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 06 日
(51) Int. Cl. : C07D413/04 (2006.01) C07D405/04 (2006.01)
A61K31/422 (2006.01) A61P19/10 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)
(30) 優先權：2009/10/07 英國 0917576.1
2010/07/14 英國 1011859.4
(71) 申請人：卡羅皮歐股份有限公司 (瑞典) KARO BIO AB (SE)
瑞典
(72) 發明人：盧斯達特 哲金 LOEFSTEDT, JOAKIM (SE)；吳雄宇 WU, XIONGYU (CN)；克
格 勞斯 KRUEGER, LARS (DE)
(74) 代理人：閻啟泰；林景郁
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：0 共 121 頁

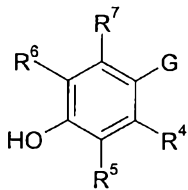
(54) 名稱

新穎雌激素受體配體

NOVEL ESTROGEN RECEPTOR LIGANDS

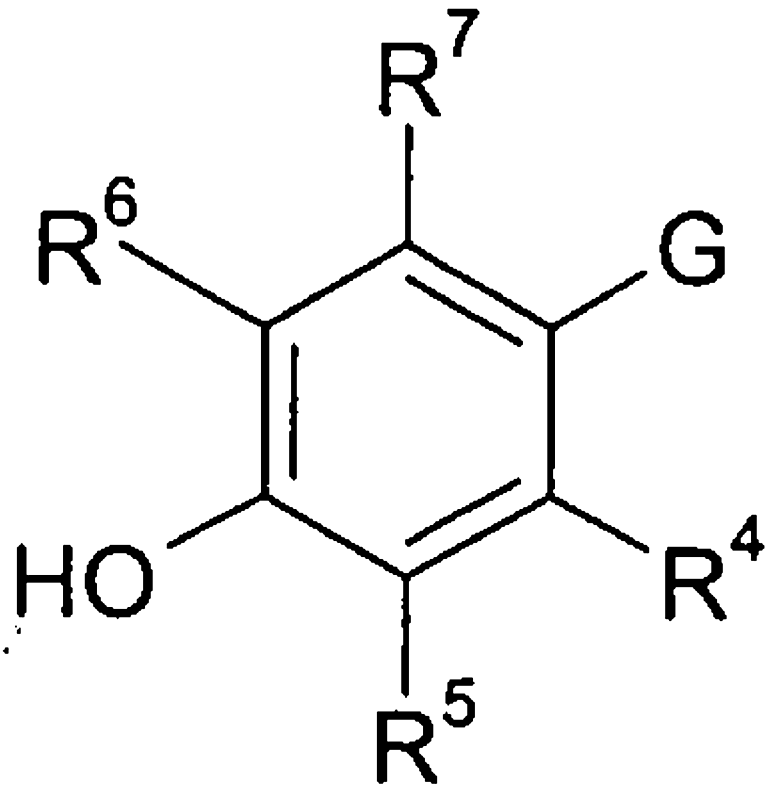
(57) 摘要

本發明提供一種式(I)化合物，



(I)

其中 G 為如本說明書中所定義之吡啶環且 R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 如本說明書中所定義；或其醫藥學上可接受之酯、醯胺、溶劑合物或鹽，包括該酯或醯胺之鹽、及該酯、醯胺或鹽之溶劑合物。本發明亦提供該等化合物之用途，其用於治療或預防和與雌激素受體活性相關之疾病或疾患有關的病狀。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201124406 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：099133976 (22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 06 日
(51)Int. Cl. : C07D413/04 (2006.01) C07D405/04 (2006.01)
A61K31/422 (2006.01) A61P19/10 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)
(30)優先權：2009/10/07 英國 0917576.1
2010/07/14 英國 1011859.4
(71)申請人：卡羅皮歐股份有限公司 (瑞典) KARO BIO AB (SE)
瑞典
(72)發明人：盧斯達特 哲金 LOEFSTEDT, JOAKIM (SE)；吳雄宇 WU, XIONGYU (CN)；克
格 勞斯 KRUEGER, LARS (DE)
(74)代理人：閻啟泰；林景郁
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：0 共 121 頁

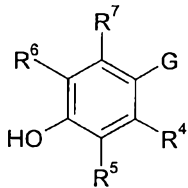
(54)名稱

新穎雌激素受體配體

NOVEL ESTROGEN RECEPTOR LIGANDS

(57)摘要

本發明提供一種式(I)化合物，



(I)

其中 G 為如本說明書中所定義之吡啶環且 R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 如本說明書中所定義；或其醫藥學上可接受之酯、醯胺、溶劑合物或鹽，包括該酯或醯胺之鹽、及該酯、醯胺或鹽之溶劑合物。本發明亦提供該等化合物之用途，其用於治療或預防和與雌激素受體活性相關之疾病或疾患有關的病狀。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於為雌激素受體配體且較佳為對雌激素受體 β 同功異構物具有選擇性之化合物、製備該等化合物之方法及使用該等化合物來治療與雌激素受體相關之疾病（諸如憂鬱症、焦慮症、阿茲海默氏病（Alzheimer's disease）、認知疾患、骨質疏鬆症、血液三酸甘油酯水平升高、動脈粥樣硬化、子宮內膜異位、尿失禁、自體免疫疾病、及包括肺癌、結腸癌、乳癌、子宮癌及前列腺癌之各種癌症）的方法。

【先前技術】

雌激素受體（ER）為上調及下調基因表現中涉及之配體活化之哺乳動物轉錄因子。雌激素受體之天然激素為 β -17 雌二醇（E2）及密切相關之代謝物。雌二醇結合至雌激素受體引起受體之二聚化，且二聚體又結合至 DNA 上之雌激素反應元件（ERE）。ER/DNA 複合物募集其他轉錄因子，其負責使 ERE 下游之 DNA 轉錄成 mRNA，而 mRNA 最終被轉譯成蛋白質。或者，ER 與 DNA 之相互作用可因其他轉錄因子（最值得注意的是 fos 及 jun）之中介環節而為間接的。因為大量基因之表現係藉由雌激素受體來調節且因為雌激素受體表現於許多細胞類型中，所以經由結合天然激素或合成 ER 配體調節雌激素受體對生物體之生理學及病理生理學可具有深遠影響。

咸信歷史上僅存在一種雌激素受體。然而，已發現第二亞型 (ER- β)。儘管「傳統」ER- α 與新近發現之ER- β 廣泛分佈於不同組織中，但其仍然展現明顯不同之細胞類型及組織分佈。因此，具ER- α 或ER- β 選擇性之合成配體可保留雌激素之有益作用，同時降低不良副作用之風險。

雌激素對於女性之性發育很關鍵。另外，雌激素在維持骨密度、調節血脂水平方面起重要作用，且似乎具有神經保護作用。因此，絕經後女性中雌激素產生的減少和許多疾病有關，諸如骨質疏鬆症、動脈粥樣硬化、抑鬱症及認知疾患。相反，諸如乳癌及子宮癌及子宮內膜異位之某些增生性疾病類型則受雌激素刺激，且因此抗雌激素藥（亦即雌激素拮抗劑）在預防及治療此等類型的疾患中 useful。

亦已證明天然雌激素 17 β -雌二醇可用於治療各種形式之抑鬱病的功效，且已提出雌激素之抗抑鬱活性可經由調節色胺酸羥化酶活性及後續血清素合成來介導（參見例如 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.」 *Endocrine* 11:257-267, 1999）。由於對乳房、子宮及卵巢組織之增生作用的風險增加，天然雌激素之多效性阻礙其普遍、較長期的使用。雌激素受體 ER β 之鑑別已提供一種可在無受 ER α 介導之增生作用存在下鑑別具有所需抗抑鬱活性且較具選擇性之雌激素劑的方法。因此，已顯示具有 ER β

選擇性之治療劑可能有效於治療抑鬱症。

在此項技術中需要可產生與雌激素替代療法相同之積極反應而無消極副作用的化合物。亦需要對身體不同組織發揮選擇性作用之雌激素樣化合物。

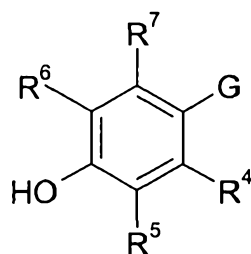
Haroutounian 等人，「Synthesis of novel nitro-substituted triaryl pyrazole derivatives as potential estrogen receptor ligands」, *Molecules* **2007**, *12*, 1259-1273 揭示某些經硝基取代之三芳基吡唑衍生物之合成及該等衍生物對雌激素受體(ER)ER α 及 ER β 之結合親和力。Wiglenda 及 Gust, 「Structure-activity relationship to understand the estrogen receptor-dependent gene activation of aryl- and alkyl-substituted 1*H*-imidazoles」, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 1475-1484 揭示一系列 C5 上經取代之 1,2,4-三芳基-1*H*-咪唑之合成及測定該等咪唑對用質體 ERE_{etc}luc(MCF-7-2a 細胞)穩定轉染之雌激素受體 α 陽性 MCF-7 乳癌細胞之基因活化特性。WO2008/006626 揭示某些 5 員雜環，較佳為吡咯、咪喃及噻吩，其經三個苯基部分取代，且另外揭示該等化合物顯示對環加氧酶之抗增生效應及抑制效應。Perumal 等人，「Synthesis and antinociceptive activity of pyrazolyl isoxazolines and pyrazolyl isoxazoles」, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 3370-3373 揭示某些二苯基吡唑基異噁唑啉及吡唑基異噁唑之合成及抗傷害活性。WO 00/07996 揭示具有作為雌激素受體調節劑之生物活性的化合物。WO 2003/055860、JP 2006306755 及 *Org. Lett.* 第 7 卷，第 11 期，

2005, 第 2157-2160 頁揭示具有作為熱休克蛋白 90 抑制劑之生物活性的吡唑化合物。US 2007/0191336 揭示具有作為菸鹼乙醯膽鹼受體調節劑之生物活性的化合物。

本發明化合物為雌激素受體之配體，且因而可適用於治療或預防與雌激素功能相關之多種病狀。

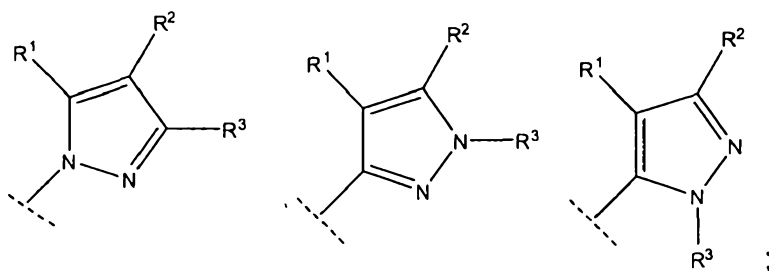
【發明內容】

本發明提供一種式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之酯、醯胺、溶劑合物或鹽，包括該酯或醯胺之鹽、及該酯、醯胺或鹽之溶劑合物，



(I)

其中 G 表示以下基團之一：



R¹ 係選自由以下者所組成之群組：鹵素、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、鹵 C_{1-6} 烷基、二鹵 C_{1-6} 烷基、三鹵 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{2-6} 烯基、二鹵 C_{2-6} 烯基、三鹵 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} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基、及 5-10 員雜環基，其中該苄基或雜環基未經取代或該苯基、苄基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下者所組成之群組： OR^A 、 $N(R^B)_2$ 、鹵素、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、鹵 C_{1-6} 烷基、二鹵 C_{1-6} 烷基及三鹵 C_{1-6} 烷基；

R^2 係選自由以下者所組成之群組：氰基、 $-CH=N-OH$ 、 $-C(NH_2)=N-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基 $-NH_2$ 及 C_{1-6} 烷基 $-OH$ ；

R^3 係選自由以下者所組成之群組：氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基；鹵 C_{1-6} 烷基、二鹵 C_{1-6} 烷基、三鹵 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基及 5-10 員雜環基，其中該苄基或雜環基未經取代或該苯基、苄基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下者所組成之群組： OR^A 、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵 C_{1-6} 烷基、二鹵 C_{1-6} 烷基及三鹵 C_{1-6} 烷基；

且其中僅 R^1 及 R^3 之一可同時為經取代或未經取代之苯基；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立地選自由以下者所組成之群組：氫、 OR^A 、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵 C_{1-6} 烷基、二鹵 C_{1-6} 烷基及三鹵 C_{1-6} 烷基；

R^A 各獨立地選自由以下者所組成之群組：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、苯基、苜基及 5-10 員雜環基，各視情況經 1 至 3 個鹵素原子取代；及

R^B 各獨立地選自由以下者所組成之群組：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、苯基、苜基及 5-10 員雜環基，各視情況經 1 至 3 個鹵素原子取代。

令人驚奇地，本發明化合物已被發現是雌激素受體之配體。因此該等化合物可用於治療或預防與雌激素受體活性相關之病狀。

【實施方式】

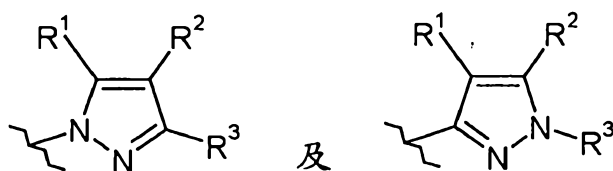
本發明化合物可含有手性（不對稱）中心或分子總體上可為手性的。個別立體異構體（對映異構體及非對映異構體）及此等立體異構體之混合物屬於本發明之範疇內。

本發明之某些化合物含有肟基團，其可呈(E)肟異構體或(Z)肟異構體形式。個別(E)肟異構體及(Z)肟異構體以及此等異構體之混合物屬於本發明之範疇內。貫穿本說明書，在以波狀線型鍵顯示肟結構時，此指示存在單一異構體，但立體化學未知，或存在兩種異構體之混合物。

本發明提供作為雌激素受體配體之吡唑化合物。如本文所用之術語「雌激素受體配體」意欲涵蓋可結合至雌激素受體之任何部分。該配體可充當促效劑、部分促效劑、

拮抗劑或部分拮抗劑。該配體可具 ER β 選擇性或展現混合 ER α 及 ER β 活性。舉例而言，該配體可充當 ER β 之促效劑或部分促效劑且充當 ER α 之拮抗劑或部分拮抗劑。本發明化合物較佳為展現 ER β 選擇性促效作用之雌激素受體配體。

G 較佳為選自以下者之吡唑基：



當 R¹ 表示雜環基時，此基團可為飽和或不飽和的，且可含有一或多個 O、N 及 / 或 S 原子。在一個較佳具體實例中，其為 6 員的，或尤其為 5 員的，且較佳為不飽和的，尤其為芳族的。適合雜環基包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯啶基、吡唑基、異吡唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啶、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啶基、吡啶基、嗎啉基及哌啶基，其中呋喃基、吡咯基、異吡唑基、咪唑基及吡唑基為較佳雜環基，且異吡唑基為尤其較佳之雜環基。雜環基之較佳取代基包括 1 至 3 個（例如 1 或 2 個）取代基，各取代基係選自由以下者所組成之群組：OR^A、鹵素、氰基、-C(O)C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、鹵 C₁₋₄ 烷基、二鹵 C₁₋₄ 烷基及三鹵 C₁₋₄ 烷基。特別較佳之取代基係選自鹵素、氰基、C₁₋₄ 烷基（尤其甲基或乙基）、-C(O)C₁₋₄ 烷基及 OR^A，其中 R^A 較佳

表示氫原子或 C_{1-4} 烷基。特別更佳之取代基係選自鹵素、氰基及 C_{1-4} 烷基（尤其甲基或乙基）。

苯基 R^1 之較佳取代基包括以上關於雜環基 R^1 所提及之彼等取代基。

除非另外說明，否則 R^A 較佳為各獨立地選自由以下者所組成之群組：氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基及苄基。 R^A 較佳為各獨立地表示氫或 C_{1-4} 烷基，尤其甲基。

除非另外說明，否則 R^B 較佳為各獨立地選自由以下者所組成之群組：氫及 C_{1-4} 烷基，尤其甲基。

R^1 較佳為選自由以下者所組成之群組： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $N(R^B)_2$ 、苯基、苄基或 5-10 員雜環基，其中該苄基或雜環基未經取代，或該苯基、苄基或雜環基如上經取代。 R^1 更佳為表示 $N(R^B)_2$ 、苯基或 5-10 員雜環基，其中該雜環基未經取代，或該苯基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由鹵素及 C_{1-6} 烷基所組成之群組；且 R^B 表示 C_{1-6} 烷基。 R^1 最佳為表示 $N(R^B)_2$ 、苯基或 5-6 員雜環基，其中該雜環基未經取代，或該苯基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由鹵素及 C_{1-6} 烷基所組成之群組；且 R^B 表示 C_{1-6} 烷基。在另一較佳具體實例中， R^1 表示 $N(R^B)_2$ 、苯基或 5 員雜環基，其中該雜環基未經取代，或該苯基或雜環基經 1 或 2 個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下者所組成之群組：鹵素及 C_{1-3} 烷基；且 R^B 表示 C_{1-3} 烷基。

當 R^1 表示 $N(R^B)_2$ 基團時， R^B 較佳為各獨立地選自由以下者所組成之群組：C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、C₃₋₈ 環烷基 C₁₋₆ 烷基、苯基、苄基及 5-10 員雜環基，各視情況經 1 至 3 個鹵素原子取代，其中較佳 R^B 取代基為 C₁₋₆ 烷基，尤其是 C₁₋₃ 烷基。

在一個較佳具體實例中， R^1 係選自 C₂₋₆ 烯基、 $N(R^B)_2$ 、苯基及 5-10 員雜環基，其中該苯基或雜環基未經取代，或該苯基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下者所組成之群組：鹵素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基（尤其是 C₁₋₃ 烷基）及三鹵 C₁₋₆ 烷基（尤其是三鹵 C₁₋₃ 烷基）；且 R^B 各表示 C₁₋₆ 烷基，尤其是 C₁₋₃ 烷基；

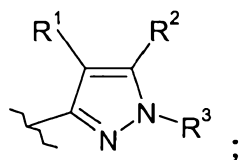
R^2 較佳表示 $-CH=N-OH$ 、 $-C(NH_2)=N-OH$ 或 $-C(O)NH_2$ ，尤其 $-CH=N-OH$ 或 $-C(NH_2)=N-OH$ 。

在一個具體實例中， R^3 表示氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、苯基或 5-10 員雜環基，其中該雜環基未經取代，或該苯基或雜環基如上經取代。較佳雜環如上文所提及。 R^3 更佳表示氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、苯基或 5-10 員雜環基，其中該雜環基未經取代，或該苯基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下者所組成之群組：鹵素、氰基、C₁₋₆ 烷基及三鹵 C₁₋₆ 烷基。在另一較佳具體實例中， R^3 係選自由以下者所組成之群組：氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基及 C₂₋₆ 炔基及 C₃₋₈ 環烷基。

R^3 最佳表示氫、鹵素或 C₁₋₃ 烷基，尤其氫、氟、甲基或乙基。

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 較佳為各獨立地選自由以下者所組成之群組：氫、 OR^A 、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基（例如甲基）、鹵 C_{1-4} 烷基（例如氯甲基或氟甲基）、二鹵 C_{1-4} 烷基（例如二氯甲基或二氟甲基）及三鹵 C_{1-4} 烷基（例如三氯甲基或三氟甲基）。 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 更佳為各獨立地選自由以下者所組成之群組：氫、OH、鹵素、氰基、甲基或三氟甲基，或 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立地表示氫、鹵素、氰基、硝基或 C_{1-6} 烷基，較佳為 C_{1-3} 烷基。 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 最佳為各獨立地表示氫、甲基及/或鹵素，尤其氟。舉例而言， R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各可表示氫；或 R^4 可表示氫、甲基或鹵素，尤其氟，且 R^5 、 R^6 及 R^7 各可表示氫。

在本發明之一個具體實例中，G 表示



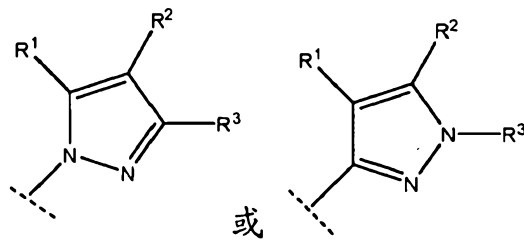
R^1 表示經兩個 C_{1-3} 烷基取代之 5 員雜環； R^2 表示 $-C(NH_2)=N-OH$ ； R^3 表示 C_{1-3} 烷基； R^4 表示氰基；且 R^5 、 R^6 及 R^7 表示氫。

在一個較佳具體實例中， R^1 係選自 C_{2-6} 烯基、 $N(R^B)_2$ 、苯基及 5-10 員雜環基，其中該苯基或雜環基未經取代，或該苯基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下者所組成之群組：鹵素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基（尤其是 C_{1-3} 烷基）及三鹵 C_{1-6} 烷基（尤其是三鹵 C_{1-3} 烷

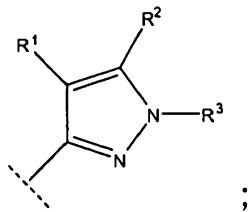
基); 且 R^B 各表示 C_{1-6} 烷基 (尤其是 C_{1-3} 烷基); R^3 係選自由以下者所組成之群組: 氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基; 且 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立地表示氫、鹵素、氰基、硝基或 C_{1-6} 烷基 (尤其是 C_{1-3} 烷基)。

在此具體實例中, R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 較佳為各獨立地選自由以下者所組成之群組: 氫、鹵素及甲基, 例如氫及鹵素, 舉例而言, R^4 可表示氫、甲基或鹵素, 尤其鹵素, 且 R^5 、 R^6 及 R^7 可表示氫。 R^4 較佳表示氫、甲基或氰基, 且 R^5 、 R^6 及 R^7 各表示氫。

在以上具體實例中, G 較佳表示



, 尤其是



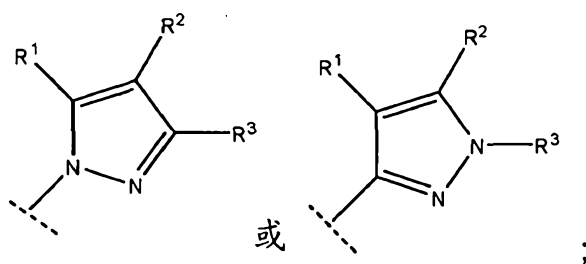
且 R^2 較佳為選自由以下者所組成之群組: $-CH=N-OH$ 、 $-C(NH_2)=N-OH$ 及 $-C(O)NH_2$, 尤其 $-CH=N-OH$ 及 $C(NH_2)=N-OH$; 且 R^3 較佳為 C_{1-3} 烷基, 尤其為甲基或乙基,

最尤其為甲基。

在此具體實例中， R^1 較佳為選自苯基及 5 或 6 員雜環基，其中該苯基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下者所組成之群組：鹵素及 C_{1-3} 烷基。 R^1 最佳為表示 5 或 6 員雜環基，尤其 5 員雜環基，該雜環基較佳經兩個 C_{1-3} 烷基（例如甲基）取代。尤其較佳為 R^1 表示 5 員雜環基且該雜環基經兩個甲基取代之組分。

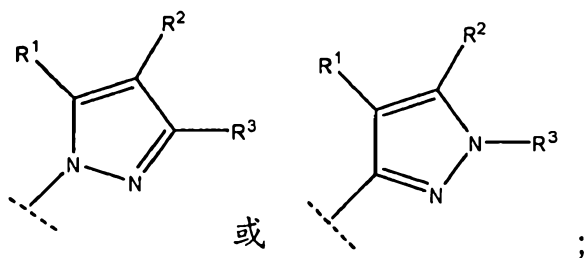
5 員雜環基較佳為芳族的，且適當地選自異噁唑基、異噻唑基、吡咯基、呋喃基、吡啶基及噻吩基，尤其異噁唑基，尤其二甲基異噁唑基。

因此在一個特定具體實例中，G 表示



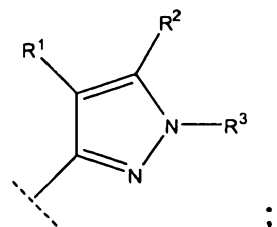
R^1 係選自 C_{2-6} 烯基、 $N(R^B)_2$ 、苯基及 5-6 員雜環基，其中該苯基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下者所組成之群組：鹵素、氰基及 C_{1-3} 烷基；且 R^B 各表示 C_{1-3} 烷基； R^2 係選自由以下者所組成之群組：氰基、 $-CH=N-OH$ 、 $-C(NH_2)=N-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 及 C_{1-6} 烷基 $-OH$ ； R^3 係獨立地選自由以下者所組成之群組：氫及 C_{1-6} 烷基；且 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立地表示氫或鹵素。

在另一特定具體實例中，G 表示



R^1 表示 3,5-二甲基異噁唑-4-基、3,5-二甲基異噻唑-4-基、1,3-二甲基吡咯-2-基或 $-C(CH_3)=CH.CH_3$ ； R^2 表示 $-CH=N-OH$ 或 $-C(NH_2)=N-OH$ ； R^3 表示甲基或乙基； R^4 表示氫、氟或甲基；且 R^5 、 R^6 及 R^7 各表示氫。

尤其較佳為如下化合物，其中 G 表示：



R^1 表示 5 員雜環基，尤其異噁唑基，該雜環基經兩個甲基取代； R^2 係選自由以下者所組成之群組： $-CH=N-OH$ 、 $-C(NH_2)=N-OH$ 及 $-C(O)NH_2$ ，尤其 $-CH=N-OH$ 或 $-C(NH_2)=N-OH$ ； R^3 係獨立地選自由以下者所組成之群組：氫及 C_{1-3} 烷基，尤其甲基； R^4 表示鹵素，尤其氟；且 R^5 、 R^6 及 R^7 各表示氫。

式(I)化合物包括（但不限於）本文實施例中特定提及之化合物，及其醫藥學上可接受之酯、醯胺、溶劑合物及鹽，包括該等酯及醯胺之鹽，及該等酯、醯胺及鹽之溶劑

合物。

其他式(I)化合物包括(但不限於)以下化合物:

5-(2,4-二甲基呋喃-3-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒;

5-(2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒;

4-(2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒;

4-(2,4-二甲基呋喃-3-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒;

4-(5-氟-2,4-二甲基呋喃-3-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒;

4-(5-氯-2,4-二甲基呋喃-3-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒;

5-(2,4-二甲基呋喃-3-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒;

4-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒;

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

5-(5-氟-2,4-二甲基呋喃-3-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒;

5-(5-氯-2,4-二甲基呋喃-3-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒;

5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(3,5-二甲基異噻唑-4-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；

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

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

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

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

4-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

4-(2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

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

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

4-(1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

5-(3,5-二甲基異噻唑-4-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

5-(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

5-(2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

或其醫藥學上可接受之酯、醯胺、溶劑合物或鹽，包括該酯或醯胺之鹽、及該酯、醯胺或鹽之溶劑合物。

在上文及實施例中列舉之化合物中，化合物名稱係根據 IUPAC 藉由 ACD Labs 8.0/命名程式 8.05 版及/或藉由 ISIS DRAW Autonom 2000 及/或 ChemBioDraw Ultra 11.0 版產生。

視式 I 化合物中存在之取代基而定，該等化合物可形成酯、醯胺、胺基甲酸酯及/或鹽。適用於醫學中之式 (I) 化合物之鹽及溶劑合物為相對離子或相關溶劑在醫藥學上可接受之彼等鹽及溶劑合物。然而，具有非醫藥學上可接受之相對離子或相關溶劑之鹽及溶劑合物仍屬於本發明之範疇內，例如作為中間物用於製備式 (I) 化合物及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及生理功能衍生物。術語「生理功能性衍生物」意謂例如藉由可在體內轉換而與自由式 (I) 化合物具有相同生理功能的式 (I) 化合物之化學衍生物。酯、醯胺及胺基甲酸酯為生理功能性衍生物之實例。

適合之本發明之鹽包括由有機或無機酸形成之彼等鹽。詳言之，本發明之由酸形成之適合鹽包括由以下者形成之鹽：無機酸；強有機羧酸，諸如未經取代或經例如鹵素取代之具有 1 至 4 個碳原子之烷羧酸，諸如飽和或不飽

和二羧酸，諸如羧基羧酸，諸如胺基酸；或有機磺酸，諸如未經取代或經例如鹵素取代之(C₁-C₄)烷基磺酸或芳基磺酸。醫藥學上可接受之酸加成鹽包括由以下酸形成之酸加成鹽：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、檸檬酸、酒石酸、乙酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、三氟乙酸、丁二酸、過氯酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乙醇酸、乳酸、柳酸、草醯乙酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸、羧乙基磺酸、抗壞血酸、蘋果酸、鄰苯二甲酸、天冬胺酸及麩胺酸、離胺酸及精胺酸。諸如草酸之其他酸儘管其自身並非為醫藥學上可接受的，但可在獲得本發明化合物及其醫藥學上可接受之酸加成鹽的過程中用作中間物。

式(I)化合物可具有轉化為酯、醯胺或胺基甲酸酯之適當基團。由式 I 化合物中之-OH 或-NHR^B基團形成的典型酯基及醯胺基及胺基甲酸酯基包括-OC(O)R^B、-NR^BC(O)R^B、-NR^BCO₂R^B、-OSO₂R^B及-NR^BSO₂R^B，其中 R^B具有上述含義之一。

熟習有機化學技術者將瞭解，許多有機化合物可與溶劑形成複合物，在該等溶劑中該等有機化合物發生反應或沈澱析出或結晶析出。此等複合物被稱為「溶劑合物」。舉例而言，與水形成之複合物被稱為「水合物」。

一旦投予接受者後即能夠轉化為如上所述之式(I)化合物或其活性代謝物或殘餘物之化合物被稱為「前藥」。舉例而言，前藥可例如藉由在血液中水解而在體內轉化為其具

有醫學效果之活性形式。醫藥學上可接受之前藥描述於以下文獻中：T. Higuchi 及 V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, A. C. S. Symposium Series 之第 14 卷 (1976)；「Design of Prodrugs」, H. Bundgaard 編, Elsevier, 1985；及 Edward B. Roche 編, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 該等文獻以引用的方式併入本文中。

除非在特定情況下另外施加限制，否則以下定義適用於貫穿本說明書使用之術語。

如本文所用之術語「烷基」意謂直鏈與分支鏈飽和烴基。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、戊基及己基。在未分支烷基中，較佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基。在分支鏈烷基中，可提及第三丁基、異丁基、1-乙基丙基及 1-乙基丁基。

如本文所用之術語「烷氧基」意謂基團 O-烷基，其中「烷基」係如上所述來使用。烷氧基之實例包括甲氧基及乙氧基。其他實例包括丙氧基及丁氧基。

如本文所用之術語「烯基」意謂具有至少一個碳碳雙鍵之直鏈與分支鏈不飽和烴基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基。較佳烯基包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基及丁-2-烯基。

如本文所用之術語「炔基」意謂具有至少一個碳碳參鍵之直鏈與分支鏈不飽和烴基。炔基之實例包括乙炔基、

丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。較佳炔基包括乙炔基、1-丙炔基及 2-丙炔基。

如本文所用之術語「環烷基」意謂呈環系統之飽和基團。環烷基可為單環或雙環的。雙環基可例如為稠合或橋接的。單環環烷基之實例包括環丙基、環丁基及環戊基。單環環烷基之其他實例為環己基、環庚基及環辛基。雙環環烷基之實例包括雙環[2.2.1]庚-2-基。環烷基較佳為單環的。

如本文所用之術語「鹵素」意謂氟、氯、溴或碘。尤其較佳為氟、氯及溴。

如本文所用之術語「鹵烷基」意謂具有鹵素取代基之烷基，應瞭解術語「烷基」及「鹵素」之含義如上所述。類似地，術語「二鹵烷基」意謂具有兩個鹵素取代基之烷基，且術語「三鹵烷基」意謂具有三個鹵素取代基之烷基。鹵烷基之實例包括氟甲基、氯甲基、溴甲基、碘甲基、氟丙基及氟丁基；二鹵烷基之實例包括二氟甲基及二氟乙基；三鹵烷基之實例包括三氟甲基及三氟乙基。

如本文所用之術語「雜環基」意謂芳族或非芳族環狀碳原子基團中之 1 至 3 個碳原子經一或多個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子置換。雜環基可例如為單環或雙環的。在雙環雜環基中，可能在各環或僅一個環中存在一或多個雜原子。雜原子較佳為 O 或 N。含有適合氮原子之雜環基包括相應 N-氧化物。

單環非芳族雜環基（亦稱為單環雜環烷基環）之實例

包括氮丙啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、咪唑啶基、吡啶基、哌啶基、哌嗪基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、嗎啉基、硫嗎啉基及氮雜環庚烷基。

有一個環非芳族之雙環雜環基之實例包括二氫苯并呋喃基、二氫茛基、吲哚啉基、異吲哚啉基、四氫異喹啉基、四氫喹啉基及苯并氮雜環庚烷基。

單環芳族雜環基（亦稱為單環雜芳基）之實例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、吡啶基、三唑基、三吡基、噻吡基、異噻唑基、異噁唑基、吡嗪基、吡啶基及嘧啶基，其中較佳單環芳族雜環基為呋喃基、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、三吡基、噻吡基、異噻唑基、異噁唑基、吡嗪基、吡啶基及嘧啶基。

雙環芳族雜環基（亦稱為雙環雜芳基）之實例包括喹啉基、喹啉基、吡啶并吡嗪基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、噻啶基、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、異喹啉基及苯并二噁唑基。

較佳雜環基之實例包括哌啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、吡啶基、嘧啶基及吲哚基。較佳雜環基亦包括噻吩基、噻唑基、呋喃基、吡啶基、吡咯基、異噁唑基及咪唑基。

如本文所用之術語「環烷基烷基」意謂經由烷基連接之基團環烷基-烷基-，應瞭解「環烷基」及「烷基」之含義

如上所述。

如上文所提及，本發明化合物具有作為雌激素受體配體之活性。本發明化合物具有作為雌激素受體調節劑之活性，且可為雌激素受體之促效劑、部分促效劑、拮抗劑或部分拮抗劑。尤其較佳之本發明化合物具有作為 ER β 之促效劑或部分促效劑之活性。較佳之此類化合物為雌激素受體- β (ER β) 之選擇性促效劑。

因此，本發明化合物可用於治療與雌激素受體活性相關之疾病或疾患。詳言之，作為雌激素受體之促效劑或部分促效劑之本發明化合物可用於治療雌激素受體之選擇性促效劑或部分促效劑所適用之疾病或疾患。作為雌激素受體之拮抗劑或部分拮抗劑之本發明化合物可用於治療雌激素受體之選擇性拮抗劑或部分拮抗劑所適用之疾病或疾患。

促效劑或部分促效劑所適用之臨床病狀包括（但不限於）骨質流失、骨折、骨質疏鬆症、軟骨退化症、子宮內膜異位、子宮類纖維瘤疾病、熱潮紅（hot flash）、LDL 膽固醇水平升高、心血管疾病、認知功能損傷、大腦退化疾患、再狹窄、男性女乳症、血管平滑肌細胞增生、肥胖症、失禁、焦慮、抑鬱症、自體免疫疾病、炎症、IBD、IBS、性功能障礙、高血壓、視網膜變性及肺癌、結腸癌、乳癌、子宮癌及前列腺癌、淋巴瘤及/或與雌激素功能相關之疾患。

本發明化合物可特別用於以下者之治療或預防：骨質流失、骨折、骨質疏鬆症、軟骨退化症、子宮內膜異位、

子宮類纖維瘤疾病、熱潮紅 (hot flush)、LDL 膽固醇水平升高、心血管疾病、認知功能損傷、與年齡相關之輕度認知損傷、大腦退化疾患、再狹窄、男性女乳症、血管平滑肌細胞增生、肥胖症、失禁、焦慮、抑鬱症、圍絕經期抑鬱症、分娩後抑鬱症、經前症候群、躁鬱症、癡呆症、強迫行為、注意力不足疾患、注意力不足過動疾患、睡眠疾患、應激性 (irritability)、衝動性 (impulsivity)、憤怒管理 (anger management)、聽覺障礙、多發性硬化症、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、阿茲海默氏病、亨廷頓氏病 (Huntington's disease)、肌萎縮性側索硬化症、脊髓傷害、中風、自體免疫疾病、炎症、IBD、IBS、性功能障礙、高血壓、視網膜變性、肺癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、前列腺癌及命名為膽管癌 (cholangiocarcinoma) 之膽管癌症形式。本發明化合物亦可特別用於以下者之治療或預防：良性前列腺增生、下泌尿道症候群、膀胱過動症、間質性膀胱炎、膀胱疼痛症候群、陰道萎縮、創傷癒合、慢性疼痛、敗血症、發炎性及神經性疼痛、卵巢癌、黑素瘤及淋巴瘤 (B 細胞淋巴瘤、T 細胞淋巴瘤)。

與已知會引起血管舒縮症狀之藥物組合，本發明化合物具有如下效用：與諸如他莫昔芬 (tamoxifen) 之 SERM 組合，可用以治療乳癌，及與諸如雷諾昔酚 (raloxifene) 之 SERM 組合，可用以治療及/或預防骨質疏鬆症，緩解 SERM 誘發之血管舒縮症狀；與芳香酶抑制劑組合，可用以治療乳癌或子宮內膜異位，緩解芳香酶抑制劑誘發之血管

舒縮症狀；及可用於治療已接受雄激素去除療法之男性前列腺癌患者。

在本發明之一個具體實例中，本發明化合物可特別用於治療或預防抑鬱症、圍絕經期抑鬱症、分娩後抑鬱症、經前症候群及躁鬱症。

對男性熱潮紅（hot flash 或 hot flush）之治療或預防較佳用於已為了治療前列腺癌而去除雄激素之患者。

短語「抑鬱症」包括（但不限於）嚴重抑鬱症、低落性情感疾患（dysthymic disorder）、躁鬱症、循環性情感疾患（cyclothymic disorder）、歸因於一般醫學病狀之情感障礙、物質誘發之情感障礙、季節性情緒異常症（SAD）、產後抑鬱症及經前不悅症。

本發明亦提供一種治療或預防哺乳動物之受雌激素受體介導之病狀的方法，其包含向該哺乳動物投予治療有效量之本發明化合物。可用本發明方法治療之受雌激素受體介導之臨床病狀較佳為如上所述之彼等病狀。

本發明亦提供本發明化合物之用途，其用於製造用以治療或預防受雌激素受體介導之病狀的醫藥品。可用本發明方法治療之受雌激素受體介導之臨床病狀較佳為如上所述之彼等病狀。

當然，為實現治療效果所需之活性成分之量將隨特定化合物、投藥途徑、所治療之個體（包括個體之類型、物種、年齡、重量、性別及醫學狀況以及個體之腎臟及肝臟功能）及所治療之特定疾患或疾病以及其嚴重程度而變。

一般熟練醫師、獸醫或臨床醫師可容易地確定及開立預防、對抗或阻止病狀進展所需之藥物的有效量。

對於成年人，當為了達到指定效果而使用時，本發明之口服劑量可介於每天每公斤體重約 0.01 毫克（毫克/公斤/天）至約 100 毫克/公斤/天之範圍內，較佳為每天每公斤體重約 0.01 毫克（毫克/公斤/天）至約 10 毫克/公斤/天，且最佳為 0.1 毫克/公斤/天至 5.0 毫克/公斤/天。在口服投藥中，所提供之組成物較佳呈錠劑形式或以個別單元提供之其他呈現形式，其含有 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100 及 500 毫克活性成分，以便根據欲治療患者之症狀調整劑量。醫藥品典型地含有約 0.01 毫克至約 500 毫克活性成分，較佳為約 1 毫克至約 100 毫克活性成分。在恆速輸注期間，最佳靜脈內劑量可在約 0.1 毫克/公斤/分鐘至約 10 毫克/公斤/分鐘之範圍內。有利的是，本發明化合物可以單個日劑量投予，或可以每天兩次、三次或四次之分次劑量投予總日劑量。此外，本發明之較佳化合物可以鼻內形式，經由局部使用適當鼻內媒劑，或經由經皮途徑，使用一般熟習此項技術者熟知之彼等經皮貼片之形式投予。為了以經皮傳遞系統之形式投予，在整個給藥方案中劑量之投予當然將為連續的而非間歇的。

儘管有可能單獨投予活性成分，但其較佳存在於醫藥調配物或組成物中。因此，本發明提供一種醫藥調配物，其包含本發明化合物及醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑

或載劑（本文中統稱為「載劑」材料）。本發明之醫藥組成物可呈如下所述之醫藥調配物形式。

本發明之醫藥調配物包括適用於口服、非經腸（包括皮下、皮內、肌肉內、靜脈內[推注或輸注]及關節內）、吸入（包括可藉助於各種類型之定劑量加壓氣霧劑產生的細粒粉末或霧）、噴霧器或吹入器、直腸、腹膜內及局部（包括皮膚、頰內、舌下及眼內）投予之彼等醫藥調配物，不過最適合之途徑可視例如接受者之病狀及疾患而定。

調配物可適宜呈單位劑型且可藉由藥劑學技術中熟知之任一種方法來製備。所有方法包括使活性成分與構成一或多種附屬成分之載劑結合之步驟。一般而言，調配物係藉由以下步驟來製備：使活性成分與液體載劑或細微粉碎之固體載劑或二者均勻且精細地結合，且接著在必要時使產物成型為所需調配物。

適用於口服投予之本發明調配物可呈現以下形式：諸如膠囊、扁囊劑、丸劑或錠劑之個別單元，其各含有預定量之活性成分；粉末或顆粒；於水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液，例如醃劑、酏劑、懸浮液或糖漿；或水包油液體乳液或油包水液體乳液。活性成分亦可呈大丸劑、舐劑或糊劑形式。

錠劑可藉由壓製或模製，視情況用一或多種附屬成分來製備。壓製錠劑可藉由在適合機器中壓製視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、滑潤劑、表面活性劑或分散劑混合的呈自由流動形式（諸如粉末或顆粒）之活性成分來

製備。模製錠劑可藉由在適合機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製備。錠劑可視情況被包覆包衣或刻痕，且可經調配以便緩慢或受控釋放其中之活性成分。本發明化合物可例如以適於立即釋放或延長釋放之形式投予。立即釋放或延長釋放可藉由使用包含本發明化合物之適合醫藥組成物，或尤其在延長釋放之情況下，藉由使用諸如皮下植入物或滲透泵之裝置來實現。本發明化合物亦可以脂質體形式投予。

適於口服投予之例示性組成物包括懸浮液，其可含有例如賦予鬆密度之微晶纖維素、作為懸浮劑之海藻酸或海藻酸鈉、作為黏度增強劑之甲基纖維素、以及甜味劑或調味劑，諸如此項技術中已知之彼等助劑；及立即釋放錠劑，其可含有例如微晶纖維素、磷酸二鈣、澱粉、硬脂酸鎂、硫酸鈣、山梨糖醇、葡萄糖及/或乳糖及/或其他賦形劑、黏合劑、增量劑、崩解劑、稀釋劑及潤滑劑，諸如此項技術中已知之彼等助劑。適合黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖（諸如葡萄糖或 β -乳糖）、玉米甜味劑、天然及合成膠（諸如阿拉伯膠、黃耆膠或海藻酸鈉）、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及其類似物。崩解劑包括（但不限於）澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及其類似物。式(I)化合物亦可藉由舌下及/或頰內投予經由口腔傳遞。模製錠劑、壓製錠劑或冷凍乾燥錠劑為可使用之例示性形式。例示性組成物包括將本發明化合物與速溶稀釋劑（諸如甘露糖醇、乳糖、蔗糖及/或環糊精）一起調配而成之彼等組成物。該

等調配物中亦可包括高分子量賦形劑，諸如纖維素（晶性纖維素（avicel））或聚乙二醇（PEG）。該等調配物亦可包括有助於黏膜黏著之賦形劑，諸如羥丙基纖維素（HPC）、羥丙基甲基纖維素（HPMC）、羧甲基纖維素鈉（SCMC）、順丁烯二酸酐共聚物（例如 Gantrez）；及用於控制釋放之藥劑，諸如聚丙烯酸系共聚物（例如卡波普 934（Carbopol 934））。亦可添加潤滑劑、滑動劑、調味劑、著色劑及穩定劑以易於製造及使用。此等劑型中所用之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似物。對於以液體形式口服投予而言，可使口服藥物組分與任何口服、無毒的醫藥學上可接受之惰性載劑（諸如乙醇、甘油、水及其類似物）組合。

本發明化合物之投予亦可呈脂質體傳遞系統之形式，諸如單層小微脂粒、單層大微脂粒及多層微脂粒。脂質體可由多種磷脂，即 1,2-二軟脂醯基磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺（腦磷脂）或磷脂醯膽鹼（卵磷脂）形成。

適於非經腸投予之調配物包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預定接受者血液等張之溶質；以及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。調配物可呈現在單劑量或多劑量容器（例如密封安瓿及小瓶）中，且可儲存於冷凍乾燥（凍乾）條件下，在臨用前僅需添加無菌液體載劑（例如生理食鹽水或注射用水）。臨用時方調配之注射溶液及懸浮液可由先前所述種類之無菌粉末、顆粒及錠劑來製備。

適於非經腸投予之例示性組成物包括可注射溶液或懸浮液，其可含有例如適合的無毒、非經腸可接受之稀釋劑或溶劑，諸如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)、等張氯化鈉溶液或其他適合分散劑或濕潤劑及懸浮劑，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯，及脂肪酸，包括油酸，或 Cremaphor。

適於經鼻、氣霧劑或吸入投予之例示性組成物包括於生理食鹽水中之溶液，其可含有例如苯甲醇或其他適合防腐劑、增強生體可用性之吸收促進劑、及/或其他溶解劑或分散劑，諸如此項技術中已知之彼等助劑。

適於直腸投予之調配物可呈具有諸如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇之常見載劑之栓劑形式。該等載劑典型地在常溫下為固體，但於直腸腔中液化及/或溶解以釋放藥物。

適於口中局部（例如頰內或舌下）投予之調配物包括包含活性成分於諸如蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠之調味基質中的口含錠、及包含活性成分於諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠之基質中的片劑。適於局部投予之例示性組成物包括局部載劑，諸如普拉班色(Plastibase)(用聚乙烯膠化而成之礦物油)。

較佳單位劑量調配物為含有如上所述之有效量或其適當分量之活性成分的單位劑量調配物。

應瞭解，除以上特定提及之成分外，本發明調配物還可包括慮及所討論之調配物類型之技術中習知之其他藥劑，例如適用於口服投予之彼等調配物可包括調味劑。

雖然本發明化合物可用作醫藥品中之唯一活性成分，但該化合物亦有可能與一或多種其他活性劑組合使用。該等其他活性劑可為本發明之其他化合物，或其可為不同治療劑，例如抗抑鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病藥、適用預防或治療骨質疏鬆症之藥劑、適用於預防或治療癌症之藥劑或其他醫藥學活性物質。舉例而言，本發明化合物可有效地與有效量之其他藥劑，諸如抗抑鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病藥、有機雙磷酸鹽或組織蛋白酶 K 抑制劑組合投予。在一個較佳具體實例中，本發明化合物可有效地與有效量之抗抑鬱劑組合投予。抗抑鬱劑之非限制性實例包括去甲腎上腺素再吸收抑制劑 (NRI)、選擇性血清素再吸收抑制劑、單胺氧化酶抑制劑、三環抗抑鬱劑 (TCA)、多巴胺再吸收抑制劑 (DRI)、類鴉片、選擇性血清素再吸收增強劑、四環抗抑鬱劑、可逆性單胺氧化酶抑制劑、抑黑素促效劑、血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑 (SNRI)、促皮質素釋放因子拮抗劑、 α -腎上腺素受體拮抗劑、5HT 1α 受體促效劑及拮抗劑、鋰及非典型抗精神病藥。SSRI 類抗抑鬱劑之實例包括氟西汀 (Fluoxetine) 及舍曲林 (Sertraline)；SNRI 類抗抑鬱劑之實例包括文拉法辛 (Venlafaxine)、西它普蘭 (Citalopram)、帕羅西汀 (Paroxetine)、依地普蘭 (Escitalopram)、氟伏沙明 (Fluvoxamine)；SNRI 類抗抑鬱劑之實例包括度洛西汀 (Duloxetine)；DRI 及 NRI 類抗抑鬱劑之實例包括安非他酮 (Bupropion)；TCA 類抗抑鬱劑之實例包括阿米曲替林 (Amitriptyline) 及度琉平

(Dothiepin/Dosulepin) 。非典型抗精神病藥之實例包括：
氯氮平 (Clozapine) 、奧氮平 (Olanzapine) 、利培酮
(Risperidone) 、喹硫平 (Quetiapine) 、齊拉西酮
(Ziprasidone) 及多巴胺 (Dopamine) 部分促效劑。抗焦
慮劑之非限制性實例包括苯并二氮呋類及非苯并二氮呋
類。苯并二氮呋類之實例包括勞拉西泮 (lorazepam) 、阿
普唑他 (alprazolam) 及安定 (diazepam) 。非苯并二氮呋
類之實例包括丁螺環酮 (Buspirone , Buspar[®]) 、
巴比妥酸鹽及甲丙胺酯。可組合使用一或多種彼等其他抗
抑鬱劑。

抗癌劑之實例包括用於治療乳癌之他莫昔芬或芳香酶
抑制劑。

若因特定治療誘發熱潮紅，則本發明化合物可與該治
療之藥劑一起以組合療法來使用。該等組合治療療法之非
限制性實例包括：本發明化合物與他莫昔芬組合治療乳
癌、本發明化合物與芳香酶抑制劑組合治療乳癌、或本發
明化合物與雷諾昔酚組合治療骨質疏鬆症。

上述有機雙膦酸鹽之非限制性實例包括阿倫膦酸鹽
(alendronate) 、氯屈膦酸鹽 (clodronate) 、依替膦酸鹽
(etidronate) 、伊班膦酸鹽 (ibandronate) 、因卡膦酸鹽
(incadronate) 、米諾膦酸鹽 (minodronate) 、奈立膦酸
鹽 (neridronate) 、利塞膦酸鹽 (risedronate) 、吡利膦酸
鹽 (piridronate) 、帕米膦酸鹽 (pamidronate) 、替魯膦酸
鹽 (tiludronate) 、唑來膦酸鹽 (zoledronate) 、其醫藥學

上可接受之鹽或酯，以及其混合物。較佳有機雙膦酸鹽包括阿侖膦酸鹽及其醫藥學上可接受之鹽及混合物。最佳為三水合阿侖膦酸單鈉。

雙膦酸鹽之精確劑量將隨給藥進度、所選之特定雙膦酸鹽之口服效能、哺乳動物或人類之年齡、大小、性別及病狀、所治療之疾患之性質及嚴重性以及其相關醫學及物理因素而變。因此，精確的醫藥學有效量不可預先指定且可容易地由看護者或臨床醫師確定。適當之量可藉由動物模型及人類臨床研究中之常規實驗來測定。一般而言，選擇適當量之雙膦酸鹽來獲得骨再吸收抑制效果，亦即投予骨再吸收抑制量之雙膦酸鹽。對於人類而言，雙膦酸鹽之有效口服劑量典型地為約每公斤體重 1.5 微克至約 6000 微克，且較佳為每公斤體重約 10 微克至約 2000 微克。

對於包含阿侖膦酸鹽、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之衍生物的人類口服組成物而言，以阿侖膦酸有效重量計（亦即以相應酸計），單位劑量典型地包含約 8.75 mg 至約 140 mg 阿侖膦酸鹽化合物。

本發明化合物可與適用於治療受雌激素介導之病狀的其他藥劑組合使用。可在治療過程中在不同時間分別或分開或單一組合形式同時投予該等組合之個別組分。因此，本發明應理解為包含所有該等同步或交替治療方案，且術語「投予」應作相應理解。應瞭解，本發明化合物與適用於治療受雌激素介導之病狀的其他藥劑之組合的範疇原則上包括與適用於治療與雌激素功能相關之疾患之任何

醫藥組成物的任何組合。

當與本發明化合物組合使用時，以上其他治療劑可例如以 Physicians' Desk Reference (PDR) 中所示或由一般熟習此項技術者另外確定之彼等量使用。

在將本發明化合物與一或多種其他治療劑同時或依序組合使用時，以下組合比率及劑量範圍較佳：

當與抗抑鬱劑、抗焦慮劑、抗精神病藥、有機雙膦酸鹽或組織蛋白酶 K 抑制劑組合時，所用之式(I)化合物與其他藥劑之重量比可在約 10:1 至約 1:10 之範圍內。

如上所述之本發明化合物視情況呈經標記形式，其亦可用作診斷劑用於診斷與雌激素受體功能障礙相關之病狀。舉例而言，該化合物可被放射性標記。

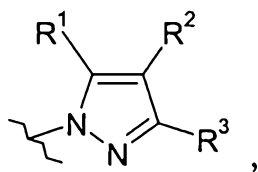
如上所述之本發明化合物視情況呈經標記形式，其亦可用作發現雌激素受體之其他促效劑、部分促效劑、拮抗劑或部分拮抗劑之方法中的參考化合物。因此，本發明提供一種發現雌激素受體之配體的方法，其包含將本發明化合物或呈經標記形式之本發明化合物用作參考化合物。舉例而言，該方法可包含競爭性結合實驗，其中本發明化合物與雌激素受體之結合因存在具有雌激素受體結合特徵（例如與所討論之本發明化合物相比較強之雌激素受體結合特徵）的另一種化合物而減弱。

本發明化合物之許多合成途徑可由任何熟習此項技術者來設計，且以下所述之可能的合成途徑不限制本發明。許多方法存在於關於吡唑合成之文獻中，例如：*Heterocyclic*

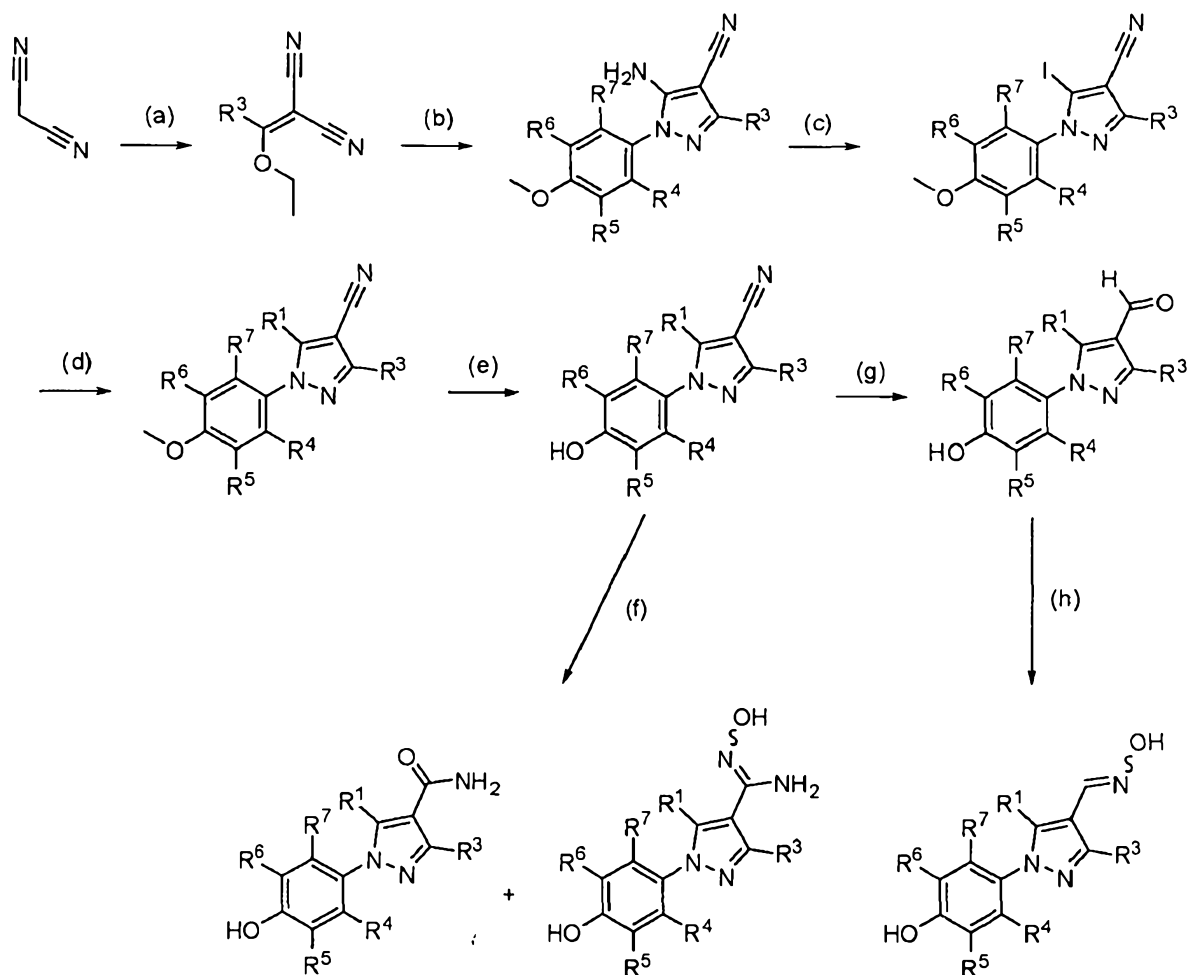
Chemistry, Joule, J. A.; Mills, K. 2000。下文示意性展示許多可能之合成途徑。適當時，可藉由已知方法將任何最初產生之本發明化合物轉化為本發明之另一化合物。

通用方法 I

可使用以下通用方法來製備式(I)化合物，其中 G 表示



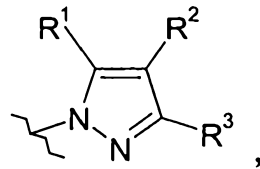
且 R² 為 氰基、-CH=N-OH、-C(O)NH₂ 或 -C(NH₂)=N-OH。



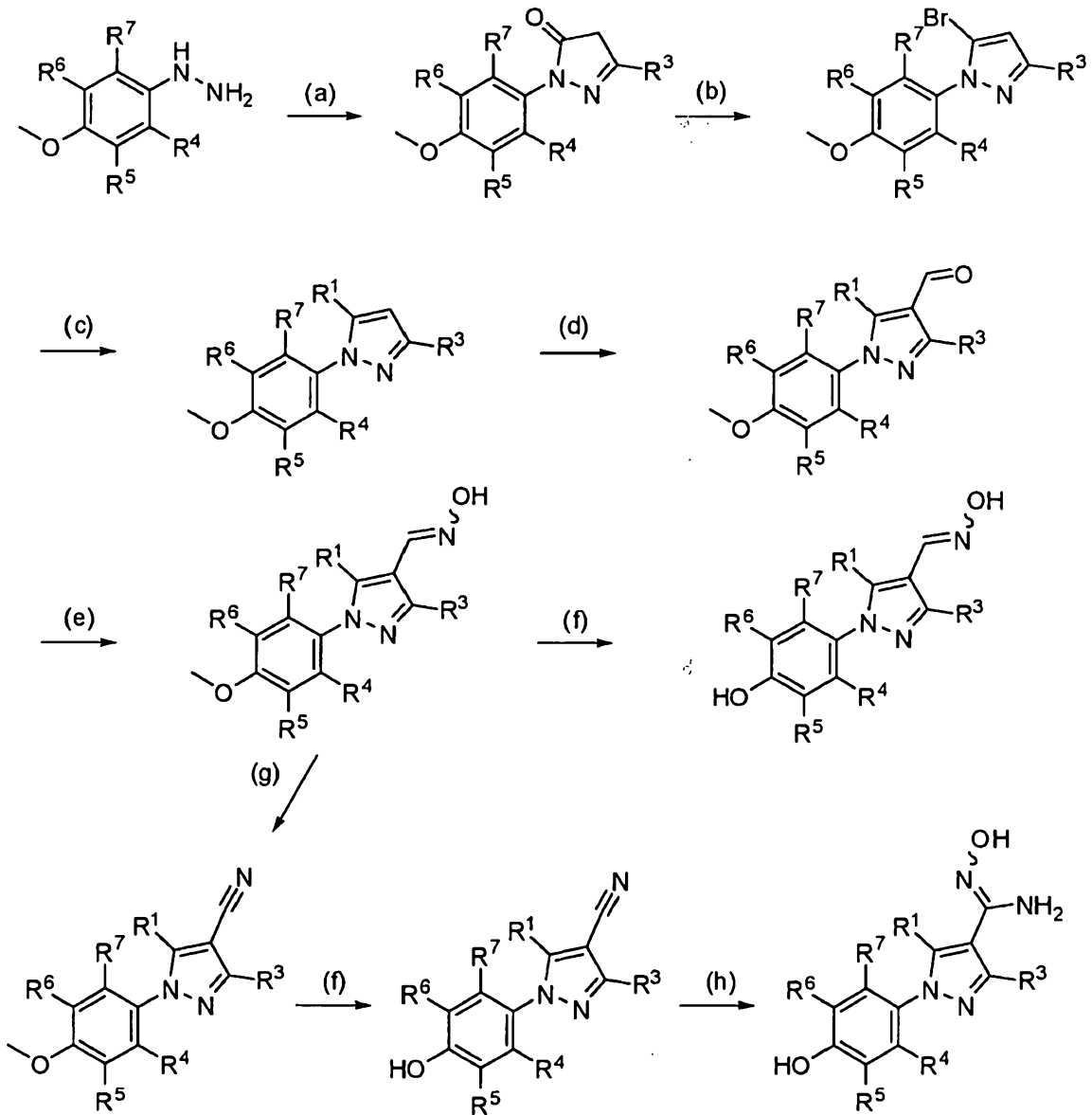
使用如以上反應流程中所示之通用方法 I 來合成以下實施例：1-3、17-37、39、54 及 55。適用於合成彼等實施例之最終化合物之通用方法的個別步驟之全部實驗細節描述於實施例 1、2、3、4 及 5 中。

通用方法 II

可使用以下通用方法來製備式 (I) 化合物，其中 G 表示



且 R^2 為 氰基、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$ 。



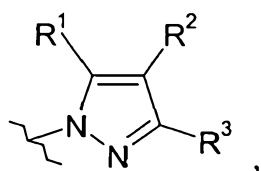
(a) $R^3\text{C(O)CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, AcOH , Et_3N ; (b) PBr_3 (MeCN); (c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $R^1\text{B(OH)}_2$, K_2CO_3 , NaI (二噁烷/水); (d) POCl_3 , DMF (甲苯); (e) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 吡啶 (EtOH); (f) BBr_3 (DCM); (g) Ac_2O ; (h) NH_2OH (DMSO/water)

使用如以上反應流程中所示之通用方法 II 來合成實施

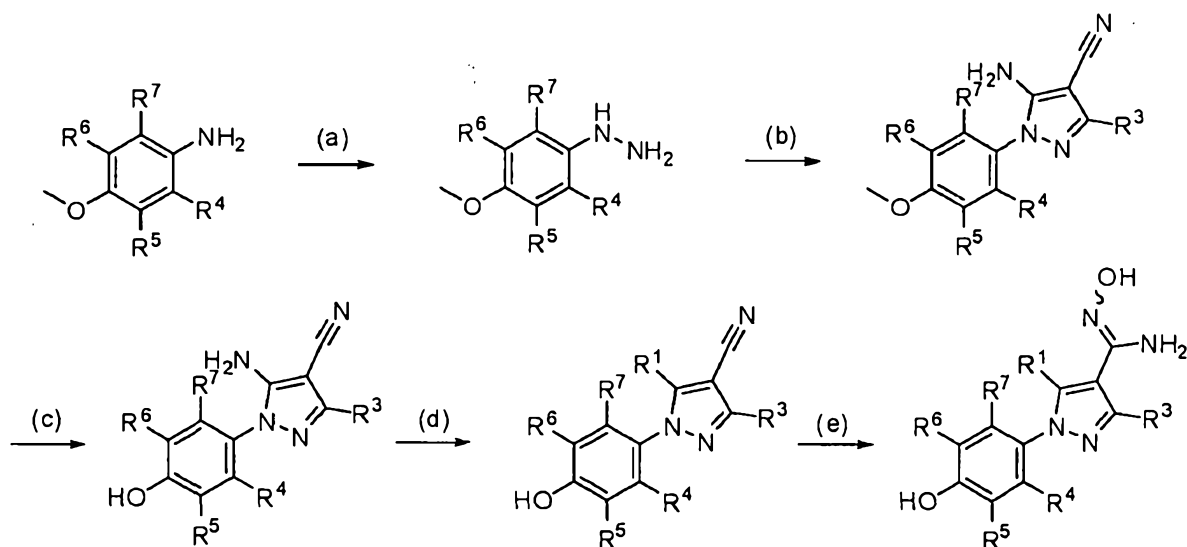
例 4 及 5。適用於合成彼等實施例之最終化合物之通用方法的個別步驟之全部實驗細節描述於實施例 4 及 5 中。

通用方法 III

可使用以下通用方法來製備式(I)化合物，其中 G 表示



R^1 為經由氮連接之吡咯基，且 R^2 為氰基或 $-C(NH_2)=N-OH$ 。



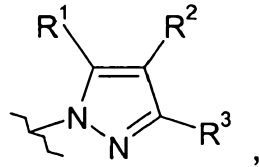
(a) $NaNO_2$, 濃鹽酸, $SnCl_2 \cdot 2H_2O$; (b) 2-(1-乙氧基亞烷基)丙二腈(EtOH);
 (c) BBr_3 (CH_2Cl_2); (d) 二羰基, AcOH (e) NH_2OH (MeOH/水)

使用如以上反應流程中所示之通用方法 III 來合成以下實施例：6、40、41、42、56 及 57。適用於合成彼等實施例之最終化合物之通用方法的個別步驟之全部實驗細節描

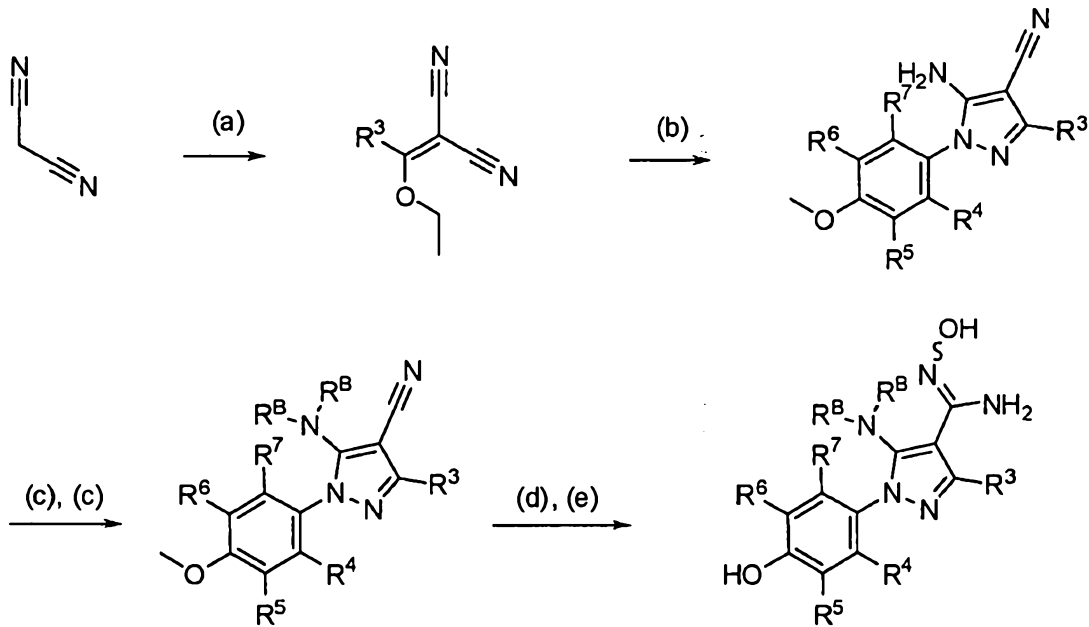
述於實施例 6 中。

通用方法 IV

可使用以下通用方法來製備式(I)化合物，其中 G 表示



R^1 為 $N(R^B)_2$ 基團，且 R^2 為 $-C(NH_2)=N-OH$ 。

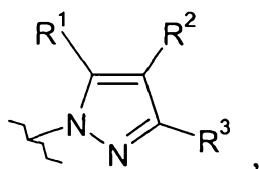


(a) 1,1,1-三乙氧基烷, Ac_2O ; (b) (4-甲氧苯基)肼 (EtOH);
 (c) LDA, $R^B Br$ (THF); (d) BBr_3 (CH_2Cl_2); (e) NH_2OH (MeOH/水)

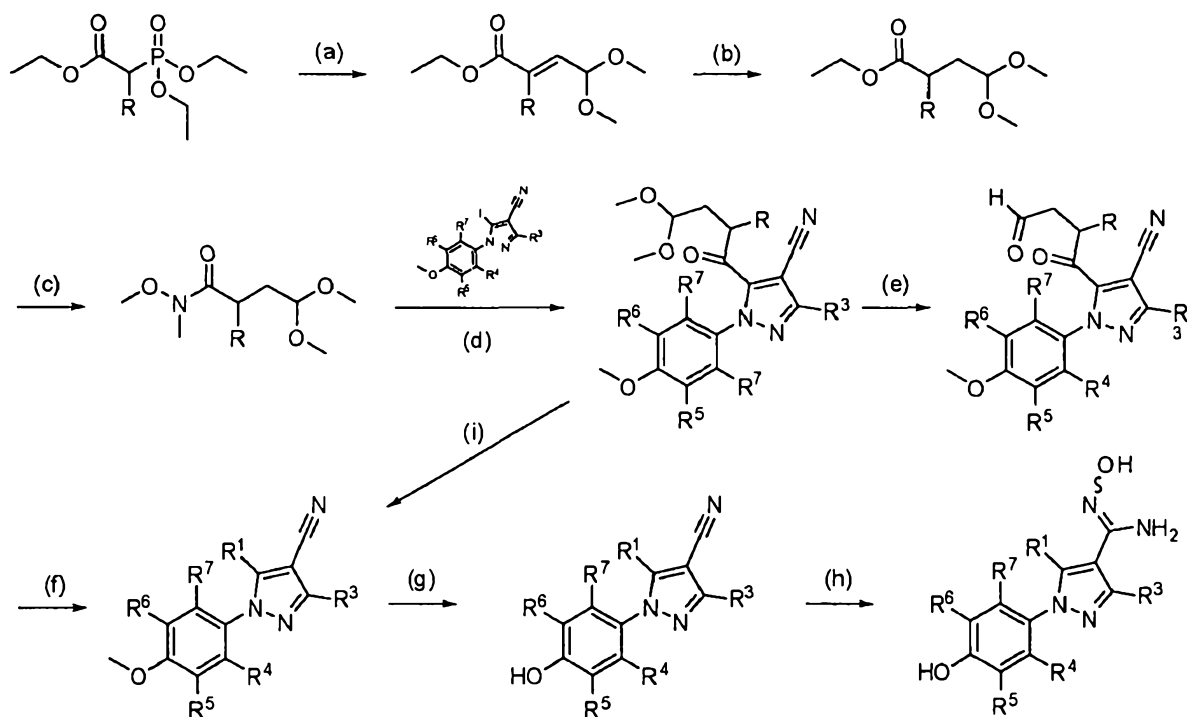
使用如以上反應流程中所示之通用方法 IV 來合成實施例 7：適用於合成彼等實施例之最終化合物之通用方法的個別步驟之全部實驗細節描述於實施例 7 中。

通用方法 V

可使用以下通用方法來製備式(I)化合物，其中 G 表示



R^1 為經由碳連接之吡咯基，且 R^2 為氰基或 $-C(NH_2)=N-OH$ 。



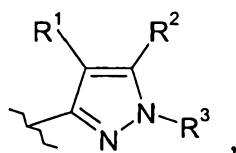
(a) 2,2-二甲氧基乙醛, K_2CO_3 (庚烷); (b) PtO_2 , H_2 (EtOAc); (c) N,N -二甲胺鹽酸鹽, 氯化異丙基鎂 (THF); (d) $n-BuLi$ (Et_2O); (e) TFA, H_2O ($CHCl_3$); (f) RNH_2 (CH_2Cl_2); (g) BBr_3 (CH_2Cl_2); (h) NH_2OH (MeOH); (i) RNH_2 , 濃鹽酸 (MeOH).

使用如以上反應流程中所示之通用方法 V 來合成以下實施例：8、9、10、43、44 及 45。適用於合成彼等實施例

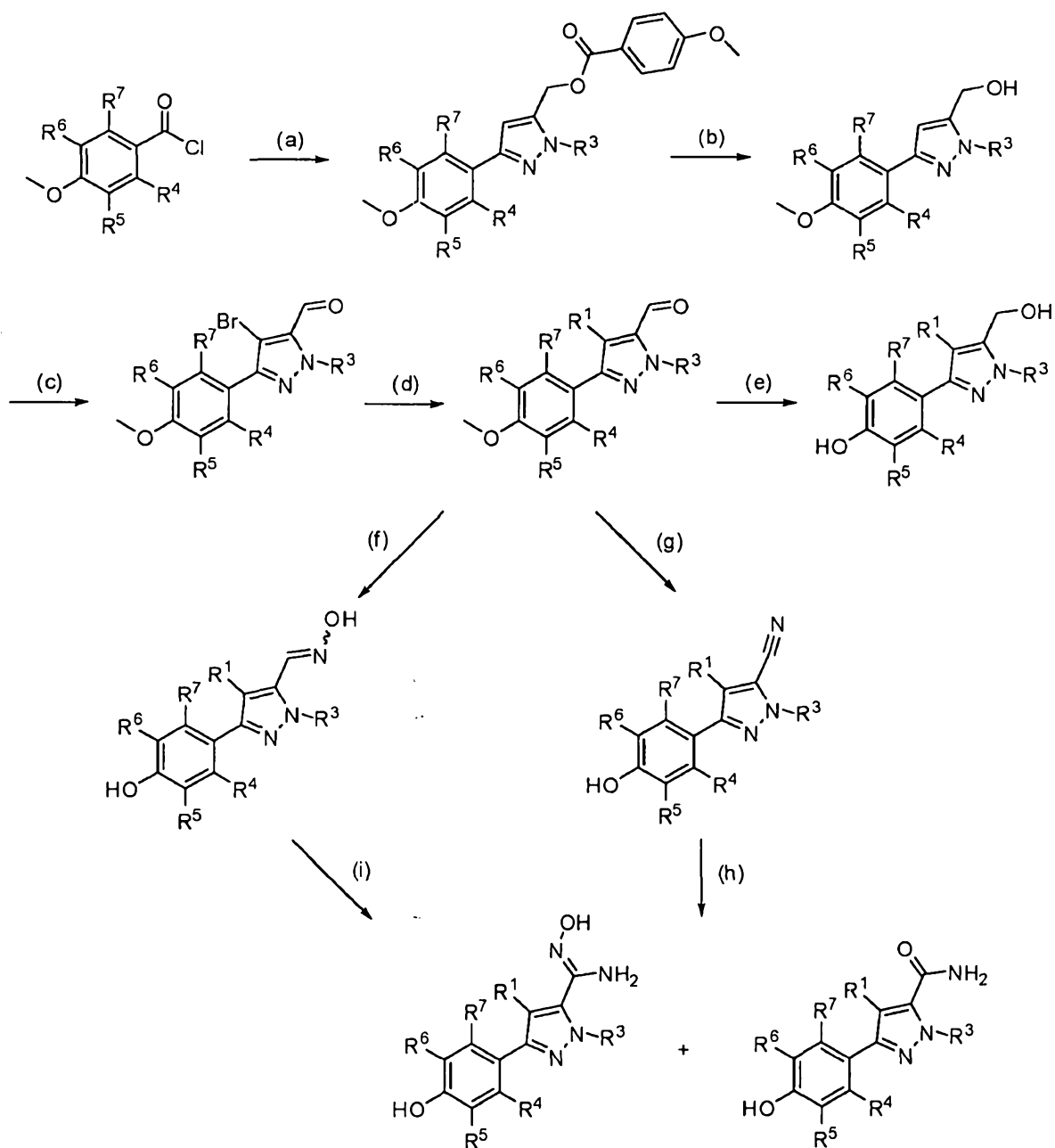
之最終化合物之通用方法的個別步驟之全部實驗細節描述於實施例 8、9 及 10 中。

通用方法 VI

可使用以下通用方法來製備式(I)化合物，其中 G 表示



且 R^2 為氰基、 C_{1-6} 烷基 -OH、-CH=N-OH、-C(O)NH₂ 或 -C(NH₂)=N-OH。



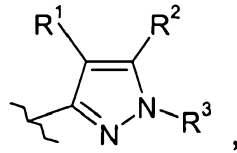
(a) 1) 丙-2-炔-1-醇, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, TEA, 2) MeOH, AcOH R³NHNH₂; (b) LiBH₄ (EtOAc); (c) 1) NBS (MeCN) 2) 戴斯-馬丁高碘烷; (d) R¹B(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, (DME/H₂O); (e) 1) LiBH₄ (Et₂O), 2) BF₃·Me₂S (DCM); (f) 1) NH₂OH·HCl, 吡啶 (EtOH), 2) BF₃·Me₂S (DCM); (g) 1) NH₂OH·HCl, 吡啶 (EtOH), 2) SOCl₂, 3) BF₃·Me₂S (DCM); (h) NH₂OH (DMSO/水); (i) 1) Ac₂O, 2) NH₂OH (DMSO/水)

使用如以上反應流程中所示之通用方法 VI 來合成以下實施例：11、12、13、14、16、46、47、48、49、50、59、60、61、63、64 及 65。適用於合成彼等實施例之最終化合物之通用方法的個別步驟之全部實驗細節描述於實施例

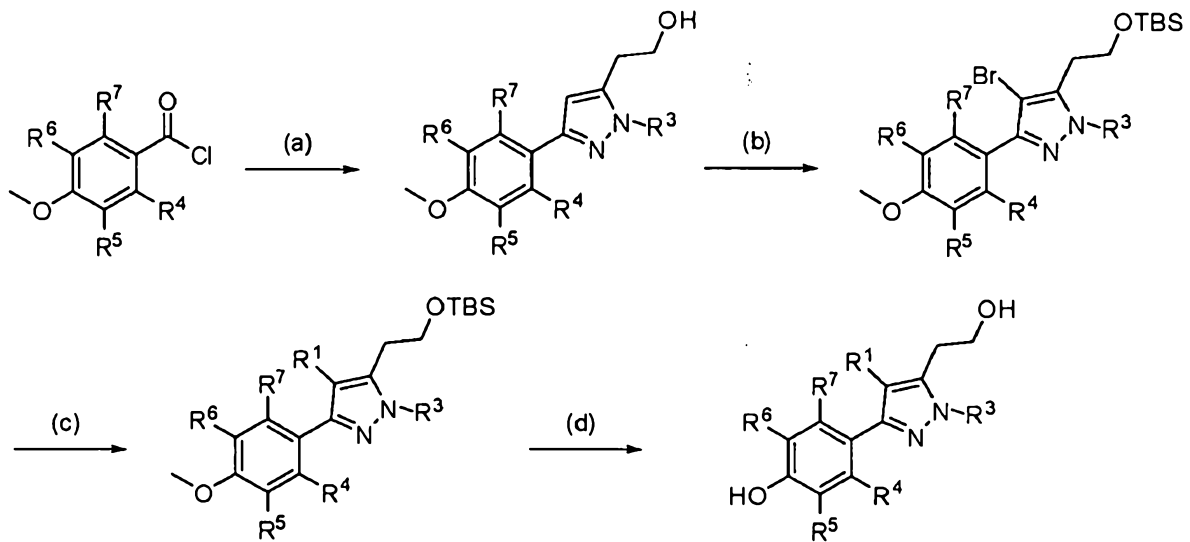
11、12、13、14 及 16 中。

通用方法 VII

可使用以下通用方法來製備式(I)化合物，其中 G 表示



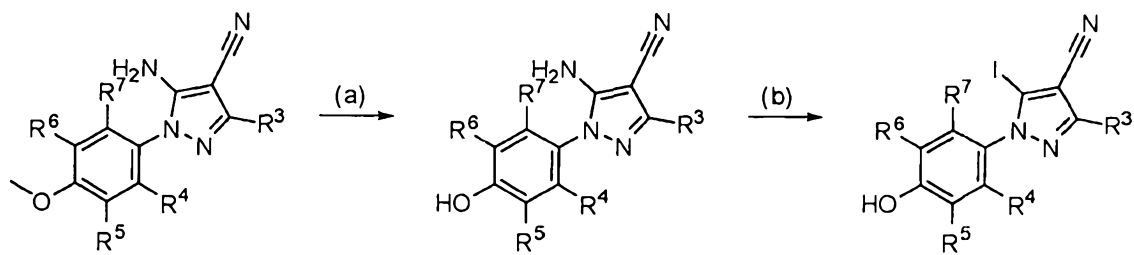
且 R^2 為 C_{1-6} 烷基-OH。



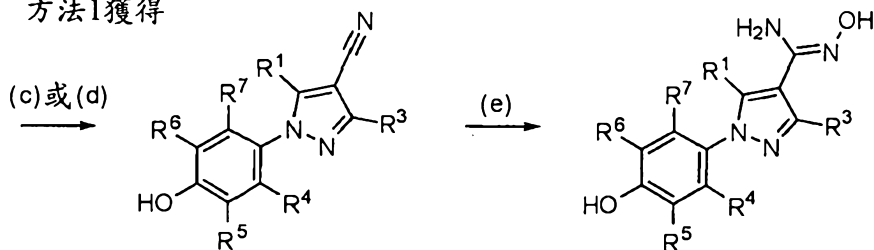
(a) 1) 丁-3-炔-1-醇, $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI , TEA , 2) $AcOH$, R^3NHNH_2 ($MeOH$); (b) 1) NBS ($MeCN$), 2) $TBSOTf$, TEA (DCM); (c) $R^1B(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3 ($DME/2K$); (d) $BF_3 \cdot Me_2S$ (DCM)

使用如以上反應流程中所示之通用方法 VII 來合成實施例 15。適用於合成彼等實施例之最終化合物之通用方法的個別步驟之全部實驗細節描述於實施例 15 中。

通用方法 VIII



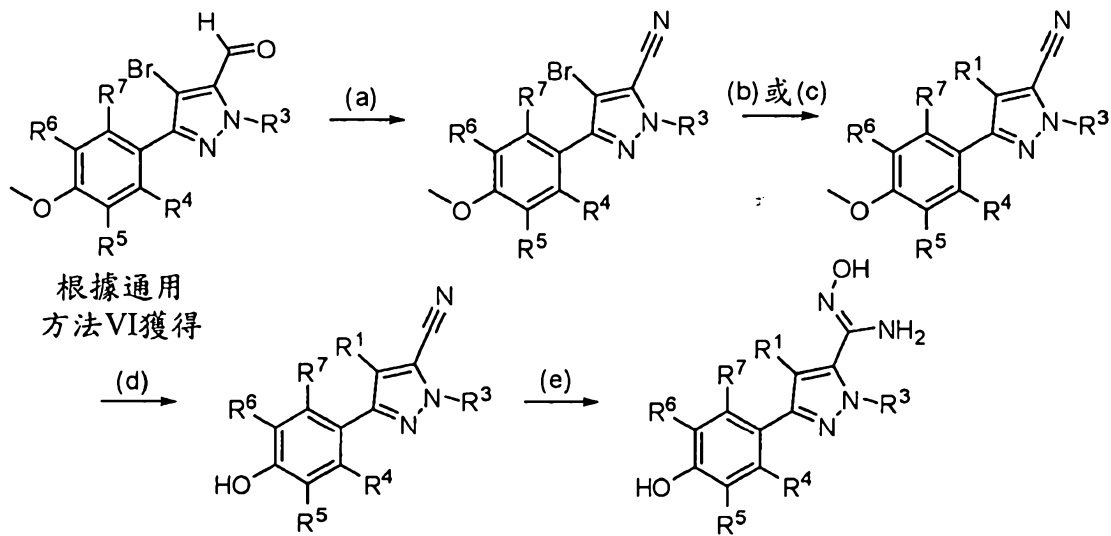
根據通用
方法 I 獲得



(a) BBr_3 (CH_2Cl_2); (b) 亞硝酸異戊酯, 二碘甲烷 (MeCN); (c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{R}_1\text{B}(\text{OH})_2$, K_2CO_3 ($\text{DME}/\text{H}_2\text{O}$);
(d) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, R_1SnBu_3 ($\text{DME}/\text{二噁烷}$); (e) NH_2OH ($\text{MeOH}/\text{水}$)

使用如以上反應流程中所示之通用方法 VIII 來合成實施例 51、52 及 53。適用於合成彼等實施例之最終化合物之通用方法的個別步驟之全部實驗細節描述於實施例 51 及 52 中。

通用方法 IX



(a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, 吡啶 (EtOH); (b) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, R^1SnBu_3 , 三鄰甲苯基膦 (DMF); (c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{R}^1\text{B}(\text{OH})_2$, K_2CO_3 (DME/ H_2O); (d) $\text{BF}_3\cdot\text{SMe}_2$ (CH_2Cl_2); (e) NH_2OH (DMSO/ H_2O)

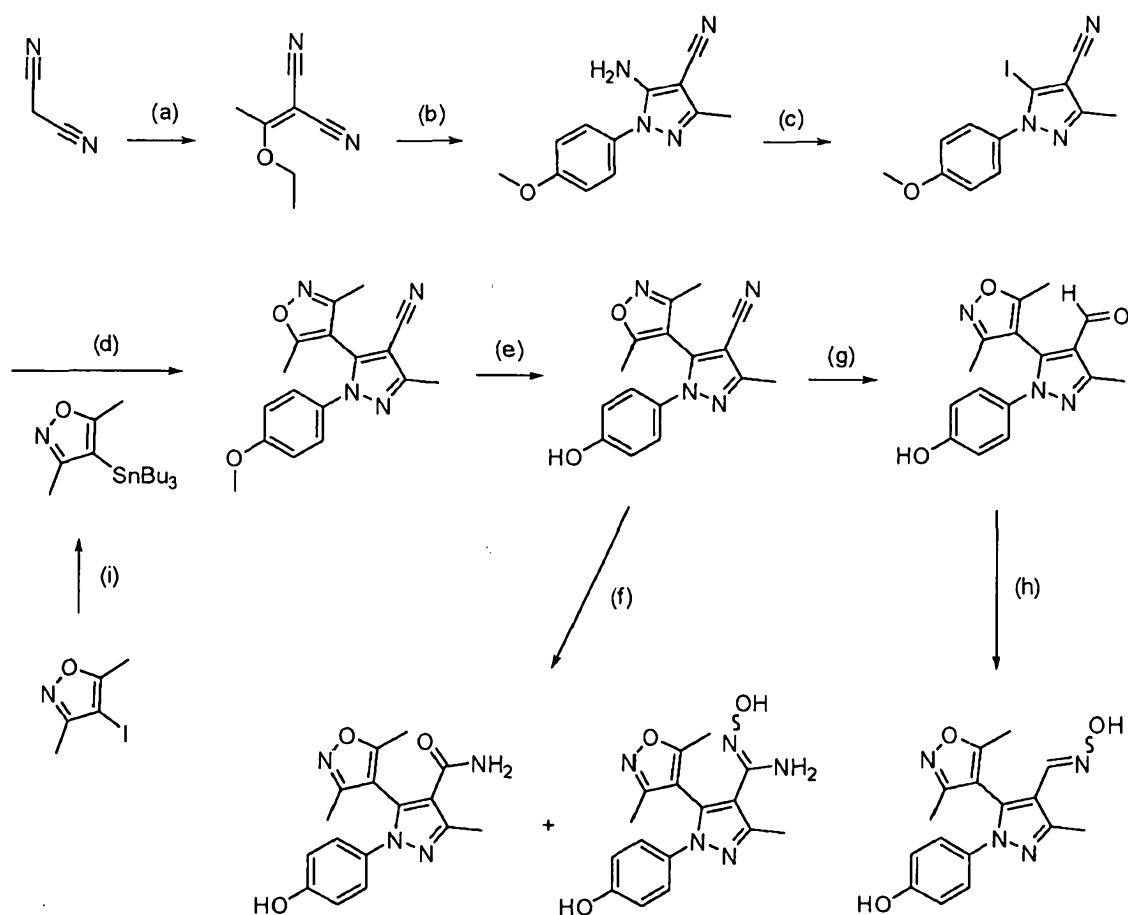
使用如上所示之通用方法 IX 來合成實施例 58、66、67 及 68。適用於合成彼等實施例之最終化合物之通用方法的個別步驟之全部實驗細節描述於實施例 58 及 66 中。

實施例 1、2 及 3

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-N'-羥基-1-(4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (E1)

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (E2)

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (E3)



(a) 1,1,1-三乙氧基乙烷, Ac_2O ; (b) (4-甲氧基苯基)肼(EtOH); (c) 亞硝酸異戊酯, 二碘甲烷 (MeCN); (d) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 3,5-二甲基-4-(三丁基錫烷基)異噁唑(DME/二噁烷); (e) BBr_3 (CH_2Cl_2); (f) NH_2OH (MeOH/水); (g) DIBAL-H (CH_2Cl_2); (h) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, py (EtOH) (i) 氯化三丁基錫, n-BuLi (THF)

流程 1

步驟 (a)：向經攪拌之丙二腈 (2.64 g, 40.0 mmol) 於乙酸酐 (9 mL) 中之溶液中添加 1,1,1-三乙氧基乙烷 (6.48 g, 40.0 mmol)。在回流下攪拌溶液 15 小時，冷卻且傾入水中。用乙醚萃取混合物，且用 NaHCO_3 水溶液、接著用鹽水洗滌有機萃取物。使溶液脫水 (MgSO_4) 且減壓濃縮得到確定為 2-(1-乙氧基亞乙基)丙二腈之固體 (4.35 g, 80%)。該程序由 *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5894-5911 修改而成。

步驟 (b)：向經攪拌之 2-(1-乙氧基亞乙基)丙二腈 (958 mg, 7.04 mmol) 於 EtOH (12 mL) 中之溶液中添加 (4-甲氧

苯基)肼 (1.12 g, 8.09 mmol)。(在使用肼之前,用 $\text{NaHCO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗滌其鹽酸鹽。濃縮有機相且直接加以使用。)在微波中加熱溶液至 105°C 維持 20 分鐘。添加 CH_2Cl_2 且用 1 M HCl 洗滌有機相,且用 NaHCO_3 水溶液洗滌有機萃取物。使用相分離器使溶液脫水且減壓濃縮得到 5-胺基-1-(4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (1.30 g, 81%), 其以原樣用於下一步驟。該程序由 *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5894-5911 修改而成。

步驟(c): 向經攪拌之 5-胺基-1-(4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (1.30 g, 5.70 mmol) 於 MeCN (8 mL) 中之溶液中添加二碘甲烷 (1.93 mL, 23.9 mmol), 隨後添加亞硝酸異戊酯 (0.19 mL, 1.42 mmol)。使用加熱槍加熱反應容器以起始反應。在添加其餘亞硝酸異戊酯 (1.72 mL, 12.8 mmol) 之後, 在 50°C 下攪拌反應物 1 小時。使反應物聚集於二氧化矽中且使用矽膠 (庚烷- CH_2Cl_2 1:0 至 0:1) 純化, 得到 5-碘-1-(4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (1.45 g, 75%)。

步驟(d): 在氮氣下在微波小瓶中使 5-碘-1-(4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (450 mg, 1.33 mmol), 3,5-二甲基-4-(三丁基錫烷基)異噁唑 (907 mg, 2.35 mmol) 及 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (186 mg, 0.27 mmol) 與 1 mL 經除氣二噁烷及 1 mL 經除氣 DME 混合。在微波中在 145°C 下進行反應 30 分鐘。添加水, 用 CH_2Cl_2 萃取, 經由相分離器過濾。蒸發有機相且使用二氧化矽純化殘餘物得到 5-(3,5-二甲基異

噁唑-4-基)-1-(4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (555 mg, >100%)，其以原樣用於下一步驟。

步驟(e)：將 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (555 mg, 1.33 mmol) 溶解於 CH_2Cl_2 (50 mL) 中且添加 BBr_3 (1 M DCM 溶液, 7 mL, 7.0 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。添加水且用 CH_2Cl_2 萃取產物。經由相分離器過濾，濃縮且使用二氧化矽純化得到 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (303 mg, 78%)。

步驟(f)：製備脛胺溶液。攪拌溶解於水 (0.2 mL)、甲醇 (0.4 mL) 中之脛胺鹽酸鹽 (26 mg, 0.37 mmol) 及 NaHCO_3 (32 mg, 0.37 mmol) 2 分鐘直至氣體停止析出，過濾混合物且除氣 (N_2)。將此物質添加至 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (11 mg, 0.037 mmol) 中且在微波中在 130°C 下攪拌 30 分鐘。添加 EtOAc 及鹽水且分離各相。使用製備型 HPLC 純化得到 E1 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-N'-脛基-1-(4-脛苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (2.52 mg, 7.71 μmol , 21%)，ES/MS m/z : 328.19 (M+H), 326.22 (M-H); ^1H NMR (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.10 m 2H; 6.84 m 2H; 2.36 s 3H; 2.10 s 3H; 1.89 s 3H。回收起始物質 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-脛苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (0.99 mg, 3.36 μmol) 以及 E2 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-脛苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (3.22 mg, 0.01 mmol) ES/MS m/z : 313.17 (M+H),

311.22 (M-H); ^1H NMR (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.10 m 2H; 6.85 m 2H; 2.47 s 3H; 2.12 s 3H; 1.95 s 3H。藉由 ^1H -NMR 鑑別實施例 6，其顯示肟產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為 (E) 肟異構體抑或 (Z) 肟異構體。

步驟 (g)：在 -78°C 下在 N_2 下經約 10 min，向經攪拌之 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (69 mg, 0.23 mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (3 mL) 中之溶液中添加 DIBAL-H (1 M 己烷溶液, 1.17 mL, 1.17 mmol)。使反應物達到室溫隔夜。1 小時之後，再冷卻反應物至 -78°C 且小心添加 EtOH (1 mL)，隨後添加 3 M HCl (6 mL)。萃取混合物至 EtOAc 中，並且在聚集於二氧化矽上且純化 (二氧化矽短栓塞) (EtOAc:庚烷 1:1) 之後得到定量產率之 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛，將其直接用於下一步驟。

步驟 (h)：使半粗產物 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛與含羥胺鹽酸鹽 (100 mg, 0.014 mmol) 及吡啶 (0.15 mL) 之無水乙醇 (1.5 mL) 混合且在微波中在 150°C 下加熱 10 分鐘。添加 1 M HCl 及 CH_2Cl_2 且分離各相。經製備型 HPLC 純化肟得到 E3 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛肟 (37 mg, 50%)。藉由 ^1H -NMR 鑑別標題化合物，其顯示產物為約 1:1 之 (E) 肟異構體與 (Z) 肟異構體之混合物。ES/MS m/z: 313.17 (M+H), 311.19 (M-H); ^1H NMR (丙酮- d_6 , 500MHz): 7.83 s 1H; 7.13 m 2H; 6.87 m 2H; 2.41 s 3H; 1.88 s

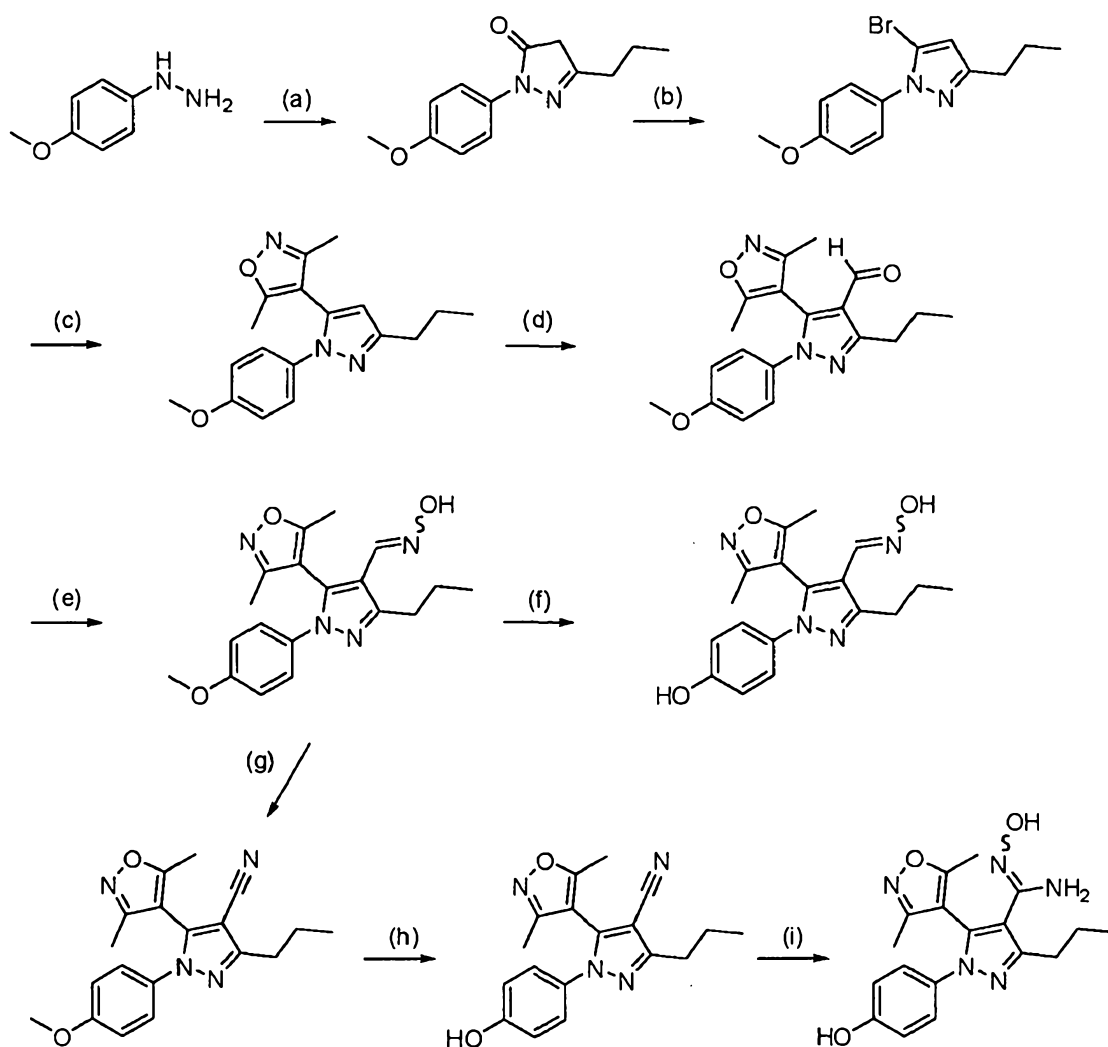
3H。

步驟(i)：在氮氣下將 *n*-BuLi (1.6 M 己烷溶液，6 mL，9.6 mmol) 添加至 4-碘-3,5-二甲基異噁唑 (1.47 g，6.60 mmol) 於 THF (24 mL) 中之經冷卻 (78°C) 溶液中。15 分鐘之後，添加氯化三丁基錫 (26 mL，9.60 mmol)，且攪拌反應物隔夜，同時升溫至室溫。用 1 M HCl 中止反應，添加 CH₂Cl₂，分離各相且蒸發溶劑。藉由急驟層析用庚烷:CH₂Cl₂ (75:25-0:100) 來純化殘餘物得到 3,5-二甲基-4-(三丁基錫烷基)異噁唑 (1.00 g，39%)。

實施例 4 及 5

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-羥苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲醛肟 (E4)

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-N'-羥基-1-(4-羥苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲脒 (E5)



(a) 3-側氧基己酸乙酯, AcOH, Et₃N; (b) PBr₃ (MeCN); (c) Pd(PPh₃)₄, 3,5-二甲基異噁唑-4-基硼酸, K₂CO₃ NaI (二噁烷/水); (d) POCl₃, DMF (甲苯); (e) NH₂OH·HCl, 吡啶(EtOH); (f) BBr₃ (DCM); (g) Ac₂O; (h) BBr₃ (DCM); (i) NH₂OH (DMSO/水)

流程 2

步驟 (a)：向 3-側氧基己酸乙酯 (0.58 mL, 3.62 mmol) 及 (4-甲氧苯基)肼 (0.50 g, 3.62 mmol) 於 AcOH (3.5 mL) 中之懸浮液中添加 Et₃N (0.58 mL, 4.16 mmol)。在 120 °C 下攪拌混合物 30 小時。藉由蒸發移除溶劑，且將殘餘物溶解於 DCM/EtOAc 中，用飽和 NaHCO₃ 水溶液，隨後用水洗滌，且使用相分離器脫水。真空濃縮且使用二氧化矽層析 (CH₂Cl₂:Et₂O 3:1) 純化得到 1-(4-甲氧苯基)-3-丙基-1H-

吡啶-5(4H)-酮 (495 mg, 59%)。

步驟(b)：將 1-(4-甲氧苯基)-3-丙基-1H-吡啶-5(4H)-酮 (495 mg, 2.13 mmol) 置於微波管中且封閉，經由注射器添加 MeCN (2.1 mL) 及 PBr₃ (6.4 mL, 68.2 mmol) 且在微波中在 150°C 下攪拌反應物 40 分鐘。將產物傾入冰中且用 EtOAc 萃取。使有機相與水相分離且蒸發。經二氧化矽管柱 (CH₂Cl₂/Et₂O, 1:1) 純化粗產物得到 5-溴-1-(4-甲氧苯基)-3-丙基-1H-吡啶 (287 mg, 46%)。

步驟(c)：在氮氣下在微波小瓶中使 5-溴-1-(4-甲氧苯基)-3-丙基-1H-吡啶 (287 mg, 0.97 mmol)、3,5-二甲基異噁唑-4-基硼酸 (274 mg, 1.94 mmol)、K₂CO₃ (806 mg, 5.83 mmol)、碘化鈉 (291 mg, 1.94 mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (90 mg, 0.08 mmol) 與經除氣二噁烷 (1 mL) 及經除氣 H₂O (1 mL) 混合。在 150°C 下加熱反應物 20 分鐘。用 CH₂Cl₂ 稀釋粗混合物且用水洗滌。使有機相與水相分離，使用相分離器脫水且蒸發。經二氧化矽管柱 (CH₂Cl₂:Et₂O, 90:10) 純化粗產物得到 4-(1-(4-甲氧苯基)-3-丙基-1H-吡啶-5-基)-3,5-二甲基異噁唑 (178 mg, 59%)。

步驟(d)：在 0°C 下將氧氯化磷 (599 μL, 6.42 mmol) 逐滴添加至含無水 N,N-二甲基甲醯胺 (497 μL, 6.42 mmol) 之甲苯 (0.6 mL) 中。攪拌混合物 5 分鐘。接著添加 4-(1-(4-甲氧苯基)-3-丙基-1H-吡啶-5-基)-3,5-二甲基異噁唑 (160 mg, 0.51 mmol)，溶解於甲苯 (0.5 mL) 中且在微波中在 150°C 下加熱反應混合物 20 分鐘。添加 CH₂Cl₂

及水，使用相分離器進行分離且使有機相脫水。經由短二
氧化矽栓塞過濾得到半粗產物 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-
基)-1-(4-甲氧苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲醛，其未經進一步
純化而以原樣用於下一步驟。

步驟(e)：使來自步驟(d)之半粗產物 5-(3,5-二甲基異噁
唑-4-基)-1-(4-甲氧苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲醛與含羥胺
鹽酸鹽 (200 mg, 2.89 mmol) 及吡啶 (0.3 mL, 3.71 mmol)
之無水乙醇 (3 mL) 混合且在微波中在 150°C 下加熱 10 分
鐘。添加 1 M HCl 及 CH₂Cl₂ 且分離各相。經製備型 HPLC
純化，得到 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-甲氧苯基)-3-
丙基-1H-吡唑-4-甲醛肟 (13 mg, 0.037 mmol)。

步驟(f)：將 10% 來自步驟(e)之粗產物 (*E*)-5-(3,5-二甲基
異噁唑-4-基)-1-(4-甲氧苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲醛肟溶
解於 CH₂Cl₂ (4 mL) 中且添加 BBr₃ (1 M DCM 溶液, 0.4 mL,
0.37 mmol)。在室溫下攪拌混合物 4 小時。添加水及 DCM
且分離各相。經製備型 HPLC 純化有機相得到 *E* 5-(3,5-二
甲基異噁唑-4-基)-1-(4-甲氧苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲醛
肟 (0.58 mg, 經三個步驟為 3%)。藉由 ¹H-NMR 鑑別標題
化合物，其顯示肟產物為單一異構體，但不能確認所獲得
之產物為 (*E*) 肟異構體抑或 (*Z*) 肟異構體。ES/MS *m/z*: 341.16
(*M*+*H*), 339.25 (*M*-*H*); ¹H NMR (丙酮-*d*₆, 500MHz): 7.84 s
1H; 7.14 m 2H; 6.85 m 2H; (在 H₂O 下缺少多重峰 2H); 2.18 s
3H; 1.85 s 3H; 1.75 m 2H; 0.99 t (7.6Hz) 3H。

步驟(g)：將 90% 來自步驟(e)之粗產物 (*E*)-5-(3,5-二甲

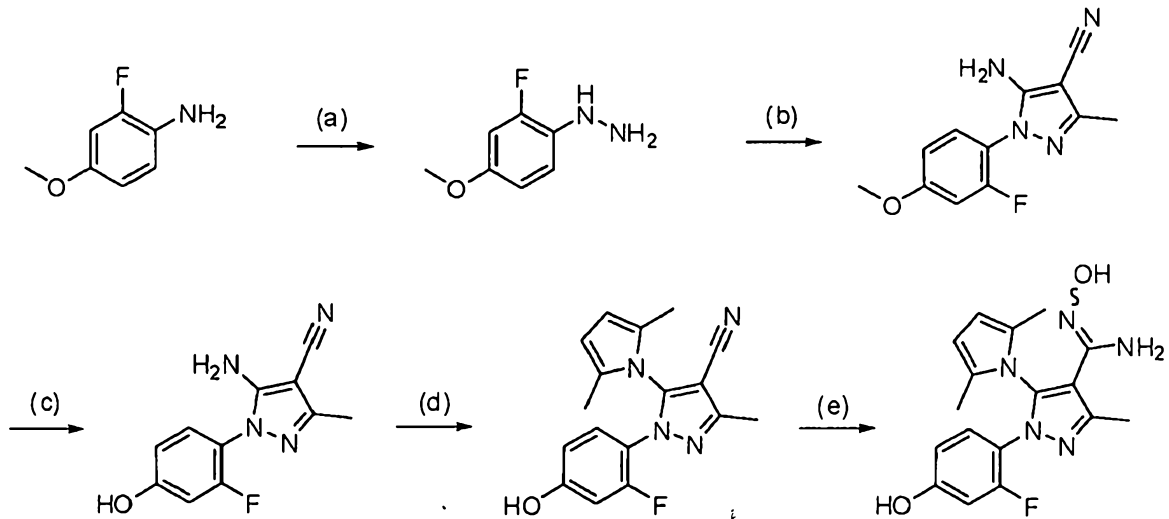
基異噁唑-4-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲醛肟 (12 mg, 0.034 mmol) 溶解於乙酸酐中且在微波中在 140 °C 下加熱 40 分鐘。將反應混合物聚集於二氧化矽上且經由二氧化矽栓塞過濾得到 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲脞 (12 mg, 100%)。

步驟 (h)：將 (3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-甲氧苄基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲脞 (12 mg, 0.036 mmol) 溶解於 CH₂Cl₂ (3 mL) 中且添加 BBr₃ (1 M DCM 溶液, 0.3 mL, 0.28 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。添加水及 DCM 且分離各相。經二氧化矽栓塞純化有機相得到 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-羥苄基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲脞 (5.4 mg, 47%)。

步驟 (i)：將中性 2 M 羥胺鹽酸鹽及 NaOH 之水溶液 (0.5 mL, 1.0 mmol) 添加至含 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-羥苄基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲脞 (5.4 mg, 0.017 mmol) 之 DMSO (0.5 mL) 中且在 65 °C 下攪拌隔夜。反應混合物之粗略 LCMS 顯示產物為 41%，醯胺為 38% 及起始物質為 21%。使用製備型 HPLC 純化得到 E5 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-N'-羥基-1-(4-羥苄基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲脞 (1.42 mg, 24%)。藉由 ¹H-NMR 鑑別標題化合物，其顯示肟產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為 (E) 肟異構體抑或 (Z) 肟異構體。ES/MS m/z: 356.2 (M+H), 354.21 (M-H); ¹H NMR (丙酮-d₆, 500MHz): 7.11 m 2H; 6.85 m 2H; 2.77 m 2H; 2.11 s 3H; 1.88 s 3H; 1.75 m 2H; 0.98 t (7.5Hz) 3H。

實施例 6

5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (E6)



(a) NaNO_2 , 濃鹽酸, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; (b) 2-(1-乙氧基亞乙基)丙二腈 (EtOH);
 (c) BBr_3 (CH_2Cl_2); (d) 丙酮基丙酮, AcOH (e) NH_2OH (MeOH/水)

流程 3

步驟 (a)：向已冷卻至 0°C 且經用力攪拌之 2-氟-4-甲氧苯胺鹽酸鹽 (665 mg, 3.7 mmol) 於濃鹽酸 (5.5 mL) 中之懸浮液中添加 NaNO_2 (312 mg, 4.5 mmol) 於 H_2O (1 mL) 中之冷溶液。在 0°C 下攪拌混合物 90 分鐘。接著將 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3.4 g, 15.0 mmol) 於濃鹽酸 (5.5 mL) 中之冷溶液緩慢添加至重氮鹽之溶液中。使反應升溫至室溫，攪拌 30 分鐘且過濾反應物。用若干大份乙醚經過濾器洗滌所收集之沈澱，且真空乾燥。將固體溶解於 DCM 中且用飽和 NaHCO_3 洗滌，萃取且使用相分離器脫水。蒸發得到 (2-

氟-4-甲氧苯基)肼 (220 mg, 38%)，其未經進一步純化即可用於下一步驟。該程序由 *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4701 修改而成。

步驟(b)：向經攪拌之 2-(1-乙氧基亞乙基)丙二腈 (167 mg, 1.23 mmol) 之溶液中添加含(2-氟-4-甲氧苯基)肼 (220 mg, 1.41 mmol) 之 EtOH (3 mL)。在微波中加熱溶液至 105°C 維持 30 分鐘。添加 CH₂Cl₂ 及 1 M HCl 且分離，用 NaHCO₃ 水溶液洗滌有機萃取物。使用相分離器使溶液脫水且減壓濃縮得到 5-胺基-1-(2-氟-4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲腈 (256 mg, 85%)，其未經進一步純化即可用於下一步驟。

步驟(c)：將來自以上之粗產物 5-胺基-1-(2-氟-4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲腈 (256 mg, 1.04 mmol) 溶解於 CH₂Cl₂ (25 mL) 中且添加 BBr₃ (1 M DCM 溶液, 5 mL, 5.0 mmol) 且攪拌隔夜。添加 CH₂Cl₂ 及水且分離各相。再用 EtOAc/CH₂Cl₂ (1:1) 萃取水相。使用相分離器使溶液脫水且減壓濃縮得到 5-胺基-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲腈 (217 mg, 76%)，其以原樣用於下一步驟。

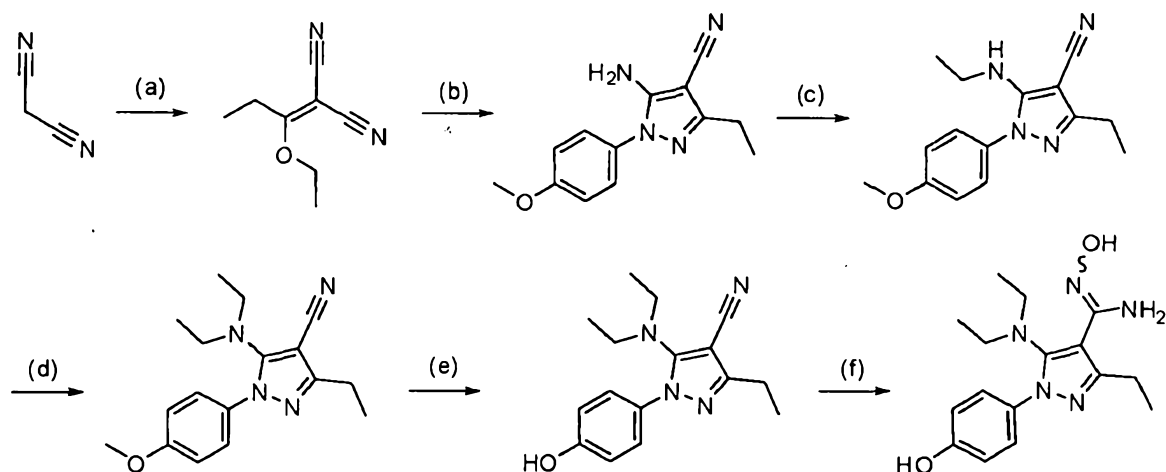
步驟(d)：在微波中在 140°C 下加熱 5-胺基-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲腈 (100 mg, 0.43 mmol) 及 丙酮基丙酮 (507 μ L, 4.31 mmol) 於冰醋酸 (3 mL) 中之溶液 30 分鐘。使用 EtOAc 將混合物轉移至圓底燒瓶中且蒸發，添加甲苯且再蒸發，最終添加 CH₂Cl₂ 及二氧化矽且蒸發混合物至乾燥。使用二氧化矽層析 (短栓塞) 純化得

到 5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲脒 (132 mg, 99%)，其與起始物質丙酮基丙酮呈 1:1 混合物。產物以原樣用於下一步驟。

步驟(e)：將羥胺 (50 wt%水溶液, 0.8 mL, 13.5 mmol) 添加至溶解於 MeOH (1.6 mL) 中之 5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲脒 (28 mg, 0.09 mmol) 中。在微波中在 150°C 下加熱反應物 15 分鐘。使用製備型 HPLC 純化得到 5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡啶-4-甲脒 (8.68 mg, 28%)。藉由 $^1\text{H-NMR}$ 鑑別標題化合物，其顯示肟產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為(E)肟異構體抑或(Z)肟異構體。ES/MS m/z : 344.14 (M+H), 342.25 (M-H); $^1\text{H NMR}$ (丙酮-d₆, 500MHz): 7.13 (t, 1H, J=8.5Hz), 6.68 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)及 1.95 (s, 6H)。

實施例 7

5-(二乙胺基)-3-乙基-N'-羥基-1-(4-羥苯基)-1H-吡啶-4-甲脒 (E7)



(a) 1,1,1-三乙氧基丙烷, Ac₂O; (b) (4-甲氧基)肼 (EtOH); (c) LDA, EtBr (THF);
 (d) LDA, EtBr (THF); (e) BBr₃ (CH₂Cl₂) (f) NH₂OH (MeOH/水)

流程 4

步驟 (a): 向經攪拌之丙二腈 (2.64 g, 40.0 mmol) 於乙酸酐 (9 mL) 中之溶液中添加 1,1,1-三乙氧基丙烷 (8.04 g, 40.0 mmol)。在回流下攪拌溶液 15 小時，冷卻且傾入水中。用乙醚萃取混合物，且用 NaHCO₃ 水溶液、接著用鹽水洗滌有機萃取物。使溶液脫水 (MgSO₄) 且減壓濃縮得到確定為 2-(1-乙氧基亞丙基)丙二腈之固體 (5.80 g, 97%)。該程序由 *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5894-5911 修改而成。

步驟 (b): 向經攪拌之 2-(1-乙氧基亞乙基) 丙二腈 (1.00 g, 6.66 mmol) 於 EtOH (8 mL) 中之溶液中添加 (4-甲氧基)肼 (1.29 g, 9.32 mmol)。(在使用該肼之前，用 NaHCO₃/CH₂Cl₂ 洗滌其鹽酸鹽。濃縮有機相且直接加以使用。) 在微波中加熱溶液至 105°C，維持 20 分鐘。添加 CH₂Cl₂ 且用 1M HCl 洗滌有機相，且用 NaHCO₃ 水溶液洗滌有機萃取物。使用相分離器使溶液脫水且減壓濃縮得到 5-

胺基-1-(4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (1.38 g, 85%)，其以原樣用於下一步驟。該程序由 *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5894-5911 修改而成。

步驟(c)：在 -78°C 下向含 5-胺基-3-乙基-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (0.50 g, 2.06 mmol) 之 THF (10 mL) 中添加 LDA (0.6 M THF 溶液, 4.5 mL, 2.7 mmol) 且攪拌 5 分鐘，隨後添加 EtBr (500 μL , 6.81 mmol) 且在室溫下攪拌反應物隔夜。添加 Et_2O 及水，且分離有機相。使用 1 M HCl 酸化水相，用 EtOAc 萃取。使用 MgSO_4 脫水且蒸發溶劑之後，使用二氧化矽層析純化粗產物得到 3-乙基-5-(乙胺基)-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (130 mg, 23%)。

步驟(d)：在 -78°C 下向含 3-乙基-5-(乙胺基)-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (130 mg, 0.48 mmol) 之 THF (2.4 mL) 中添加 LDA (0.6 M THF 溶液, 1.0 mL, 0.6 mmol) 且攪拌 5 分鐘，隨後添加 EtBr (118 μL , 1.5 mmol) 且在室溫下攪拌反應物隔夜。添加 Et_2O 及水，且分離有機相。使用 1 M HCl 酸化水相，用 EtOAc 萃取。使用 MgSO_4 脫水且蒸發溶劑之後，使用二氧化矽層析純化粗產物得到 3-乙基-5-(乙胺基)-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (39 mg, 27%)。

步驟(e)：將來自以上之 5-(二乙胺基)-3-乙基-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-4-甲腈 (39 mg, 0.13 mmol) 溶解於 CH_2Cl_2 (5 mL) 中，且添加 BBr_3 (1 M DCM 溶液, 1 mL, 1.0 mmol) 且攪拌隔夜。添加 CH_2Cl_2 及水且分離各相，再用 EtOAc/ CH_2Cl_2 (1:1) 萃取水相。使用相分離器使溶液脫水

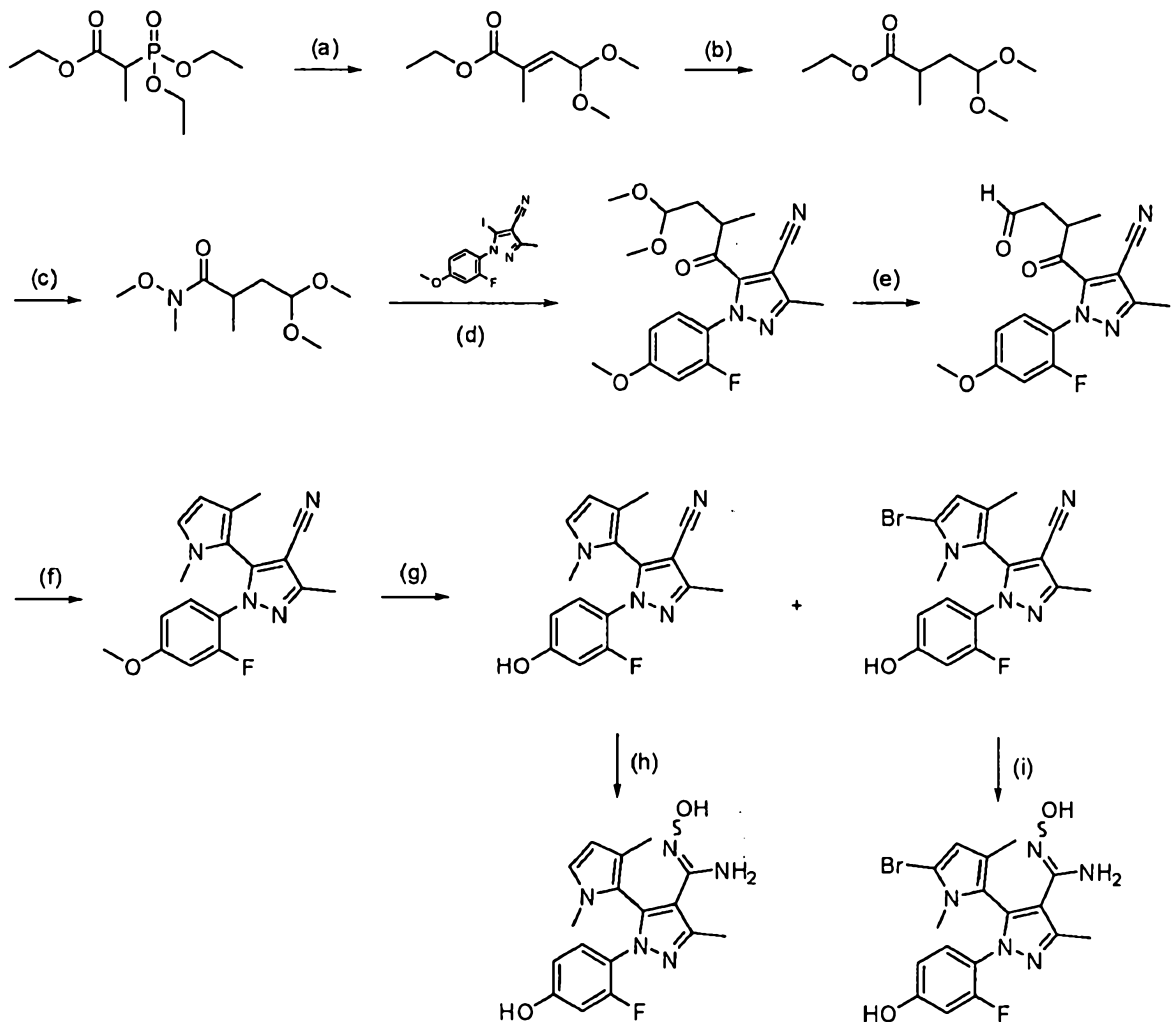
且減壓濃縮。使用製備型 HPLC 純化得到 5-(二乙胺基)-3-乙基-1-(4-羥苯基)-1H-吡啶-4-甲脒 (36 mg, 97%)。

步驟(f)：將羥胺 (50 wt%水溶液, 0.45 mL, 7.3 mmol) 添加至微波瓶中溶解於 DMSO (1 mL) 中之 5-(二乙胺基)-3-乙基-1-(4-羥苯基)-1H-吡啶-4-甲脒 (16 mg, 0.06 mmol) 中。在微波中在 160°C 下加熱反應物 30 分鐘。使用製備型 HPLC 純化得到 (Z)-5-(二乙胺基)-3-乙基-N'-羥基-1-(4-羥苯基)-1H-吡啶-4-甲脒 (6.22 mg, 35%)。藉由 ¹H-NMR 鑑別標題化合物，其顯示脘產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為 (E) 脘異構體抑或 (Z) 脘異構體。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) 及 0.95 (t, 6H, J=7.2Hz)。

實施例 8 及 9

5-(1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡啶-4-甲脒 (E8)

5-(5-溴-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡啶-4-甲脒 (E9)



(a) 2,2-二甲氧基乙醛, K_2CO_3 (庚烷); (b) PtO_2 , H_2 (EtOAc); (c) N,O -二甲胺鹽酸鹽, 氯化異丙基鎂 (THF); (d) $n-BuLi$ (Et₂O); (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).

流程 5

步驟 (a)：向經攪拌之 2-(二乙氧基磷醯基) 丙酸乙酯 (450 μ L, 2.1 mmol) 於庚烷 (5 mL) 中之溶液中添加 2,2-二甲氧基乙醛 (於水中 60%, 1.0 mL, 4.2 mmol)。在 60 $^{\circ}C$ 下攪拌溶液 15 小時。在反應物冷卻之後，添加水且用 CH_2Cl_2 萃取混合物，且經由相分離器及二氧化矽堵塞過濾。減壓濃縮得到 (*E*)-4,4-二甲氧基-2-甲基丁-2-烯酸乙酯

(480 mg, >100%)。該程序由 *Tetrahedron* 2002, 2533 修改而成。

步驟 (b)：向經攪拌之 (*E*)-4,4-二甲氧基-2-甲基丁-2-烯酸乙酯 (1.32 g, 7.01 mmol) 於 EtOAc (30 mL) 中之溶液中添加 PtO₂ (51 mg, 0.22 mmol)。將漿料氫化隔夜。經由矽藻土過濾，濃縮且使用矽膠 (CH₂Cl₂-Et₂O 1:0 比 0:1) 純化得到 4,4-二甲氧基-2-甲基丁酸乙酯 (0.88 g, 66%)。

步驟 (c)：在 -20°C 下向經攪拌之 4,4-二甲氧基-2-甲基丁酸乙酯 (90 μL, 0.53 mmol) 及 N,O-二甲胺鹽酸鹽 (80 mg, 0.81 mmol) 於 THF (1 mL) 中之溶液中逐滴添加氯化異丙基鎂 (2 M THF 溶液, 0.8 mL, 1.58 mmol)。在 -10°C 下攪拌 90 分鐘之後，用水中止反應，萃取至 EtOAc/CH₂Cl₂ 中且使用相分離器脫水。濃縮得到 N,4,4-三甲氧基-N,2-二甲基丁醯胺 (80 mg, 74%)。粗略 H-NMR 指示完全轉化成為 Weinreb 醯胺。產物以原樣用於下一步驟。

步驟 (d)：在 -78°C 下向含 1-(2-氟-4-甲氧苯基)-5-碘-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (66 mg, 0.18 mmol) 之 Et₂O (1.5 mL) 中添加了 *n*-BuLi (2.5 M 己烷溶液, 0.1 mL, 0.24 mmol)。攪拌 15 分鐘之後，將 N,4,4-三甲氧基-N,2-二甲基丁醯胺添加於 Et₂O (1.5 mL) 中。在 -78°C 下攪拌反應物 15 小時，同時升溫至 -40°C。用水中止反應且使用 Et₂O 與 DCM 之混合物萃取。使用相分離器脫水，隨後濃縮且使用矽膠 (庚烷-EtOAc, 1:0 至 0:1) 純化得到 5-(4,4-二甲氧基-2-甲基丁醯基)-1-(2-氟-4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (33 mg,

48%)。

步驟(e)：向 5-(4,4-二甲氧基-2-甲基丁醯基)-1-(2-氟-4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲腈 (33 mg, 0.09 mmol) 於 CHCl_3 (1.5 mL) 中之溶液中添加 TFA (0.4 mL) 及水 (0.4 mL) 且在室溫下攪拌反應物 3 小時。用 NaHCO_3 之飽和水溶液及 CH_2Cl_2 稀釋混合物。分離有機相且用 CH_2Cl_2 萃取水相。接著用 NaHCO_3 之飽和水溶液洗滌有機相。用相分離器脫水經合併之萃取物且濃縮。獲得所需 1-(2-氟-4-甲氧苯基)-3-甲基-5-(2-甲基-4-側氧基丁醯基)-1H-吡啶-4-甲腈 (29 mg, 100%) 且立即用於下一步驟。

步驟(f)：在周圍溫度下在封閉微波管中向經攪拌之 1-(2-氟-4-甲氧苯基)-3-甲基-5-(2-甲基-4-側氧基丁醯基)-1H-吡啶-4-甲腈 (29 mg, 0.09 mmol) 於 CH_2Cl_2 (2 mL) 中之溶液中添加甲基胺 (2.0 M 甲醇溶液, 0.61 mL, 1.2 mmol)。周圍溫度攪拌反應混合物 14 小時且減壓濃縮。使用二氧化矽栓塞 (庚烷/ CH_2Cl_2 / Et_2O -1:0:0-1:1:0-0:1:0-0:1:1) 純化產生 5-(1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲腈 (20 mg, 62%)。

步驟(g)：將 5-(1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-甲氧苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲腈 (20 mg, 0.06 mmol) 溶解於 CH_2Cl_2 (3 mL) 中且添加 BBr_3 (1 M DCM 溶液, 0.3 mL, 0.3 mmol) 且在室溫下攪拌隔夜。使用水中止反應且用 CH_2Cl_2 萃取。濃縮且使用製備型 HPLC 純化得到 5-(1,3-二

甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲脒 (10 mg, 53%)。亦分離 5-(5-溴-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲脒 (7 mg)。

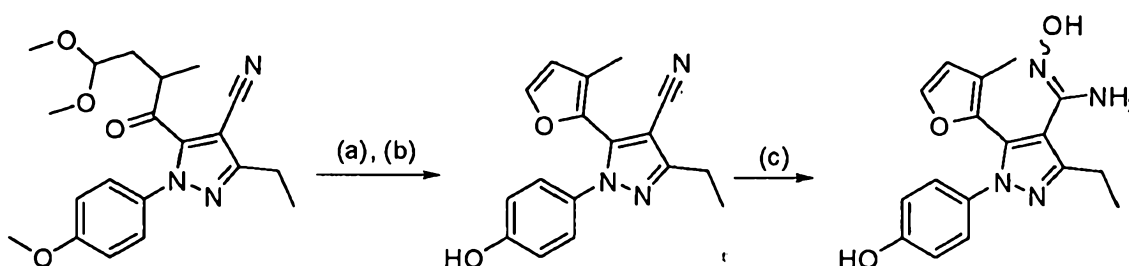
步驟(h)：將羥胺 (16.3 M 水溶液, 0.3 mL, 4.8 mmol) 添加至含 5-(1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲脒 (10 mg, 0.032 mmol) 之 MeOH (0.6 mL) 中且在微波反應器中在 150°C 下攪拌反應物 20 分鐘。經製備型 HPLC 純化粗反應物得到 E8 5-(1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡啶-4-甲脒 (4.27 mg, 39%)。藉由 $^1\text{H-NMR}$ 鑑別標題化合物，其顯示脞產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為(E)脞異構體抑或(Z)脞異構體。ES/MS m/z : 344.12 (M+H), 342.24 (M-H); $^1\text{H NMR}$ (丙酮- d_6 , 500MHz): 8.11 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.70 (d, 1H, $J=2.87\text{Hz}$), 6.67 (m, 1H), 6.61 (dd, 1H, $J=2.6, 11.9\text{Hz}$), 5.83 (d, 1H, $J=2.71$), 3.38 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) 及 1.72 (s, 3H)。

步驟(i)：將羥胺 (16.3 M 水溶液, 0.3 mL, 4.8 mmol) 添加至含 5-(5-溴-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲脒 (7 mg, 0.018 mmol) 之 MeOH (0.6 mL) 中且在微波中在 150°C 下攪拌反應物 20 分鐘。經製備型 HPLC 純化粗反應物得到 E9 5-(5-溴-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡啶-4-甲脒 (2.47 mg, 33%)。藉由 $^1\text{H-NMR}$ 鑑別標題化合物，其顯示脞產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為(E)

脞異構體抑或(Z)脞異構體。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) 及 1.66 (s, 3H)。

實施例 10

3-乙基-N'-羥基-1-(4-羥苯基)-5-(3-甲基呋喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲脞 (E10)



根據流程5獲得

(a) MeNH₂, 濃鹽酸 (MeOH); (b) BBr₃ (CH₂Cl₂); (c) NH₂OH (MeOH)

流程 6

步驟 (a)：在周圍溫度下在封閉微波管中向經攪拌之 5-(4,4-二甲氧基-2-甲基丁醯基)-3-乙基-1-(4-甲氧苯基)-1H-吡唑-4-甲脞 (20 mg, 0.05 mmol) 於 MeOH (1.5 mL) 中之溶液中添加甲基胺 (2.0 M 甲醇溶液, 0.20 mL, 0.4 mmol) 及濃鹽酸 (0.1 mL)。在周圍溫度下攪拌反應混合物 14 小時，接著再添加甲基胺 (2.0 M 甲醇溶液, 2.70 mL,

5.4 mmol) 及濃鹽酸 (0.3 mL) 且加熱反應物至 80°C 維持 14 小時。添加水及 CH₂Cl₂，分離各相且減壓濃縮有機相。使用二氧化矽栓塞 (庚烷/CH₂Cl₂/Et₂O-1:0:0-1:1:0-0:1:0-0:1:1) 純化產生 3-乙基-1-(4-甲氧苯基)-5-(3-甲基咪喃-2-基)-1H-吡啶-4-甲腈 (5 mg, 0.02 mmol, 30%)。

步驟(b)：將 3-乙基-1-(4-甲氧苯基)-5-(3-甲基咪喃-2-基)-1H-吡啶-4-甲腈 (5 mg, 0.02 mmol) 溶解於 CH₂Cl₂ (3 mL) 中且添加 BBr₃ (1 M DCM 溶液, 0.3 mL, 0.3 mmol) 且在室溫下攪拌隔夜。使用水中止反應且用 CH₂Cl₂ 萃取。濃縮得到粗產物 3-乙基-1-(4-羥苯基)-5-(3-甲基咪喃-2-基)-1H-吡啶-4-甲腈 (5 mg, 0.02 mmol, 100%)，其以原樣用於下一步驟。

步驟(c)：將羥胺 (16.3 M 水溶液, 0.3 mL, 4.8 mmol) 添加至含 3-乙基-1-(4-羥苯基)-5-(3-甲基咪喃-2-基)-1H-吡啶-4-甲腈 (5 mg, 0.02 mmol) 之 MeOH (0.6 mL) 中且在微波反應器中在 150°C 下攪拌反應物 20 分鐘。經製備型 HPLC 純化粗反應物得到 3-乙基-N'-羥基-1-(4-羥苯基)-5-(3-甲基咪喃-2-基)-1H-吡啶-4-甲腈 (3.34 mg, 63%)。藉由 ¹H-NMR 鑑別標題化合物，其顯示脞產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為(E)脞異構體抑或(Z)脞異構體。ES/MS m/z: 327.1 (M+H), 325.23 (M-H); ¹H NMR (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)及 1.26 (t, 3H, J=7.6Hz)。

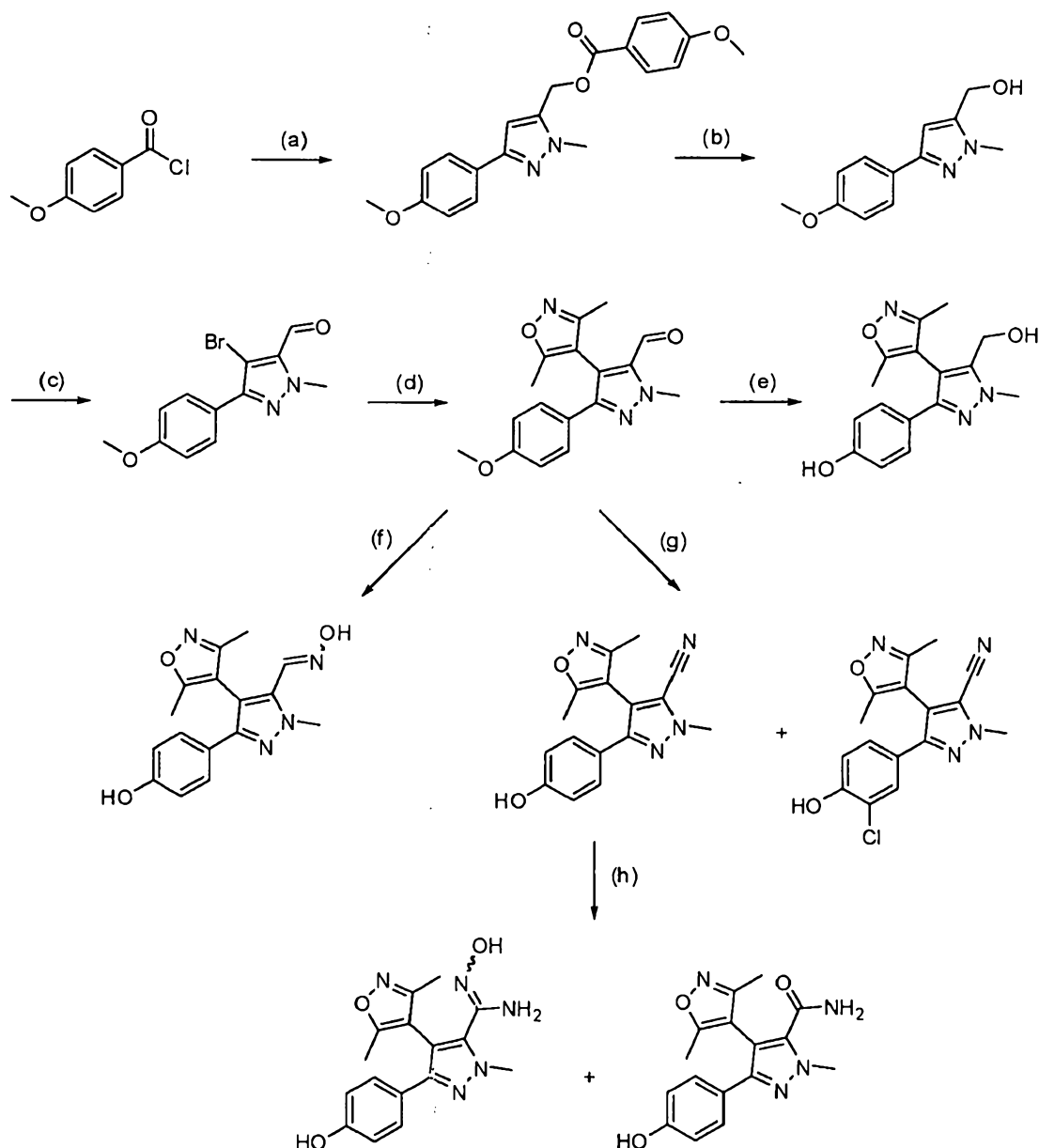
實施例 11、12、13 及 14

4-(4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-(羥甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯酚 (E11)

4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟 (E12)

4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-N'-羥基-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒 (E13)

4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺 (E14)



(a) 1) 丙-2-炔-1-醇, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI , TEA, 2) MeOH, AcOH MeNHNH_2 ; (b) LiBH_4 (EtOAc); (c) 1) NBS (MeCN) 2) 戴斯-馬丁高碘烷; (d) 3,5-二甲基異噁唑-4-基硼酸, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , (DME/ H_2O); (e) 1) LiBH_4 (Et_2O), 2) $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (DCM); (f) 1) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, 吡啶 (EtOH), 2) $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (DCM); (g) 1) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, 吡啶 (EtOH), 2) SOCl_2 , 3) $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (DCM); (h) NH_2OH (DMSO/水)

流程 7

步驟 (a)：在室溫下攪拌丙-2-炔-1-醇 (61.7 mg, 1.10 mmol)、甲氧基苯甲酰氯 (396 mg, 2.32 mmol) 及三乙胺 (229 μL , 1.65 mmol) 於 THF (2.5 mL) 中之混合物 50 分鐘，接著將 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (30.9 mg, 0.04 mmol)、 CuI

(16.8 mg, 0.09 mmol) 及另外 1.5 當量之三乙胺 (167 mg, 1.65 mmol) 添加至混合物中，用 N_2 除氣且在室溫下攪拌 1 小時。接著將 MeOH (0.6 mL)、AcOH (0.6 mL) 及甲胛 (118 μ L, 2.2 mmol) 添加至反應混合物中且在微波中在 150°C 下照射 25 分鐘。濃縮混合物且經矽膠純化得到 4-甲氧基苯甲酸(3-(4-甲氧苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲酯 (269 mg, 0.76 mmol, 69%)。

步驟(b)：向 4-甲氧基苯甲酸(3-(4-甲氧苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲酯 (80.0 mg, 0.23 mmol) 於 THF/乙醚 (2 mL/3 mL) 中之溶液中添加 $LiBH_4$ (12.0 mg, 0.44 mmol)，且在室溫下攪拌反應物 2 小時。TLC 指示消耗低，且再添加 $LiBH_4$ (12.0 mg, 0.44 mmol) 且攪拌隔夜用水中止反應且用 EtOAc (2×10 mL) 萃取，濃縮且經矽膠純化得到(3-(4-甲氧苯基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇 (44.0 mg, 0.20 mmol, 89%)。

步驟(c)：在室溫下攪拌(3-(4-甲氧苯基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲醇 (398 mg, 1.82 mmol) 及 N-溴丁二醯亞胺 (341 mg, 1.91 mmol) 於 MeCN (35 mL) 中之溶液 40 分鐘。向溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷 (Dess-Martin-periodinane) (812 mg, 1.91 mmol) 且在室溫下攪拌隔夜。過濾反應混合物，濃縮且經矽膠純化得到 4-溴-3-(4-甲氧苯基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲醚 (477 mg, 1.62 mmol, 89%)。

步驟(d)：用氫氣沖洗 4-溴-3-(4-甲氧苯基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)甲醚 (74.5 mg, 0.25 mmol) 及 3,5-二甲基異噁唑-4-

基硼酸 (53.4 mg, 0.38 mmol)、 K_2CO_3 (140 mg, 1.01 mmol) 及 $Pd(PPh_3)_4$ (14.6 mg, 0.01 mmol) 於 1 DME/水 (1 mL/1 mL) 中之混合物且在微波中在 $140^\circ C$ 下照射 30 分鐘，用 EtOAc (3×4 mL) 萃取，之後添加 3 mL 水。濃縮混合物且經矽膠純化得到 4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-甲氧苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醛 (25.6 mg, 0.08 mmol, 33%)。

步驟 (e)：向 4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-甲氧苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醛 (4.1 mg, 0.013 mmol) 於乙醚 (3 mL) 中之溶液中添加 $LiBH_4$ (12 mg, 0.55 mmol) 且在室溫下攪拌隔夜。接著用水中止反應且用 EtOAc 萃取，經由相分離器過濾且濃縮。向含粗產物之 DCM (1 mL) 中添加 $BF_3 \cdot Me_2S$ (1 M DCM 溶液, 0.2 mL, 0.2 mmol) 且在室溫下攪拌隔夜。用 0.5 mL DCM 洗滌形成之沈澱兩次，溶解於 MeOH 中且經製備型 HPLC 純化得到 E11 4-(4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-(羥甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯酚 (2.8 mg, 0.009 mmol, 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) 及 1.87 (s, 3H)。

步驟 (f)：在微波中在 $100^\circ C$ 下加熱 4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-甲氧苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醛 (9.1 mg, 0.029 mmol)、羥胺鹽酸鹽 (54.9 mg, 0.79 mmol) 及吡啶 (69 μ L, 0.85 mmol) 於無水 EtOH (1 mL) 中之混合物 3 分鐘。添加 1 mL 2 M HCl 及 5 mL DCM 且分離各相。經由相分離器過濾有機相且濃縮得到粗產物，將該粗產物溶解

於 DCM (0.5 mL) 中。添加 $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1 M DCM 溶液, 0.5 mL, 0.5 mmol) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。添加甲醇以中止反應且經製備型 HPLC 純化混合物得到 E12 4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醛肟 (3.0 mg, 0.01 mmol, 32%)。藉由 $^1\text{H-NMR}$ 鑑別標題化合物, 其顯示肟產物為單一異構體, 但不能確認所獲得之產物為(E)肟異構體抑或(Z)肟異構體。ES/MS m/z : 313.22 (M+H), 311.21 (M-H); $^1\text{H NMR}$ (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) 及 1.86 (s, 3H)。

步驟(g): 在微波中在 100°C 下加熱 4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-甲氧苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醛 (45.0 mg, 0.14 mmol)、羥胺鹽酸鹽 (100 mg, 1.45 mmol) 及吡啶 (129 μL , 1.59 mmol) 於乙醇 (1 mL) 中之混合物 3 分鐘。添加 1 mL 2 M HCl 且 5 mL DCM。形成沈澱, 發現其為所需之產物。用 DCM (5 \times 3 mL) 萃取剩餘溶液。經由相分離器過濾 DCM 層且連同沈澱一起濃縮得到粗產物。向此物中添加亞硫醯氯 (3 mL) 且在室溫下攪拌混合物 2 小時且濃縮。添加無水 DCM (1 mL) 及 $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1 M DCM 溶液, 0.5 mL, 0.5 mmol) 且在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物且添加甲醇中止反應。經矽膠純化粗產物得到 4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲脞 (30.5 mg, 0.01 mmol, 68%) 及 3-(3-氯-4-羥苯基)-4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲脞 (6.0 mg, 0.018

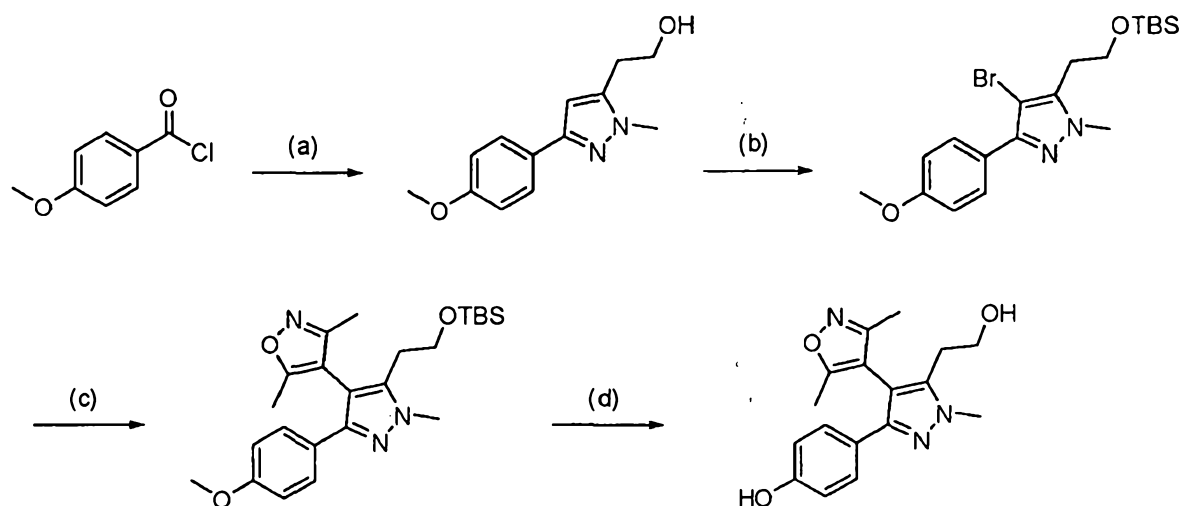
mmol, 13%)。

步驟(h)：向 4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲腈於 DMSO (1.5 mL) 中之溶液中添加中性羥胺溶液 (2 M 水溶液, 1.27 mL, 2.55 mmol) 且在 130°C 下攪拌 10 分鐘。添加 EtOAc 及水且分離各相。經製備型 HPLC 純化粗產物得到 E13 4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-*N'*-羥基-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲脒 (11.3 mg, 0.035 mmol, 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) 及 1.88 (s, 3H) 及 E14 4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲醯胺 (12.7 mg, 0.041 mmol, 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) 及 1.92 (s, 3H)。

對於實施例 18 而言，藉由 ¹H-NMR 鑑別標題化合物，其顯示脞產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為(E)脞異構體抑或(Z)脞異構體。

實施例 15

4-(4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-(2-羥乙基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯酚 (E15)



(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) 3,5-二甲基異噁唑-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)

流程 8

步驟 (a)：將 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (14.0 mg, 0.02 mmol) 及 CuI (7.6 mg, 0.04 mmol) 添加至無水 THF (2 mL) 中且除氣。將 4-甲氧基苯甲醯氯 (171 mg, 1.0 mmol)、丁-3-炔-1-醇 (77.1 mg, 1.1 mmol) 及三乙胺 (292 μL , 1.1 mmol) 添加至混合物中且在室溫下攪拌 1 小時。將甲胛 (50.7 mg, 1.1 mmol) 以及 MeOH (0.5 mL) 及乙酸 (0.5 mL) 添加至反應混合物中，且在微波中在 150°C 下照射混合物 10 分鐘。濃縮溶液且經矽膠純化得到 2-(3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙醇 (173 mg, 0.74 mmol, 74%)。

步驟 (b)：在 0°C 下攪拌 2-(3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙醇 (153 mg, 0.66 mmol) 及 N-溴丁二醯亞胺 (123 mg, 0.69 mmol) 於無水 MeCN (4 mL) 中之溶液 40 分鐘，濃縮且未經進一步純化即可使用。

將粗產物溶解於 DCM (6 mL) 中且添加 TEA (183 μ L, 1.31 mmol)。在室溫下攪拌混合物 5 分鐘，接著在 0°C 下添加 TBSOTf (159 μ L, 0.69 mmol) 且在 0°C 下攪拌反應物 1 小時，濃縮且經矽膠純化得到 4-溴-5-(2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基)-3-(4-甲氧苯基)-1-甲基-1-*H*-吡唑 (281 mg, 0.66 mmol, 100%)。

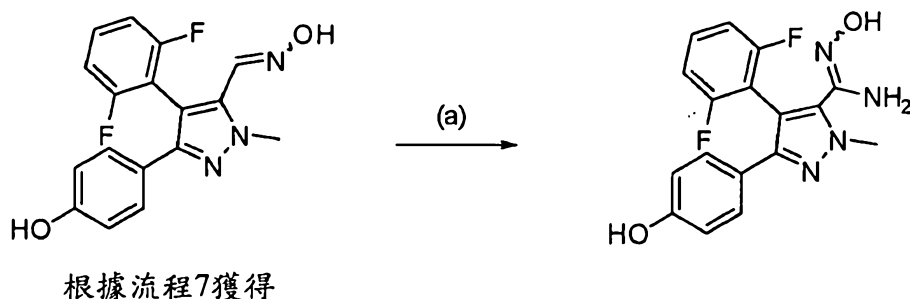
步驟(c)：用氫氣沖洗 4-溴-5-(2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基)-3-(4-甲氧苯基)-1-甲基-1-*H*-吡唑 (140 mg, 0.33 mmol)、3,5-二甲基異噁唑-4-基硼酸 (92.8 mg, 0.66 mmol)、K₂CO₃ (328 mg, 2.37 mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (19.0 mg, 0.02 mmol) 於 DME (1 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物，且在微波中在 140°C 下照射 20 分鐘。未實現全部轉化。過濾混合物以移除鈰黑。在微波中持續照射直至實現全部轉化。總共使用 3,5-二甲基異噁唑-4-基硼酸 (233 mg, 1.66 mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (57.0 mg, 0.06 mmol) 且進行三次照射。添加水且用 EtOAc 萃取粗混合物。經矽膠純化得到 4-(5-(2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基)3-(4-甲氧苯基)-1-甲基-1-*H*-吡唑-4-基)-3,5-二甲基異噁唑 (34.4 mg, 0.078 mmol, 24%)。

步驟(d)：向 4-(5-(2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基)3-(4-甲氧苯基)-1-甲基-1-*H*-吡唑-4-基)-3,5-二甲基異噁唑 (41.5 mg, 0.094 mmol) 於 DCM (3 mL) 中之溶液中添加 BF₃·Me₂S (1 M DCM 溶液, 0.5 mL, 0.5 mmol) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。去除 DCM 層且再用 0.2 mL DCM 洗

滌沈澱。經矽膠純化粗產物得到 4-(4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-(2-羥乙基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯酚 (28.6 mg, 0.091 mmol, 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, $J=6.8\text{Hz}$), 2.70 (t, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.16 (s, 3H) 及 1.87 (s, 3H)。

實施例 16

4-(2,6-二氟苯基)-N'-羥基-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒 (E16)



(a) 1) Ac_2O , 2) NH_2OH (DMSO/水)

流程 9

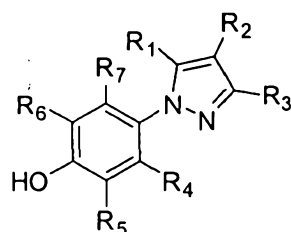
步驟 (a): 在微波中照射含 4-(2,6-二氟苯基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒 (30.0 mg, 0.09 mmol) 之乙酸酐 (1 mL) 20 分鐘。添加 1.5 ml 水且在室溫下攪拌混合物 3 小時, 用 DCM 萃取, 經由相分離器過濾且濃縮。將粗產物溶解於 DMSO (1 mL) 中且添加中性羥胺溶液 (50 wt% 之水溶液, 0.12 mL, 1.96 mmol)。在微波中在 130°C 下攪

拌混合物 10 分鐘。添加 EtOAc 及水且分離各相。經製備型 HPLC 純化混合物得到 (Z)-4-(2,6-二氟苯基)-N'-羥基-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲脒 (5.2 mg, 0.016 mmol, 18%)。藉由 $^1\text{H-NMR}$ 鑑別標題化合物，其顯示脘產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為 (E) 脘異構體抑或 (Z) 脘異構體。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) 及 3.99 (s, 3H)。

實施例 17-42

根據以上通用方法 I、通用方法 II 及通用方法 III 製備以下化合物。彼通用方法之個別步驟之全部實驗細節描述於以上實施例 1、2、3、4、5 及 6 中。

對於實施例 18、19、20、23、24、25、27 及 30 至 42 而言，藉由 $^1\text{H-NMR}$ 鑑別各標題化合物，其顯示脘產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為 (E) 脘異構體抑或 (Z) 脘異構體。對於實施例 21、22、26、28 及 29 而言，藉由 $^1\text{H-NMR}$ 鑑別各標題化合物，其顯示產物為約 1:1 之 (E) 脘異構體與 (Z) 脘異構體之混合物。



E 17	5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈		
$R_1 = 3,5\text{-二甲基-異噁唑-4-基}$	$R_2 = \text{CN}$	$R_3 = \text{甲基}$	
$R_4 = \text{H}$	$R_5 = \text{H}$	$R_6 = \text{H}$	$R_7 = \text{H}$
ES/MS m/z: 295.15 (陽離子 M + H), 293.17 (陰離子 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。			

E 18	5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-羥苯基)-3-異丙基-1H-吡唑-4-甲醛肼		
$R_1 = 3,5\text{-二甲基-異噁唑-4-基}$	$R_2 = \text{羥亞胺基甲基}$	$R_3 = \text{異丙基}$	
$R_4 = \text{H}$	$R_5 = \text{H}$	$R_6 = \text{H}$	$R_7 = \text{H}$
ES/MS m/z: 341.15 (陽離子 M + H), 339.22 (陰離子 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。			

E 19	5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-1-(4-羥苯基)-1H-吡唑-4-甲醛肼		
$R_1 = 3,5\text{-二甲基-異噁唑-4-基}$	$R_2 = \text{羥亞胺基甲基}$	$R_3 = \text{乙基}$	
$R_4 = \text{H}$	$R_5 = \text{H}$	$R_6 = \text{H}$	$R_7 = \text{H}$
ES/MS m/z: 298.13 (陽離子 M + H), 296.18 (陰離子 M - H); $^1\text{H NMR}$ (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。			

E 20	5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-N'-羥基-1-(4-羥苯基)-1H-吡唑-4-甲脒		
$R_1 = 3,5\text{-二甲基-異噁唑-4-基}$	$R^2 = \text{N-羥甲脒基}$	$R_3 = \text{乙基}$	
$R_4 = \text{H}$	$R_5 = \text{H}$	$R_6 = \text{H}$	$R_7 = \text{H}$
ES/MS m/z: 342.2 (陽離子 M + H), 340.23 (陰離子 M - H); $^1\text{H NMR}$ (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。			

E 21	1-(3,5-二氟-4-羥苯基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-N'-羥基-1H-吡唑-4-甲脒		
$R_1 = 3,5\text{-二甲基-異噁唑-4-基}$	$R^2 = \text{N-羥甲脒基}$	$R_3 = \text{乙基}$	
$R_4 = \text{H}$	$R_5 = \text{F}$	$R_6 = \text{F}$	$R_7 = \text{H}$
ES/MS m/z: 378.17 (陽離子 M + H), 376.21 (陰離子 M - H); $^1\text{H NMR}$ (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。			

E 22	5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-1-(3-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1H-吡唑-4-甲脒		
$R_1 = 3,5$ -二甲基-異噁唑-4-基	$R^2 = N$ -羥甲脒基	$R_3 =$ 乙基	
$R_4 = H$	$R_5 = F$	$R_6 = H$	$R_7 = H$
ES/MS m/z: 360.18 (陽離子 M + H), 358.24 (陰離子 M - H); 1H NMR (丙酮-d6, 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。			

E 23	1-(2,3-二氟-4-羥苯基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-N'-羥基-1H-吡唑-4-甲脒		
$R_1 = 3,5$ -二甲基-異噁唑-4-基	$R^2 = N$ -羥甲脒基	$R_3 =$ 乙基	
$R_4 = F$	$R_5 = F$	$R_6 = H$	$R_7 = H$
ES/MS m/z: 378.19 (陽離子 M + H), 376.2 (陰離子 M - H); 1H NMR (丙酮-d6, 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。			

E 24	5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1H-吡唑-4-甲脒		
$R_1 = 3,5$ -二甲基-異噁唑-4-基	$R^2 = N$ -羥甲脒基	$R_3 =$ 乙基	
$R_4 = F$	$R_5 = H$	$R_6 = H$	$R_7 = H$
ES/MS m/z: 360.24 (陽離子 M + H), 358.27 (陰離子 M - H); 1H NMR (丙酮-d6, 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			

E25	(E)或(Z)-1-(2,3-二氟-4-羥苯基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-1H-吡唑-4-甲脒肟		
$R_1 = 3,5$ -二甲基-異噁唑-4-基	$R^2 =$ 羥亞胺基甲基	$R_3 =$ 乙基	
$R_4 = F$	$R_5 = F$	$R_6 = H$	$R_7 = H$
ES/MS m/z: 363.21 (陽離子 M + H), 361.23 (陰離子 M - H); 1H NMR (丙酮-d6, 500MHz): 7.25 s 1H; 7.15 m 1H; 6.93 m 1H; (在 H ₂ O 下缺少多重峰 2H); 2.14 s 3H; 1.93 s 3H; 1.26 t (7.6Hz) 3H。			

E26	(E)或(Z)-1-(2,3-二氟-4-羥苯基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-1H-吡唑-4-甲脒肟		
$R_1 = 3,5$ -二甲基-異噁唑-4-基	$R^2 =$ 羥亞胺基甲基	$R_3 =$ 乙基	
$R_4 = F$	$R_5 = F$	$R_6 = H$	$R_7 = H$
ES/MS m/z: 363.2 (陽離子 M + H), 361.25 (陰離子 M - H); 1H NMR (丙酮-d6, 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。			

E27	5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-1-(2-氟-4-羥苯基)-1H-吡唑-4-甲醛肟		
R ₁ = 3,5-二甲基-異噁唑-4-基		R ² = 羥亞胺基甲基	R ₃ = 乙基
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 345.16 (陽離子 M + H), 343.24 (陰離子 M - H); ¹ H 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。			

E 28	1-(3,5-二氟-4-羥苯基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-1H-吡唑-4-甲醛肟		
R ₁ = 3,5-二甲基-異噁唑-4-基		R ² = 羥亞胺基甲基	R ₃ = 乙基
R ₄ = H	R ₅ = F	R ₆ = F	R ₇ = H
ES/MS m/z: 363.19 (陽離子 M + H), 361.22 (陰離子 M - H); ¹ H 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。			

E 29	1-(2,5-二氟-4-羥苯基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-N'-羥基-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基-異噁唑-4-基		R ² = N-羥甲脒基	R ₃ = 乙基
R ₄ = H	R ₅ = F	R ₆ = H	R ₇ = F
ES/MS m/z: 378.17 (陽離子 M + H), 376.21 (陰離子 M - H); ¹ H 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。			

E 30	1-(2,5-二氟-4-羥苯基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-1H-吡唑-4-甲醛肟		
R ₁ = 3,5-二甲基-異噁唑-4-基		R ² = 羥亞胺基甲基	R ₃ = 乙基
R ₄ = H	R ₅ = F	R ₆ = H	R ₇ = F
ES/MS m/z: 363.13 (陽離子 M + H), 361.21 (陰離子 M - H); ¹ H 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。			

E 31	5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基-異噁唑-4-基		R ² = N-羥甲脒基	R ₃ = 甲基
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 346.19 (陽離子 M + H), 344.25 (陰離子 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) 及 1.98 (s, 3H)。			

E 32	5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-丙基-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基-異噁唑-4-基		R ² = N-羥甲脒基	R ₃ = 丙基
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 374.2 (陽離子 M + H), 372.22 (陰離子 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)及 0.97 (t, 3H, J=0.73Hz)。			

E 33	5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基-異噁唑-4-基		R ² = 羥亞胺基甲基	R ₃ = 甲基
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 331.24 (陽離子 M + H), 329.21 (陰離子 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)及 1.96 (s, 3H)。			

E 34	1-(2,3-二氟-4-羥苯基)-3-乙基-5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ = 1-甲基-1H-吡咯-2-基		R ² = 羥亞胺基甲基	R ₃ = 乙基
R ₄ = F	R ₅ = F	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 347.23 (陽離子 M + H), 345.21 (陰離子 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)及 1.27 (t, 3H, J=7.6Hz)。			

E 35	2-(2-氟-4-羥苯基)-2',4',5'-三甲基-2H,2'H-3,3'-聯吡唑-4-甲脒		
R ₁ = 1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基		R ² = 羥亞胺基甲基	R ₃ = 甲基
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 330.24 (陽離子 M + H), 328.28 (陰離子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.76 (s, 1H), 7.27 (t, 1H, J=8.9Hz), 7.21 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.64 (dd, 1H, J=12.0, 2.5Hz), 3.56 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)及 1.73 (s, 3H)。			

E 36	2-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-2',4',5'-三甲基-2H,2'H-3,3'-聯吡唑-4-甲脒		
R ₁ = 1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基		R ² = N-羥甲脒基	R ₃ = 甲基
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H

ES/MS m/z: 345.22 (陽離子 M + H), 343.28 (陰離子 M - H); ¹H NMR (丙酮-d₆, 500MHz): 7.22 (t, 1H, J=8.8Hz), 7.14 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.62 (dd, 1H, J=12.0, 2.6Hz), 3.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)及 1.70 (s, 3H)。

E 37	5-(2,6-二甲苯基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ = 2,6-二甲苯基		R ² = N-羥甲脒基	R ₃ = 甲基
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 355.18 (陽離子 M + H), 353.21 (陰離子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.14 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.08 (t, 1H, J=8.6Hz), 7.01 (m, 2H), 6.58 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)及 2.07 (s, 6H)。			

E 38	5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-3-乙基-N'-羥基-1-(4-羥苯基)-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ = 2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基		R ² = N-羥甲脒基	R ₃ = 乙基
R ₄ = H	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 340.19 (陽離子 M + H), 338.22 (陰離子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 6.92 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 5.87 (s, 2H), 2.88 (q, 2H, J=7.4Hz), 1.91 (s, 6H)及 1.28 (t, 3H, J=7.4Hz)。			

E 39	5-(2,6-二甲苯基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ = 2,6-二甲苯基		R ² = 羥亞胺基甲基	R ₃ = 甲基
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 340.16 (陽離子 M + H), 338.2 (陰離子 M - H); ¹ H 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)及 2.03 (s, 6H)。			

E 40	5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-(3-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ = 2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基		R ² = N-羥甲脒基	R ₃ = 甲基
R ₄ = H	R ₅ = F	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 344.13 (陽離子 M + H), 342.2 (陰離子 M - H); ¹ H 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)及 1.92 (s, 6H)。			

E 41	1-(2,3-二氟-4-羥苯基)-5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ = 2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基		R ² = N-羥甲脒基	R ₃ = 甲基

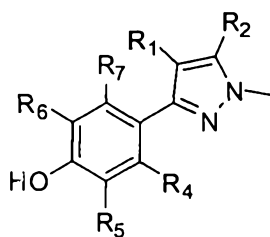
R ₄ =F	R ₅ =F	R ₆ =H	R ₇ =H
ES/MS m/z: 362.11 (陽離子 M + H), 360.16 (陰離子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 6.90 (m, 2H), 5.78 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)及 1.96 (s, 6H)。			

E 42	1-(3,5-二氟-4-羥苯基)-5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒		
R ₁ = 2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基	R ² = N-羥甲脒基	R ₃ = 甲基	
R ₄ = H	R ₅ = F	R ₆ = F	R ₇ = H
ES/MS m/z: 362.16 (陽離子 M + H), 360.22 (陰離子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 6.57 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 2.43 (s, 3H)及 1.93 (s, 6H)。			

實施例 43-50

根據以上通用方法 V 及通用方法 VI 製備以下化合物。彼通用方法之個別步驟之全部實驗細節描述於以上實施例 11、12、13 及 14 中。

對於實施例 44、45、47、48 及 50 而言，藉由 ¹H-NMR 鑑別各標題化合物，其顯示脞產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為 (E) 脞異構體抑或 (Z) 脞異構體。



E 43	3-(3-氯-4-羥苯基)-4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基異噁唑-4-基	R ² = N-羥甲脒基		
R ₄ = H	R ₅ = Cl	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 347, 349.1 (陽離子 M + H), 345.1, 346.9 (陰離子 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)及 1.95 (s, 3H)。			

E 44	4-(2,6-二氯苯基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟			
R ₁ = 2,6-二氯苯基		R ² = 羥亞胺基甲基		
R ₄ = H	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H	
ES/MS m/z: 330.07 (陽離子 M + H), 328.07 (陰離子 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)及 4.11 (s, 3H)。				

E 45	4-(2,6-二氯苯基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟			
R ₁ = 2,6-二氯苯基		R ² = 羥亞胺基甲基		
R ₄ = H	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H	
ES/MS m/z: 362.6, 364.4 (陽離子 M + H), 362.5, 360.1 (陰離子 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)及 4.12 (s, 3H)。				

E 46	4-(2,6-二氯苯基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺			
R ₁ = 2,6-二氯苯基		R ² = 甲醯胺		
R ₄ = H	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H	
ES/MS m/z: 362.02, 364.00 (陽離子 M + H), 360.05, 362.11 (陰離子 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)及 4.17 (s, 3H)。				

E 47	4-(2,6-二氯苯基)-N'-羥基-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒			
R ₁ = 2,6-二氯苯基		R ² = N-羥甲脒基		
R ₄ = H	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H	
ES/MS m/z: 377.01, 379.04 (陽離子 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)及 4.01 (s, 3H)。				

E 48	4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟			
R ₁ = 3,5-二甲基異噁唑-4-基		R ² = 羥亞胺基甲基		
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H	
ES/MS m/z: 331.06 (陽離子 M + H), 329.17 (陰離子 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)及 1.87 (s, 3H)。				

4.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)及 1.87 (s, 3H)。

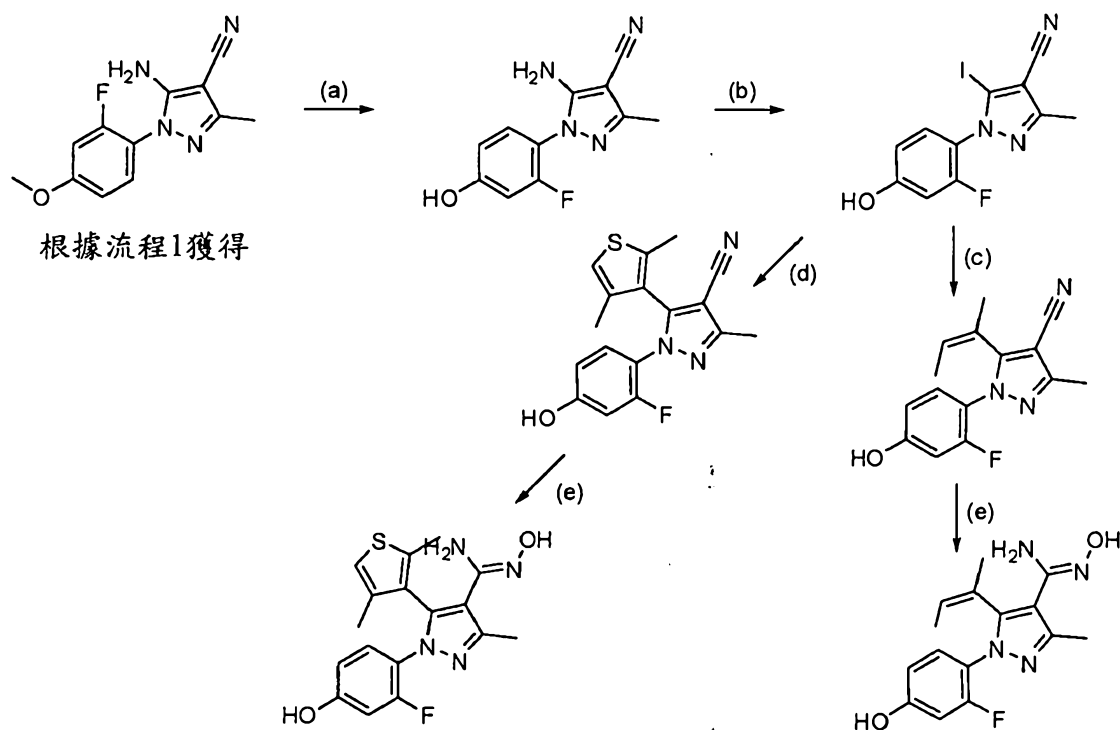
E 49	4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺		
R ₁ = 3,5-二甲基異噁唑-4-基		R ² = 甲醯胺	
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 331.07 (陽離子 M + H), 329.13 (陰離子 M - H); ¹ H NMR (丙酮-d ₆ , 500MHz): 7.21 (t, 1H, J=8.6Hz), 6.70 (dd, 1H, J=8.6, 2.4Hz), 6.55 (dd, 1H, J= 11.8, 2.4Hz), 4.13 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)及 1.93 (s, 3H)。			

E 50	4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基異噁唑-4-基		R ² = N-羥甲脒基	
R ₄ = F	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 346.09 (陽離子 M + H), 344.17 (陰離子 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)及 1.91 (s, 3H)。			

實施例 51 及 52

5-((Z)-丁-2-烯-2-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (E51)

5-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (E52)



(a) BBr_3 (CH_2Cl_2); (b) 亞硝酸異戊酯, 二碘甲烷 (MeCN); (c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, (*E*)-丁-2-烯-2-基硼酸, K_2CO_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)錫烷($\text{DME}/$ 二噁烷); (e) NH_2OH ($\text{MeOH}/\text{水}$)

流程 10

步驟 (a)：將 5-胺基-1-(2-氟-4-甲氧基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (256 mg, 1.0 mmol) 溶解於 CH_2Cl_2 (25 mL) 中且添加 BBr_3 (1 M DCM 溶液, 4.91 mL, 4.91 mmol) 且在室溫下攪拌隔夜。使用水中止反應，用 CH_2Cl_2 萃取且使用相分離器脫水。濃縮得到 5-胺基-1-(2-氟-4-羥基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (232.1 mg, 100%)，其以原樣用於下一步驟。

步驟 (b)：向經攪拌之 5-胺基-1-(2-氟-4-羥基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈 (114 mg, 0.49 mmol) 於 MeCN (2.5 mL) 中之溶液中添加二碘甲烷 (0.293 mL, 3.63 mmol)，隨後添加亞硝酸異戊酯 (0.029 mL, 0.216 mmol)。使用加熱槍

加熱反應容器以起始反應。在添加其餘亞硝酸異戊酯(0.261 mL, 1.94 mmol)之後,在 50°C 下攪拌反應物 1 小時。用 DCM 稀釋反應物且聚集於二氧化矽中且使用矽膠(庚烷-EtOAc 1:0 至 0:1)純化得到 1-(2-氟-4-羥苯基)-5-碘-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈(90.0 mg, 53%)。

步驟(c):用 N₂ 沖洗 1-(2-氟-4-羥苯基)-5-碘-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈(40 mg, 0.12 mmol)、(E)-丁-2-烯-2-基硼酸(23.3 mg, 0.23 mmol)、K₂CO₃(96.7 mg, 0.70 mmol)及 Pd(PPh₃)₄(13.47 mg, 0.01 mmol)於 DME(1 mL)及水(1 mL)中之混合物且在微波中在 150°C 下照射 10 分鐘。添加水及 DCM 且分離各相。濃縮有機層且經 HPLC 純化粗產物得到(Z)-5-(丁-2-烯-2-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈(23.0 mg, 73%)。

步驟(d):在氮氣下在微波小瓶中使 1-(2-氟-4-羥苯基)-5-碘-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈(40 mg, 0.12 mmol)、三丁基(2,4-二甲基噻吩-3-基)錫烷(140.3 mg, 0.35 mmol)及 PdCl₂(PPh₃)₂(24.55 mg, 0.03 mmol)與 0.5 mL 經除氣二噁烷及 0.5 mL 經除氣 DME 混合。在微波中在 145°C 下進行反應 30 分鐘。添加水且用 CH₂Cl₂ 萃取混合物,且濃縮有機層。經製備型 HPLC 純化粗產物得到 5-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲腈(13 mg, 34%)。

步驟(e):將羥胺(50 wt%水溶液, 0.5 mL, 8.11 mmol)添加至溶解於 MeOH(1.0 mL)中之(Z)-5-(丁-2-烯-2-

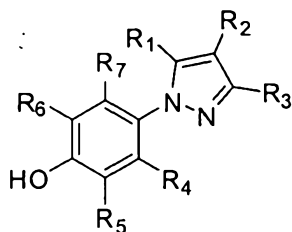
基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (22 mg, 0.08 mmol) 中或將羥胺 (50 wt%水溶液, 0.24 mL, 3.97 mmol) 添加至溶解於 MeOH (0.8 mL) 中之 5-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (13 mg, 0.04 mmol) 中。在微波中在 150°C 下加熱反應物 15 分鐘。使用製備型 HPLC 純化得到 5-((Z)-丁-2-烯-2-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (E51) (11.44 mg, 46%), ES/MS m/z: 305.08 (M+H), 303.13 (M-H); ¹H NMR (丙酮-d₆, 500MHz): 7.22 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.83 (s, 3H) 及 1.39 (d, 3H, J=6.7Hz) 或 5-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (E52) (4.31 mg, 30%), ES/MS m/z: 361.05 (M+H), 359.17 (M-H); ¹H NMR (丙酮-d₆, 500MHz): 7.14 (t, 1H, J=8.8Hz), 6.83 (q, 1H, J=1.0Hz), 6.66 (m, 1H), 6.61 (dd, 1H, J=11.9, 2.7Hz), 2.38 (s, 3H), 2.16 (s, 3H) 及 1.94 (d, 3H, J=1.0Hz)。

藉由 ¹H-NMR 鑑別標題化合物，其顯示肟產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為(E)肟異構體抑或(Z)肟異構體。

實施例 53-57

根據以上通用方法 I、通用方法 III 及通用方法 VIII 製備以下化合物。彼通用方法之個別步驟之全部實驗細節描述於以上實施例 1、2、3、6 及 51 中。

對於實施例 53-57 而言，藉由 $^1\text{H-NMR}$ 鑑別各標題化合物，其顯示脘產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為 (E) 脘異構體抑或 (Z) 脘異構體。



E 53	5-(3,5-二甲基吡啶-4-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡啶-4-甲脒		
$R_1 = 3,5\text{-二甲基吡啶-4-基}$	$R_2 = \text{N-羥甲脒基}$	$R_3 = \text{甲基}$	
$R_4 = \text{F}$	$R_5 = \text{H}$	$R_6 = \text{H}$	$R_7 = \text{H}$
ES/MS m/z: 356.1 (陽離子 M + H), 354.21 (陰離子 M - H); $^1\text{H NMR}$ (MeOD, 500MHz): 8.17 (s, 2H), 7.12 (t, 1H, J=8.8Hz), 6.56 (m, 1H), 6.49 (dd, 1H, J=12.2, 2.6Hz), 2.44 (s, 3H) 及 2.10 (s, 6H)。			

E 54	5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-N'-羥基-1-(4-羥基-2-甲苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲脒		
$R_1 = 3,5\text{-二甲基異噁唑-4-基}$	$R_2 = \text{N-羥甲脒基}$	$R_3 = \text{甲基}$	
$R_4 = \text{甲基}$	$R_5 = \text{H}$	$R_6 = \text{H}$	$R_7 = \text{H}$
ES/MS m/z: 342.1 (陽離子 M + H), 340.19 (陰離子 M - H); $^1\text{H NMR}$ (丙酮-d6, 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) 及 1.95 (s, 3H)。			

E 55	5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-N'-羥基-1-(4-羥基-2-甲苯基)-1H-吡啶-4-甲脒		
$R_1 = 3,5\text{-二甲基異噁唑-4-基}$	$R_2 = \text{N-羥甲脒基}$	$R_3 = \text{乙基}$	
$R_4 = \text{甲基}$	$R_5 = \text{H}$	$R_6 = \text{H}$	$R_7 = \text{H}$
ES/MS m/z: 356.09 (陽離子 M + H), 354.2 (陰離子 M - H); $^1\text{H NMR}$ (丙酮-d6, 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) 及 1.26 (t, 3H, J=7.5Hz)。			

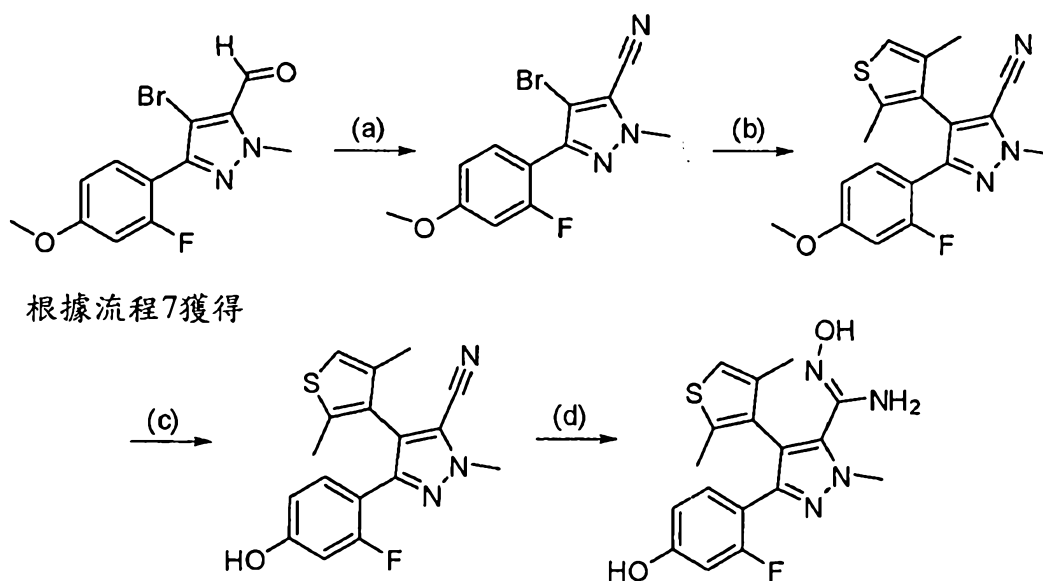
E 56	5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-N'-羥基-1-(4-羥基-2-甲苯基)-3-甲基-1H-吡啶-4-甲脒		
-------------	--	--	--

$R_1 = 2,5\text{-二甲基-1H-吡咯-1-基}$	$R_2 = N\text{-羥甲脒基}$	$R_3 = \text{甲基}$
$R_4 = \text{甲基}$	$R_5 = H$	$R_6 = H$
ES/MS m/z: 340.07 (陽離子 M + H), 338.24 (陰離子 M - H); 1H NMR (丙酮-d6, 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)及 1.96 (s, 6H)。		

E 57	N'-羥基-1-(4-羥基-2-甲基)-3-甲基-5-(2-甲基-5-丙基-1H-吡咯-1-基)-1H-吡唑-4-甲脒		
$R_1 = 2\text{-甲基-5-丙基-1H-吡咯-1-基}$	$R_2 = N\text{-羥甲脒基}$	$R_3 = \text{甲基}$	
$R_4 = \text{甲基}$	$R_5 = H$	$R_6 = H$	
ES/MS m/z: 368.12 (陽離子 M + H), 366.27 (陰離子 M - H); 1H NMR (丙酮-d6, 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)及 0.86 (t, 3H, J=7.4Hz)。			

實施例 58

4-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒 (E58)



(a) $NH_2OH \cdot HCl$, 吡啶 (EtOH); (b) $Pd_2(dba)_3$, 三丁基(2,4-二甲基噻吩-3-基)錫烷, 三鄰甲苯基膦 (DMF); (c) $BF_3 \cdot SMe_2$ (CH_2Cl_2); (d) NH_2OH (DMSO/ H_2O)

流程 11

步驟(a): 在微波中在 110°C 下加熱 4-溴-3-(2-氟-4-甲氧苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲醛 (64.9 mg, 0.21 mmol)、羥胺鹽酸鹽 (144 mg, 2.07 mmol) 及吡啶 (184 μ L, 2.28 mmol) 於乙醇 (2 mL) 中之混合物 3 分鐘。添加 DCM 且形成沈澱, 其為所需之產物。用 DCM 萃取剩餘溶液。經由相分離器過濾 DCM 層且連同沈澱一起濃縮得到粗產物。向此物質中添加乙酸酐 (1 mL) 且在微波中在 150°C 下加熱混合物 50 分鐘。添加 DCM 且用 HCl (2M)、NaHCO₃ (飽和) 洗滌混合物, 且接著經由相分離器過濾。濃縮溶劑得到 4-溴-3-(2-氟-4-甲氧苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲腈 (58.0 mg, 89%)。

步驟(c): 使 4-溴-3-(2-氟-4-甲氧苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲腈 (49 mg, 0.16 mmol)、三丁基(2,4-二甲基噻吩-3-基)錫烷 (82.24 mg, 0.20 mmol)、Pd₂(dba)₃ (14.44 mg, 0.02 mmol) 及三鄰甲苯基膦 (9.6 mg, 0.03 mmol) 與 1.5 mL DMF 混合且在氮氣下在小瓶中除氣該混合物。密封小瓶且在 85°C 下加熱反應物隔夜。添加水且用 CH₂Cl₂ 萃取混合物, 且濃縮有機層。經二氧化矽純化粗產物得到 4-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-3-(2-氟-4-甲氧苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲腈 (17 mg, 32%)。

步驟(c): 將 4-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-3-(2-氟-4-甲氧苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲腈 (17 mg, 0.05 mmol) 溶解於無水 DCM (2 mL) 中且添加 BF₃·Me₂S (1 M DCM 溶液, 0.3 mL, 0.3 mmol) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮混合物

且添加甲醇中止反應。經矽膠純化粗產物得到-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲腈 (7.0 mg, 43%)。

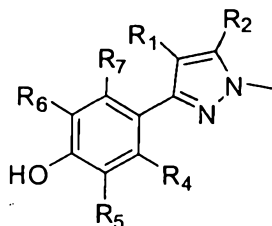
步驟(d)：向 4-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲腈 (7 mg, 0.02 mmol) 於 DMSO (0.6 mL) 中之溶液中添加中性羥胺溶液 (16 M 水溶液, 0.33 mL, 5.35 mmol)。在微波中在 150°C 下加熱反應物 15 分鐘。添加 EtOAc 及水且分離各相。經製備型 HPLC 純化粗產物得到 4-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲腈 (3.62 mg, 47%)。藉由 ¹H-NMR 鑑別標題化合物，其顯示肟產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為 (E) 肟異構體抑或 (Z) 肟異構體。ES/MS m/z: 361.06 (M+H), 359.14 (M-H); ¹H NMR (丙酮-d₆, 500MHz): 7.05 (t, 1H, J=8.6Hz), 6.77 (q, 1H, J=0.9Hz), 6.59 (dd, 1H, J=8.6, 2.5Hz), 6.51 (dd, 1H, J=11.7, 2.5Hz), 4.01 (s, 3H), 2.07 (s, 3H) 及 1.88 (d, 3H, J=0.9Hz)。

實施例 59-68

根據以上通用方法 VI 及通用方法 IX 製備以下化合物。彼通用方法之個別步驟之全部實驗細節描述於以上實施例 12、13、14、16 及 58 中。

對於實施例 59、61、62、63、64、66、67 及 68 而言，藉由 ¹H-NMR 鑑別各標題化合物，其顯示肟產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為 (E) 肟異構體抑或 (Z) 肟異

構體。



E 59	4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(3-氟-4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟		
R ₁ = 3,5-二甲基異噁唑-4-基		R ² = 羥亞胺基甲基	
R ₄ = H	R ₅ = F	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 331.05 (陽離子 M + H), 329.14 (陰離子 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)及 1.89 (s, 3H)。			

E 60	4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(3-氟-4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺		
R ₁ = 3,5-二甲基異噁唑-4-基		R ² = 甲醯胺	
R ₄ = H	R ₅ = F	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 331.05 (陽離子 M + H), 329.16 (陰離子 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)及 1.94 (s, 3H)。			

E 61	4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(3-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基異噁唑-4-基		R ² = N-羥甲脒基	
R ₄ = H	R ₅ = F	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 346.02 (陽離子 M + H), 344.19 (陰離子 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)及 1.90 (s, 3H)。			

E 62	(Z)-4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-羥基-2-甲苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟		
R ₁ = 3,5-二甲基異噁唑-4-基		R ² = 羥亞胺基甲基	
R ₄ = 甲基	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H

ES/MS m/z: 327.08 (陽離子 M + H), 325.14 (陰離子 M - H); ¹H NMR (丙酮-d₆, 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)及 1.76 (s, 3H)。

E 63	(E)-4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-羥基-2-甲苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟		
R ₁ = 3,5-二甲基異噁唑-4-基		R ² = 羥亞胺基甲基	
R ₄ = 甲基	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 327.06 (陽離子 M + H), 325.1 (陰離子 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)及 1.81 (s, 3H)。			

E 64	4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-N'-羥基-3-(4-羥基-2-甲苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基異噁唑-4-基		R ² = N-羥甲脒基	
R ₄ = 甲基	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 342.1 (陽離子 M + H), 340.21 (陰離子 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)及 1.81 (s, 3H)。			

E 65	4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-N'-羥基-3-(4-羥基-2-甲苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基異噁唑-4-基		R ² = 甲醯胺	
R ₄ = 甲基	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 327.06 (陽離子 M + H), 325.19 (陰離子 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 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)及 1.89 (s, 3H)。			

E 66	4-(2,4-二甲基噻吩-3-基)-N'-羥基-3-(4-羥基-2-甲苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
R ₁ = 2,4-二甲基噻吩-3-基		R ² = N-羥甲脒基	
R ₄ = 甲基	R ₅ = H	R ₆ = H	R ₇ = H
ES/MS m/z: 357.07 (陽離子 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)及 1.85 (s, 3H)。			

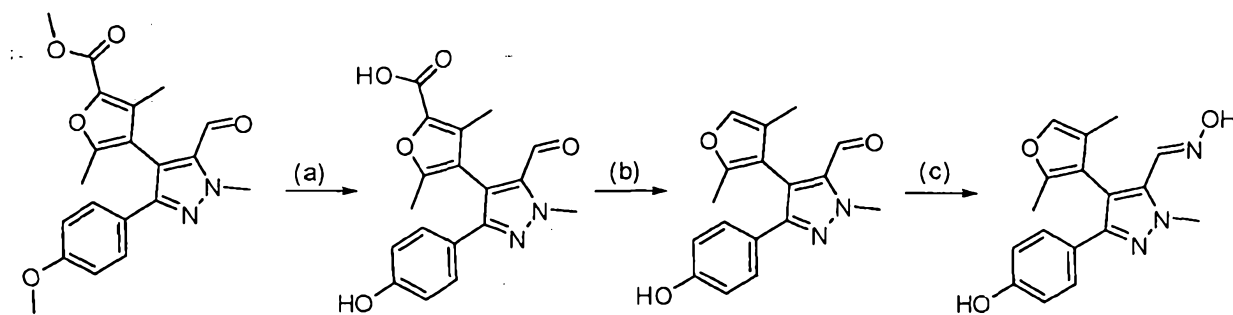
E 67	4-(3,5-二甲基異噻唑-4-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
R ₁ = 3,5-二甲基異噻唑-4-基		R ² = N-羥甲脒基	

R ₄ =F	R ₅ =H	R ₆ =H	R ₇ =H
ES/MS m/z: 362.11 (陽離子 M + H), 360.19 (陰離子 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, 11.9, 2.5Hz), 4.01 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)及 2.08 (s, 3H)。			

E 68	4-(2,6-二甲苯基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
R ₁ = 2,6-二甲苯基		R ² = N-羥甲脒基	
R ₄ =F	R ₅ =H	R ₆ =H	R ₇ =H
ES/MS m/z: 355.11 (陽離子 M + H), 353.22 (陰離子 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)及 2.02 (s, 6H)。			

實施例 69

4-(2,4-二甲基呋喃-3-基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒肟 (E69)



根據流程7獲得

(a) BBr₃(CH₂Cl₂); (b) Cu₂O, 吡啶(NMP/喹啉); (c) NH₂OH·HCl, 吡啶(EtOH)

流程 12

步驟(a)：將 4-(5-甲氧基-3-(4-甲氧基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,5-二甲基呋喃-2-甲酸甲酯 (55 mg, 0.15 mmol) 溶解於 CH₂Cl₂ (7.5 mL) 中且添加 BBr₃ (1 M DCM 溶液, 0.75 mL, 0.75 mmol) 且在室溫下攪拌隔夜。使用水中止反

應且用 CH_2Cl_2 萃取。濃縮且經由短二氧化矽栓塞過濾得到 4-(5-甲醯基-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,5-二甲基咪喃-2-甲酸 (45 mg, 75%)，其以原樣用於下一步驟。

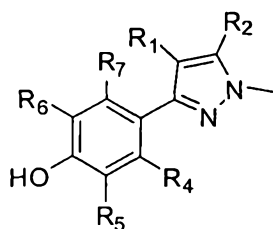
步驟(b)：用 N_2 沖洗 4-(5-甲醯基-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,5-二甲基咪喃-2-甲酸 (45 mg, 0.13 mmol)、啡啉 (phenantroline) (9.53 mg, 0.05 mmol) 及 Cu_2O (3.78 mg, 0.026 mmol) 於喹啉 (0.73 ml) 及 NMP (2.19 mL) 中之混合物且在微波中在 190°C 下照射 15 分鐘。添加 HCl (1 M) 及 CH_2Cl_2 且分離各相。經製備型 HPLC 純化粗產物得到 4-(2,4-二甲基咪喃-3-基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲醛 (20.0 mg, 51%)。

步驟(f)：在微波中在 120°C 下加熱 4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-甲氧苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲醛 (20 mg, 0.07 mmol)、羥胺鹽酸鹽 (93.8 mg, 1.35 mmol) 及吡啶 (164 μL , 2.02 mmol) 於無水 EtOH (1.6 mL) 中之混合物 15 分鐘。添加水及 DCM 且分離各相。經製備型 HPLC 純化粗產物得到 4-(2,4-二甲基咪喃-3-基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲醛肟 (6.2 mg, 30%)。藉由 $^1\text{H-NMR}$ 鑑別標題化合物，其顯示肟產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為(E)肟異構體抑或(Z)肟異構體。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)及 1.63 (q, 3H, $J=1.0\text{Hz}$)。

實施例 70 及 71

根據以上通用方法 VII 製備以下化合物。彼通用方法之個別步驟之全部實驗細節描述於以上實施例 12、13、14 及 16 中。

對於實施例 70 及 71，藉由 $^1\text{H-NMR}$ 鑑別各標題化合物，其顯示肟產物為單一異構體，但不能確認所獲得之產物為(E)肟異構體抑或(Z)肟異構體。



E 70	4-(3,5-二甲基異噻唑-4-基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟		
$R_1 = 3,5$ -二甲基異噻唑-4-基	$R^2 =$ 羥亞胺基甲基		
$R_4 = \text{H}$	$R_5 = \text{H}$	$R_6 = \text{H}$	$R_7 = \text{H}$
ES/MS m/z: 329.1 (陽離子 M + H), 327.36 (陰離子 M - H); $^1\text{H NMR}$ (丙酮-d6, 500MHz): 7.80 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)及 2.04 (s, 3H)。			

E 71	4-(3,5-二甲基異噻唑-4-基)-N'-羥基-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒		
$R_1 = 3,5$ -二甲基異噻唑-4-基	$R^2 = \text{N-羥甲脒基}$		
$R_4 = \text{H}$	$R_5 = \text{H}$	$R_6 = \text{H}$	$R_7 = \text{H}$
ES/MS m/z: 344.13 (陽離子 M + H); $^1\text{H NMR}$ (丙酮-d6, 500MHz): 7.17 (m, 2H), 6.72 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)及 2.07 (s, 3H)。			

結合檢定 1：雌激素受體結合檢定

將雌激素受體配體結合檢定設計為閃爍近接檢定 (SPA)，其利用氘化雌二醇 ($^3\text{H-E2}$) 及重組表現之生物素

標記之雌激素受體結合域。在 22°C 下在補充有 50 μ M 生物素之 2xLB 培養基中，於大腸桿菌 (*E. coli*) (BL21, (DE3), pBirA) 中產生人類 ER α (ER α -LBD, pET-N-AT #1, aa 301-595) 及 ER β (ER β -LBD, pET-N-AT #1, aa 255-530) 蛋白質之結合域。在 IPTG 誘發 (0.55 mM) 3 小時之後，藉由以 7300xg 離心 15 分鐘來收集細胞且以 -20°C 冷凍儲存細胞小球。使用懸浮於 50 mL 萃取緩衝液 (50 mM Tris (pH 8.0)、100 mM KCl、4 mM EDTA、4 mM DDT 及 0.1 mM PMSF) 中之 5 g 細胞進行 ER α 及 ER β 萃取。使細胞懸浮液流經微流化床 M-110L (Microfluidics) 兩次且以 15,000xg 離心 60 分鐘。等分上清液且儲存於 -70°C。

對 ER α -LBD 或 ER β -LBD 萃取物分別用 1:676 及 1:517 之檢定緩衝液 (18 mM K₂HPO₄、2 mM KH₂PO₄、20 mM NaMoO₄、1 mM EDTA、1 mM TCEP) 稀釋。經稀釋之受體濃度應為 900 fmol/L。在室溫下用濃度為 0.43 mg/mL 的經抗生蛋白鏈菌素塗佈之聚乙烯基甲苯 SPA 珠粒 (RPNQ0007, GE Healthcare) 預培育萃取物 1 小時。

評估 157 μ M 至 37.5 pM 之濃度範圍內的測試化合物。應在 100% DMSO 中配製 5 倍於檢定中測試所需之最終濃度的測試化合物儲備溶液。384 孔板之測試孔中 DMSO 之量將為 20%。向檢定板中添加 18 μ l 測試化合物等分試樣，隨後添加 35 μ l 經預培育之受體/SPA 珠粒混合物，且最終添加 35 μ l 3 nM ³H-E2。用塑膠密封器覆蓋檢定板，以 1000 rpm 離心 1 分鐘且在室溫下，於震盪器上平衡隔夜。

第二天早晨，以 2000 rpm 離心檢定板 5 分鐘且用孔板閃爍計數器（例如 PerkinElmer Microbeta 1450 Trilux）量測。

能夠自受體置換 3[H]-E2 之化合物的 IC_{50} 值（抑制 50% 之 3[H]-E2 結合所需之濃度）係用非線性四參數邏輯斯諦模型（logistic model）來測定； $b = ((b_{max}-b_{min})/(1+(I/IC_{50})^S))+b_{min}$ ，I 為結合抑制劑之添加濃度， IC_{50} 為半最大結合下抑制劑之濃度且 S 為斜率因子。Microbeta 儀器產生平均 cpm（每分鐘計數）值/分鐘，且對偵測器之間的個別變化作校正，從而產生校正之 cpm 值。

轉活化檢定 1：在用 pERE-ALP 及人類雌激素受體 α 穩定轉染之人類胚腎 293 細胞中的轉活化檢定

表現載體 pMThER α 含有缺失前導序列之野生型人類雌激素受體 α 之插入序列。pERE-ALP 報導體構築體含有分泌型胎盤鹼性磷酸酶（ALP）及卵黃蛋白原（vitellogenin）雌激素反應元件（ERE）之基因。以兩步轉染人類胚腎 293 細胞。首先，產生用 pERE-ALP 報導體基因構築體及 pSV2-Neo（用於選擇）轉染之穩定純系混合物。其次，用 pMThER α 及 pKSV-Hyg 抗性載體（用於選擇）轉染穩定純系混合物。根據供應商之建議，使用 Lipofectamine（Invitrogen）進行所有轉染。使用具有 pERE-ALP 與 pMThER α 之所選純系進行轉活化檢定。

將細胞以每孔 12500 個細胞之密度接種於 384 孔板中的含 10% 經葡聚糖塗佈且經木炭（DCC）處理之胎牛血清

(FBS)、2 mM L-麩胺醯胺及 50 μ g/ml 慶大黴素之漢姆氏 F12 庫恩氏改良物 (Ham's F12 Coon's modification) (無酚紅) 中。在培育 (37°C, 5% CO₂) 24 小時之後, 去除接種培養基且用 20 μ l 含 1.5% DCC-FCS、2mM L-麩胺醯胺且補充有 100 U/ml 青黴素及 100 μ g/ml 鏈黴素之漢姆氏 F12 庫恩氏改良物 (無酚紅) 替代。將所選化合物以 3.3 pM 至 33 μ M 範圍內之 12 種濃度添加至各孔中。將化合物溶解於 100%二甲亞砜 (DMSO) 中且檢定中 DMSO 之最終濃度為 0.1%。在培育 (37°C, 5% CO₂) 72 小時之後, 藉由化學發光檢定來檢定培養基之 ALP 活性; 使 10 μ l 細胞培養基之等分試樣與 100 μ l 檢定緩衝液 (0.1 M 二乙醇胺、1 mM MgCl₂) 及 0.5 mM 3-(4-甲氧基螺 1,2-二氧雜環丁烷-3,2'-(5'-氯)-三環 [3.3.1.1^{3,7}] 癸-4-基) 苯基磷酸二鈉 (CSPD) (Tropix, Applied Biosystems) 混合並且在 37°C 下培育 20 分鐘且在室溫下培育 15 分鐘, 然後用 Wallac Microbeta Trilux 1450-028 (PerkinElmer) 量測化學發光信號 (每孔 1 秒)。半最大有效濃度 (EC₅₀) 係根據以 Xlfit 軟體 2.0 版 (IDBS) 或其後版本用四參數邏輯斯諦模型擬合成濃度-反應資料之曲線來計算。

轉活化檢定 2: 在用 pERE2-ALP 及人類雌激素受體 β 穩定轉染之人類胚腎 293 細胞中的轉活化檢定

文獻中對表現報導體載體 pERE2-ALP 及人類雌激素受體 β (hER β 530) 之穩定 HEK293 細胞株 (CRL-1573;

美國菌種保藏中心 (American Type Culture Collection)) 的產生已作描述 (Mol Pharmacol 1998, 54,105-112 ; Endocrinology 2002, 143, 1558-1561) 。

將細胞以每孔 12500 個細胞之密度接種於 384 孔板中的含 10% 經葡聚糖塗佈且經木炭 (DCC) 處理之胎牛血清 (FBS) 、 2 mM L-麩胺醯胺及 50 μ g/ml 慶大黴素之漢姆氏 F12 庫恩氏改良物 (無酚紅) 中。在培育 (37°C, 5% CO₂) 24 小時之後, 去除接種培養基且用含 1.5% DCC-FCS、2 mM L-麩胺醯胺且補充有 100 U/ml 青黴素及 100 μ g/ml 鏈黴素之 20 μ l 漢姆氏 F12 庫恩氏改良物 (無酚紅) 替代。將所選化合物以 3.3 pM 至 33 μ M 範圍內之 12 種濃度添加至各孔中。將化合物溶解於 100% 二甲亞砜 (DMSO) 中且檢定中 DMSO 之最終濃度為 0.1%。在培育 (37°C, 5% CO₂) 72 小時之後, 藉由化學發光檢定來檢定培養基之 ALP 活性; 使 10 μ l 條件培養基 (conditioned medium) 之等分試樣與 100 μ l 檢定緩衝液 (0.1 M 二乙醇胺、1 mM MgCl₂) 及 0.5 mM 3-(4-甲氧基螺 1,2-二氧雜環丁烷 -3,2'-(5'-氯)-三環 [3.3.1.1^{3,7}]癸 -4-基) 苯基磷酸二鈉 (CSPD) (Tropix, Applied Biosystems) 混合並且在 37°C 下培育 20 分鐘且在室溫下培育 15 分鐘, 然後用 Wallac Microbeta Trilux 1450-028 (PerkinElmer) 量測化學發光信號 (每孔 1 秒)。LCPS 中表現之 ALP 活性與由細胞表現之 ALP 的水平成正比。測試化合物之半最大有效濃度 (EC₅₀) 係根據以 XLfit 軟體 2.0 版 (IDBS) 或其後版本用四參數邏輯斯諦模型擬合成濃度-

反應資料之曲線來計算。

在結合檢定 1 以及轉活化檢定 1 及轉活化檢定 2 中測試實施例化合物。

實施例 1 至 71 之化合物展現以下一或多個特徵：

- (i) 在結合檢定 1 中與雌激素受體 α 亞型之結合親和力在 IC_{50} 1 至 10,000 nM 範圍內；
- (ii) 在結合檢定 1 中與雌激素受體 β 亞型之結合親和力在 IC_{50} 1 至 10,000 nM 範圍內；
- (iii) 在轉活化檢定 1 中對雌激素受體 α 亞型之效能在 EC_{50} 1 至 10,000 nM 範圍內；
- (iv) 在轉活化檢定 2 中對雌激素受體 β 亞型之效能在 EC_{50} 1 至 10,000 nM 範圍內。

本發明之較佳實施例化合物為在較低濃度下展現與雌激素受體 β 亞型之結合親和力在上文所示之 IC_{50} 範圍內的彼等化合物。舉例而言，在結合檢定 1 中，實施例 12、18、19、27、44、45、48 及 63 之化合物展現與雌激素受體 β 亞型之結合親和力在 IC_{50} 1 至 100 nM 範圍內。

本發明之較佳實施例化合物為在結合檢定 1 中對雌激素受體 β 亞型之選擇性超過雌激素受體 α 亞型的彼等化合物。舉例而言，在結合檢定中，實施例 3、4、6、8、12、18、19、26、27、33、38、39、44、45、56、58、59、63、66 及 68 之化合物展現對雌激素受體 β 亞型之選擇性為 10 或更大。

本發明之較佳實施例化合物為在較低濃度下展現對雌

激素受體 β 亞型之效能在上文所示之 EC_{50} 範圍內的彼等化合物。舉例而言，在轉活化檢定 2 中，實施例 3 至 6、8、9、12、13、18、19、20、24 至 27、30 至 35、37 至 41、44、45、47、48、50、51、52、54 至 57、62 至 64、66 至 68、70 及 71 之化合物展現對雌激素受體 β 亞型之效能 EC_{50} 0.1 至 100 nM 範圍內。

本發明之較佳實施例化合物為在轉活化檢定 1 及轉活化檢定 2 中對雌激素受體 β 亞型之選擇性超過雌激素受體 α 亞型的彼等化合物。舉例而言，在轉活化檢定中，實施例 3、5、8、13、19 至 22、24、31、32、36、48、50、51、54、64、67、70 及 71 之化合物展現對雌激素受體 β 亞型之選擇性為 50 或更高。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99133976

C07D 413/04 (2006.01)

※申請日：99.10.6

※IPC 分類：

C07D 405/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/422 (2006.01)

新穎雌激素受體配體

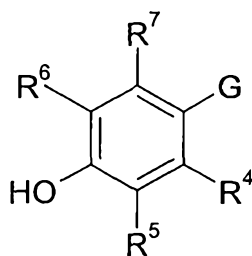
A61P 19/10 (2006.01)

NOVEL ESTROGEN RECEPTOR LIGANDS

A61P 35/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明提供一種式(I)化合物，

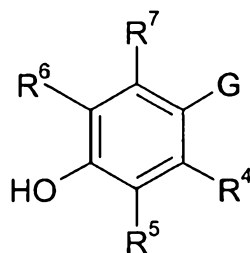


(I)

其中 G 為如本說明書中所定義之吡唑環且 R⁴、R⁵、R⁶ 及 R⁷ 如本說明書中所定義；或其醫藥學上可接受之酯、醯胺、溶劑合物或鹽，包括該酯或醯胺之鹽、及該酯、醯胺或鹽之溶劑合物。本發明亦提供該等化合物之用途，其用於治療或預防和與雌激素受體活性相關之疾病或疾患有關的病狀。

三、英文發明摘要：

The invention provides a compound of formula (I)

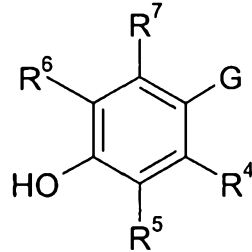


(I)

wherein G is a pyrazole ring as defined in the specification and R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are as defined in the specification; or a pharmaceutically acceptable ester, amide, solvate or salt thereof, including a salt of such an ester or amide, and a solvate of such an ester, amide or salt. The invention also provides the use of such compounds in the treatment or prophylaxis of a condition associated with a disease or disorder associated with estrogen receptor activity.

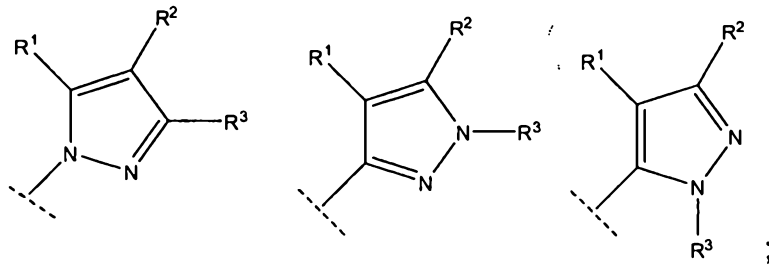
七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之酯、醯胺、溶劑合物或鹽，包括該酯或醯胺之鹽、及該酯、醯胺或鹽之溶劑合物，



(I)

其中 G 表示以下基團之一：



R¹ 係選自由以下者所組成之群組：鹵素、氰基、硝基、OR^A、N(R^B)₂、-C(O)C₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、鹵 C₁₋₆ 烷基、二鹵 C₁₋₆ 烷基、三鹵 C₁₋₆ 烷基、鹵 C₂₋₆ 烯基、二鹵 C₂₋₆ 烯基、三鹵 C₂₋₆ 烯基、氰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₃₋₈ 環烷基 C₁₋₆ 烷基、苯基、苄基、及 5-10 員雜環基，其中該苄基或雜環基未經取代或該苯基、苄基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下者所組成之群組：OR^A、N(R^B)₂、鹵素、氰基、硝基、-C(O)C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、鹵 C₁₋₆ 烷基、二鹵 C₁₋₆ 烷基及三鹵 C₁₋₆ 烷基；

R^2 係選自由以下者所組成之群組：氰基、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} 烷基- NH_2 及 C_{1-6} 烷基- OH ；

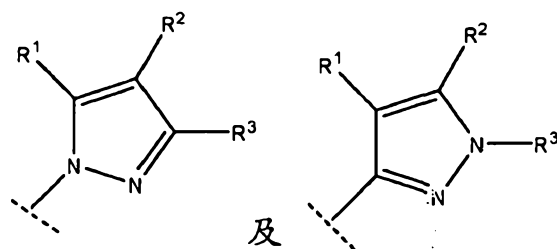
R^3 係選自由以下者所組成之群組：氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基；鹵 C_{1-6} 烷基、二鹵 C_{1-6} 烷基、三鹵 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基及 5-10 員雜環基，其中該苄基或雜環基未經取代或該苯基、苄基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下者所組成之群組： OR^A 、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵 C_{1-6} 烷基、二鹵 C_{1-6} 烷基及三鹵 C_{1-6} 烷基；

且其中僅 R^1 及 R^3 之一可同時為經取代或未經取代之苯基； R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立地選自由以下者所組成之群組：氫、 OR^A 、鹵素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、鹵 C_{1-6} 烷基、二鹵 C_{1-6} 烷基及三鹵 C_{1-6} 烷基；

R^A 各獨立地選自由以下者所組成之群組：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基及 5-10 員雜環基，各視情況經 1 至 3 個鹵素原子取代；及

R^B 各獨立地選自由以下者所組成之群組：氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基及 5-10 員雜環基，各視情況經 1 至 3 個鹵素原子取代。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 G 為選自由以下者之基團：



3.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R^1 表示 $N(R^B)_2$ 、苯基或 5-10 員雜環基，其中該雜環基未經取代或該苯基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由鹵素、及 C_{1-6} 烷基所組成之群組；且 R^B 表示 C_{1-6} 烷基。

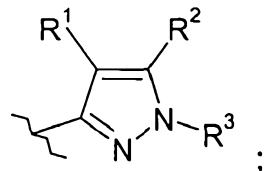
4.如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R^1 係選自 C_{2-6} 烯基、 $N(R^B)_2$ 、苯基及 5-10 員雜環基，其中該苯基或雜環基未經取代或該苯基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下者所組成之群組：鹵素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基（尤其是 C_{1-3} 烷基）、及三鹵 C_{1-6} 烷基（尤其是三鹵 C_{1-3} 烷基）；且 R^B 各表示 C_{1-6} 烷基，尤其是 C_{1-3} 烷基。

5.如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R^3 表示氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、或 5-10 員雜環基，其中該雜環基未經取代或該苯基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下者所組成之群組：鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基及三鹵 C_{1-6} 烷基。

6.如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中 R^3 係選自由以下者所組成之群組：氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基及 C_{3-8} 環烷基。

7.如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立地選自由以下者所組成之群組：氫、鹵素及甲基。

8.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 G 表示



R^1 表示經 2 個 C_{1-3} 烷基取代之 5 員雜環； R^2 表示 $-C(NH_2)=N-OH$ ； R^3 表示 C_{1-3} 烷基； R^4 表示氟基；且 R^5 、 R^6 及 R^7 表示氫。

9.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 係選自 C_{2-6} 烯基、 $N(R^B)_2$ 、苯基及 5-10 員雜環基，其中該苯基或雜環基未經取代或該苯基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下者所組成之群組：鹵素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基及三鹵 C_{1-6} 烷基；且 R^B 各表示 C_{1-6} 烷基； R^2 係選自由以下者所組成之群組：氰基、 $-CH=N-OH$ 、 $-C(NH_2)=N-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基- NH_2 及 C_{1-6} 烷基- $-OH$ ； R^3 係選自由以下者所組成之群組：氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、及 C_{3-8} 環烷基；及 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立地表示氫、鹵素、氰基、硝基或 C_{1-6} 烷基。

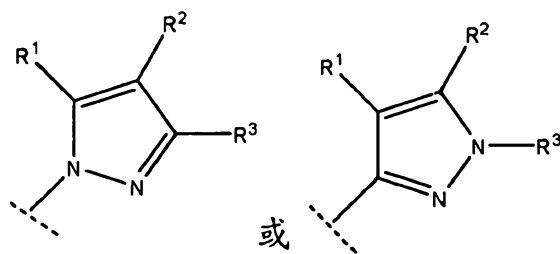
10.如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立地選自由以下者所組成之群組：氫、鹵素及甲基。

11.如申請專利範圍第 9 或 10 項之化合物，其中 R^4 表

示氫、鹵素或甲基，且 R^5 、 R^6 及 R^7 表示氫。

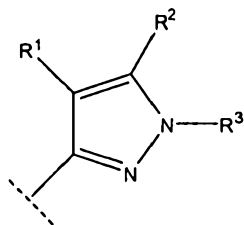
12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 R^4 表示氟基。

13. 如申請專利範圍第 9 至 12 項中任一項之化合物，其中 G 表示



。

14. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 G 表示



。

15. 如申請專利範圍第 9 至 14 項中任一項之化合物，其中 R^2 係選自由以下者所組成之群組： $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

16. 如申請專利範圍第 9 至 15 項中任一項之化合物，其中 R^3 為 C_{1-3} 烷基。

17. 如申請專利範圍第 9 至 16 項中任一項之化合物，其中 R^1 係選自苯基及 5 或 6 員雜環基，其中該苯基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下者所組成之群組：鹵素及 C_{1-3} 烷基。

18. 如申請專利範圍第 17 項之化合物，其中 R^1 表示 5

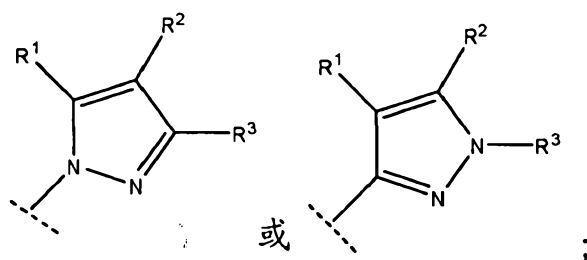
或 6 員雜環基，該雜環基經兩個 C_{1-3} 烷基取代。

19. 如申請專利範圍第 18 項之化合物，其中 R^1 表示 5 員雜環基，該雜環基經兩個甲基取代。

20. 如申請專利範圍第 19 項之化合物，其中該 5 員雜環基係選自異噁唑基、異噻唑基、吡咯基、咪喃基、吡唑基及噻吩基。

21. 如申請專利範圍第 20 項之化合物，其中該 5 員雜環基為二甲基異噁唑基。

22. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 G 表示



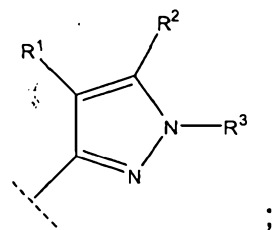
R^1 係選自 C_{2-6} 烯基、 $N(R^B)_2$ 、苯基及 5-6 員雜環基，其中該苯基或雜環基經 1 至 3 個取代基取代，各取代基獨立地選自由以下者所組成之群組：鹵素、氰基及 C_{1-3} 烷基；且 R^B 各表示 C_{1-3} 烷基；

R^2 係選自由以下者所組成之群組：氰基、 $-CH=N-OH$ 、 $-C(NH_2)=N-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 及 C_{1-6} 烷基 $-OH$ ；

R^3 係選自由以下者所組成之群組：氫及 C_{1-6} 烷基；及

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 各獨立地表示氫、鹵素或甲基。

23. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 G 表示



R^1 表示 5 員雜環基，其中該雜環基經兩個甲基取代；

R^2 係選自由以下者所組成之群組： $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ；

R^3 為氫或 C_{1-3} 烷基；

R^4 表示鹵素；及

R^5 、 R^6 及 R^7 各表示氫。

24. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為以下任一種化合物：

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)- N' -羥基-1-(4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒 (carboximidamide)；

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺；

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-羥苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)- N' -羥基-1-(4-羥苯基)-3-丙基-1H-吡唑-4-甲脒；

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

5-(二乙胺基)-3-乙基- N' -羥基-1-(4-羥苯基)-1H-吡唑-4-甲脒；

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

3-乙基-N'-羥基-1-(4-羥苯基)-5-(3-甲基咪喃-2-基)-1H-吡唑-4-甲脒；

4-(4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-(羥甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯酚；

4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛肟；

4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-N'-羥基-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒；

4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

4-(4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-5-(2-羥乙基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯酚；

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

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(4-羥苯基)-3-異丙基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-1-(4-羥苯基)-1H-吡唑-4-甲醛肟；

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-N'-羥基-1-(4-羥苯基)-1H-吡唑-4-甲脒；

1-(3,5-二氟-4-羥苯基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基
-N'-羥基-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-1-(3-氟-4-羥苯基)-N'-
羥基-1H-吡唑-4-甲脒；

1-(2,3-二氟-4-羥苯基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基
-N'-羥基-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-
羥基-1H-吡唑-4-甲脒；

1-(2,3-二氟-4-羥苯基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基
-1H-吡唑-4-甲脒 (異構體 A)；

1-(2,3-二氟-4-羥苯基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基
-1H-吡唑-4-甲脒 (異構體 B)；

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-1-(2-氟-4-羥苯基)-1H-
吡唑-4-甲脒；

1-(3,5-二氟-4-羥苯基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基
-1H-吡唑-4-甲脒；

1-(2,5-二氟-4-羥苯基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基
-N'-羥基-1H-吡唑-4-甲脒；

1-(2,5-二氟-4-羥苯基)-5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基
-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-
甲基-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-
丙基-1H-吡唑-4-甲脒；

5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛肟；

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

2-(2-氟-4-羥苯基)-2',4',5-三甲基-2H,2'H-3,3'-聯吡唑-4-甲醛肟；

2-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-2',4',5-三甲基-2H,2'H-3,3'-聯吡唑-4-甲脒；

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

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

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

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

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

3-(3-氟-4-羥苯基)-4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

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

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

- 4-(2,6-二氯苯基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；
- 4-(2,6-二氯苯基)-N'-羥基-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒；
- 4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脛；
- 4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；
- 4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒；
- 5-((Z)-丁-2-烯-2-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；
- 5-(2,4-二甲基噁吩-3-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；
- 5-(3,5-二甲基吡啶-4-基)-1-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；
- 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-N'-羥基-1-(4-羥基-2-甲苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；
- 5-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-乙基-N'-羥基-1-(4-羥基-2-甲苯基)-1H-吡唑-4-甲脒；
- 5-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-N'-羥基-1-(4-羥基-2-甲苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲脒；
- N'-羥基-1-(4-羥基-2-甲苯基)-3-甲基-5-(2-甲基-5-丙基-1H-吡咯-1-基)-1H-吡唑-4-甲脒；
- 4-(2,4-二甲基噁吩-3-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1-甲

基-1H-吡啶-5-甲脒；

4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(3-氟-4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲脒；

4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(3-氟-4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲脒胺；

4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(3-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1-甲基-1H-吡啶-5-甲脒；

(Z)-4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-羥基-2-甲苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲脒；

(E)-4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-羥基-2-甲苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲脒；

4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-N'-羥基-3-(4-羥基-2-甲苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲脒；

4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-羥基-2-甲苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲脒胺；

4-(2,4-二甲基噁吩-3-基)-N'-羥基-3-(4-羥基-2-甲苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲脒；

4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1-甲基-1H-吡啶-5-甲脒；

4-(2,6-二甲苯基)-3-(2-氟-4-羥苯基)-N'-羥基-1-甲基-1H-吡啶-5-甲脒；

4-(2,4-二甲基呋喃-3-基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲脒；

4-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡啶

-5-甲醛肟；

4-(3,5-二甲基異噻唑-4-基)-N'-羥基-3-(4-羥苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲脒；

或其醫藥學上可接受之酯、醯胺、溶劑合物或鹽，包括該酯或醯胺之鹽、及該酯、醯胺或鹽之溶劑合物。

25.一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第1至24項中任一項之化合物以及醫藥學上可接受之載劑、視情況以及另一治療劑。

26.如申請專利範圍第1至24項中任一項之化合物，其係用作醫藥品。

27.如申請專利範圍第1至24項中任一項之化合物，其係用於治療或預防和與雌激素受體活性相關之疾病或疾患有關之病狀。

28.一種如申請專利範圍第1至24項中任一項之化合物的用途，其係用於製造用以治療或預防和與雌激素受體活性相關之疾病或疾患有關之病狀的醫藥品。

29.一種治療或預防哺乳動物之與雌激素受體活性相關之疾病或疾患的方法，其包含向該哺乳動物投予治療有效量之如申請專利範圍第1至24項中任一項之化合物或如申請專利範圍第25項之組成物。

30.一種呈經標記形式之如申請專利範圍第1至24項中任一項之化合物的用途，其用作為用於診斷和與雌激素受體活性相關之疾病或疾患有關之病狀的診斷劑，或一種如申請專利範圍第1至16項中任一項之化合物或該化合物之

經標記形式的用途，其用作為用於鑑別雌激素受體之配體的方法中的參考化合物。

31.如申請專利範圍第 27 項之化合物、如申請專利範圍第 29 項之方法、或如申請專利範圍第 28 或第 30 項之用途，其中該和與雌激素受體活性相關之疾病或疾患有關之病狀係選自：骨質流失、骨折、骨質疏鬆症、軟骨退化症、子宮內膜異位、子宮類纖維瘤疾病、熱潮紅 (hot flush)、LDL 膽固醇水平升高、心血管疾病、認知功能損傷、與年齡相關之輕度認知損傷、大腦退化疾患、再狹窄、男性女乳症 (gynecomastia)、血管平滑肌細胞增生、肥胖症、失禁、焦慮、抑鬱症、圍絕經期抑鬱症 (perimenopausal depression)、分娩後抑鬱症、經前症候群、躁鬱症、癡呆症、強迫行為、注意力不足疾患、注意力不足過動疾患、睡眠疾患、應激性 (irritability)、衝動性 (impulsivity)、憤怒管理 (anger management)、聽覺障礙、多發性硬化症、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、亨廷頓氏病 (Huntington's disease)、肌萎縮性側索硬化症、脊髓傷害、中風、自體免疫疾病、炎症、IBD、IBS、性功能障礙、高血壓、視網膜變性、肺癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、前列腺癌、命名為膽管癌 (cholangiocarcinoma) 之膽管癌症形式、良性前列腺增生、下泌尿道症候群、膀胱過動症、間質性膀胱炎、膀胱疼痛症候群、陰道萎縮、創傷癒合、慢性疼痛、敗血症、發炎性及神經性疼痛、卵巢癌、黑素瘤及淋巴瘤。

八、圖式：

(無)

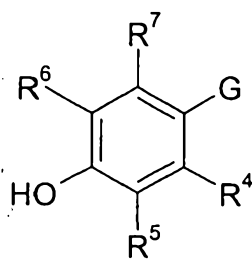
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)