



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113683567 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 23

(21) 申请号 202110782394.0

(22) 申请日 2021.07.12

(71) 申请人 杨锦飞

地址 226019 江苏省南通市崇川区啬园路9号1室

(72) 发明人 杨锦飞 姚伟伟

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限公司 32200

代理人 张俊俊

(51) Int. Cl.

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 209/42 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

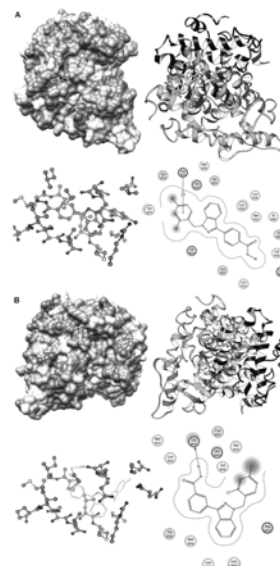
权利要求书12页 说明书32页 附图2页

(54) 发明名称

新型雌激素受体靶向性抑制剂合成方法及在乳腺癌治疗中的应用

(57) 摘要

本发明提供了一种新型雌激素受体靶向性抑制剂合成方法及在乳腺癌治疗中的应用,属于医药化工应用技术领域。其技术方案为:通过合成了一系列含有吡唑和吡啶骨架的雌激素受体靶向性抑制剂,并且分别测试了它们对乳腺癌细胞的抑制活性,发现了一系列比氯尼达明具有更高癌细胞抑制活性的化合物;其中,化合物(21)和(23)显示出最好的乳腺癌细胞抑制活性,IC₅₀值分别为45 μM和53 μM。本发明的有益效果为:本发明提供了一系列比氯尼达明,具有更高乳腺癌细胞抑制活性的小分子化合物,其中,化合物(21)和(23)显示出最强的生物活性,分子对接实验结果证明它们是通过靶向雌激素受体发挥其对乳腺癌细胞的抑制作用。



1. 一种新型雌激素受体靶向性抑制剂合成方法,其特征在于,
所述化合物(4)合成方法的合成路线如下:

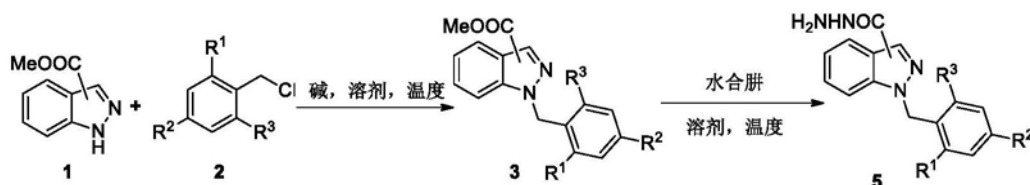


所述化合物(4)合成方法的具体内容包括以下步骤:

第一步,以吲唑甲酸酯(1)和间三取代苄氯(2)为原料,反应中的碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾或磷酸氢二钾中的一种,溶剂为丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃或1,4-环氧六环中的一种,反应在空气下进行,反应温度为60-80℃,反应时间为6-24小时;

第二步,化合物(3)发生的还原反应使用的碱为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种,溶剂为甲醇/水、乙醇/水、四氢呋喃/水或丙酮/水中的一种,温度为室温至60℃之间的任一温度,反应时间为12-36小时之间的任一时间;

所述化合物(5)合成方法的合成路线如下:

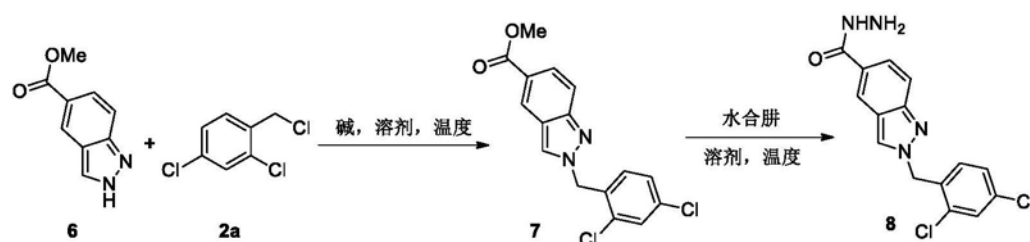


所述化合物(5)合成方法的具体内容包括以下步骤:

第一步,以吲唑甲酸酯(1)和间三取代苄氯(2)为原料,反应中的碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾或磷酸氢二钾中的一种,溶剂为丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃或1,4-环氧六环中的一种,反应在空气下进行,反应温度为60-80℃,反应时间为6-24小时;

第二步,使用的肼基化试剂为水合肼,溶剂为乙醇、甲醇或异丙醇中的一种,温度为60℃-120℃之间的任一温度,反应时间为2-6小时之间的任一时间;

所述化合物(8)合成方法的合成路线如下:



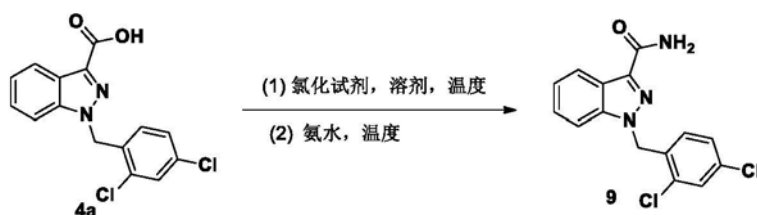
所述化合物(8)合成方法的具体内容包括以下步骤:

第一步,以2H-吲唑-5-羧酸甲酯(6)和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯(2a)为原料,反应中的碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾或磷酸氢二钾中的一种,溶剂为丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃或1,4-环氧六环中的一种,反应在空气下进行,反应温度为60-80℃,反应时间为6-24小时;

第二步,使用的肼基化试剂为水合肼,溶剂为乙醇、甲醇和异丙醇中的一种,温度为60

℃-120℃之间的任一温度,反应时间为2-6小时之间的任一时间;

所述化合物(9)合成方法的合成路线如下:

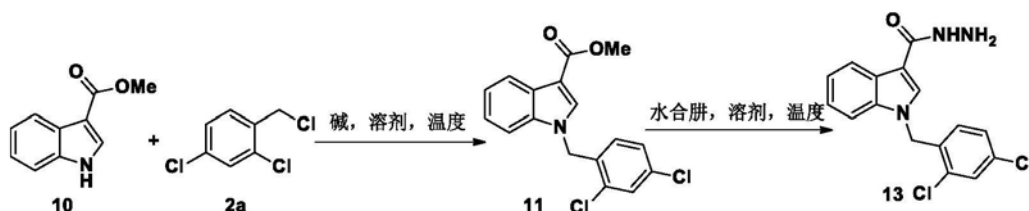


所述化合物(9)合成方法的具体内容包括以下步骤:

第一步,以1-(2,4-二氯苄基)-1H-吲唑-3-羧酸(4a)为原料,反应中的氯化试剂为二氯亚砷和草酰氯中的一种,溶剂为四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈和丙酮中的一种,反应在惰性气体中进行,反应温度为室温至50℃,反应时间为2小时;

第二步,使用的胺化试剂为氨水,温度为室温,反应时间为10-30分钟之间的任一时间;

所述化合物(13)合成方法的合成路线如下:

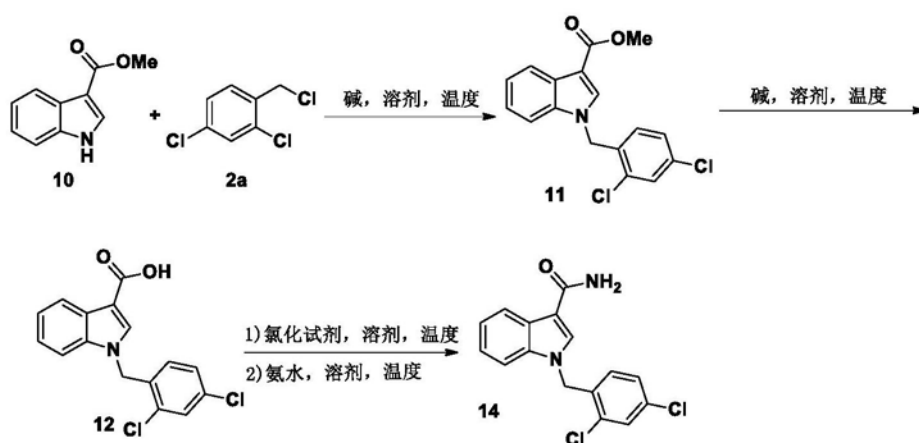


所述化合物(13)合成方法的具体内容包括以下步骤:

第一步,以1H-吲唑-3-羧酸甲酯(10)和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯(2a)为原料,反应中的碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾或磷酸氢二钾中的一种,溶剂为丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃或1,4-环氧六环中的一种,反应在空气下进行,反应温度为60-80℃,反应时间为6-24小时;

第二步反应中,使用的肼基化试剂为水合肼,溶剂为乙醇、甲醇和异丙醇中的一种,温度为60℃-120℃之间的任一温度,反应时间为2-6小时之间的任一时间;

所述化合物(14)合成方法的合成路线如下:



所述化合物(14)合成方法的具体内容包括以下步骤:

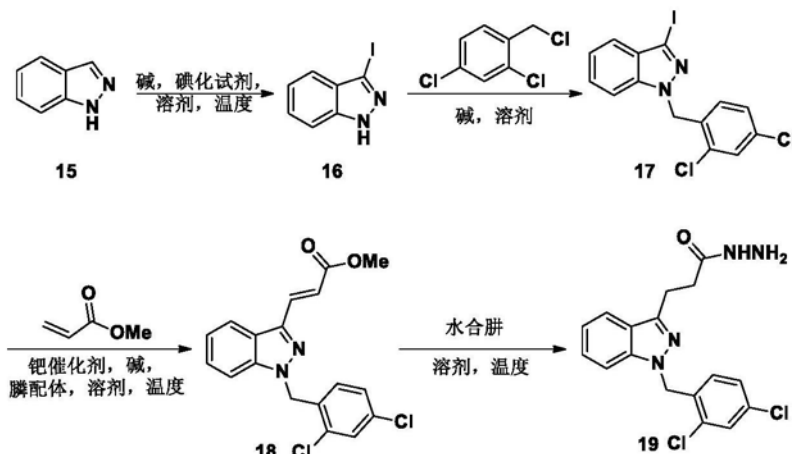
第一步,以1H-吲唑-3-羧酸甲酯(10)和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯(2a)为原料,反应中的碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾或磷酸氢二钾中的一种,溶剂为丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃或1,4-环氧六环中的一种,反应在空气下进行,反应温度为

60-80℃,反应时间为6-24小时;

第二步,化合物(11)发生的还原反应使用的碱为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种,溶剂为甲醇/水、乙醇/水、四氢呋喃/水、丙酮/水中的一种,温度为室温至60℃之间的任一温度,反应时间为12-36小时之间的任一时间;

第三步,化合物(12)发生的反应中,使用氯化试剂为二氯亚砷和草酰氯中的一种,溶剂为四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈或丙酮中的一种,反应在惰性气体中进行,反应温度为室温至50℃,反应时间为2小时;

第四步,使用的胺化试剂为氨水,温度为室温,反应时间为10-30分钟之间的任一时间;
所述化合物(19)合成方法的合成路线如下:



所述化合物(19)合成方法的具体内容包括以下步骤:

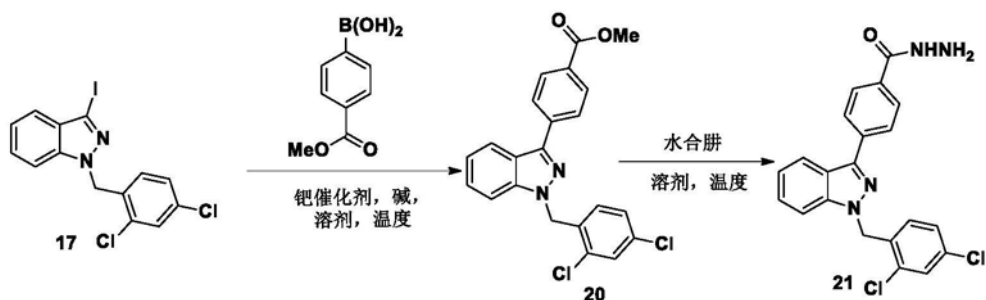
第一步,以吲唑(15)为原料,反应中的碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾或磷酸氢二钾中的一种,碘化试剂为碘,反应溶剂为N,N-二甲基甲酰胺,反应在空气中进行,反应温度为室温;

第二步,化合物(16)和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯(2a)发生的偶联反应使用的碱为碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸银中的一种,溶剂为丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃或1,4-环氧六环中的一种,温度为60-80℃之间的任一温度,反应时间为6-24小时之间的任一时间;

第三步,化合物(17)和烯丙基甲酸酯发生的偶联反应使用的催化剂为醋酸钯、氯化钯、溴化钯和三氟醋酸钯中的一种,碱为N,N-二异丙基乙胺和三乙胺中的一种,膦配体为三苯基膦、三环己基膦和1,2-双(二苯基膦)乙烷中的一种,反应溶剂为N,N-二甲基甲酰胺,反应中的温度为100℃-120℃中的任一温度,反应时间为12-24小时之间的任一时间;

第四步,使用的肼基化试剂为水合肼,溶剂为乙醇、甲醇和异丙醇中的一种,温度为60℃-120℃之间的任一温度,反应时间为2-6小时之间的任一时间;

所述化合物(21)合成方法的合成路线如下:

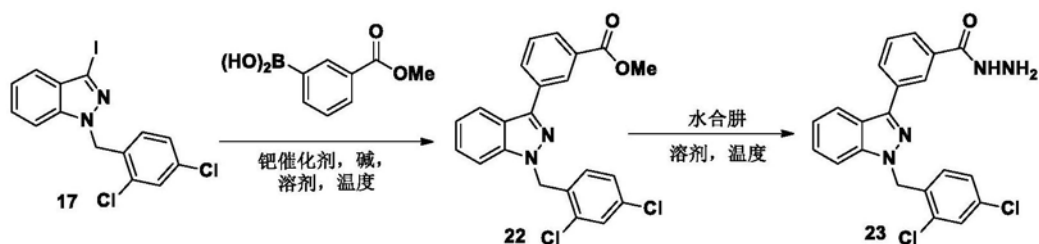


所述化合物(21)合成方法的具体内容包括以下步骤:

第一步,以化合物(17)和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸为原料,反应中的金属催化剂醋酸钯、氯化钯、溴化钯或三氟醋酸钯中的一种,碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾或磷酸氢二钾中的一种,反应溶剂为乙醇/甲苯/水的混合溶剂,反应在惰性气体中进行,反应温度为80℃-120℃中的任一温度,反应时间为12-36小时之间的任一时间;

第二步反应中,使用的肼基化试剂为水合肼,溶剂为乙醇、甲醇和异丙醇中的一种,温度为60℃-120℃之间的任一温度,反应时间为2-6小时之间的任一时间;

所述化合物(23)合成方法的合成路线如下:



所述化合物(23)合成方法的具体内容包括以下步骤:

第一步,以化合物(17)和(3-(甲氧基羰基)苯基)硼酸为原料,反应中的金属催化剂醋酸钯、氯化钯、溴化钯或三氟醋酸钯中的一种,碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾或磷酸氢二钾中的一种,反应溶剂为乙醇/甲苯/水的混合溶剂,反应在惰性气体中进行,反应温度为80℃-120℃中的任一温度,反应时间为12-36小时之间的任一时间;

第二步,使用的肼基化试剂为水合肼,溶剂为乙醇、甲醇和异丙醇中的一种,温度为60℃-120℃之间的任一温度,反应时间为2-6小时之间的任一时间。

2. 根据权利要求1所述的新型雌激素受体靶向性抑制剂合成方法,其特征在于,在所述化合物(4)合成方法中的第一步反应中,

所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾或磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:200-500mol %;

所述碱的用量与化合物(1)的用料比为:2:1-5:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的2-5倍;

所述化合物(1)中的甲酸甲酯的位置可以是在吡啶的3位,4位,5位,6位和7位中的任一位置;

所述化合物(3)中的甲酸甲酯的位置可以是在吡啶的3位,4位,5位,6位和7位中的任一位置;

所述化合物(4)中的甲酸的位置可以是在吡啶的3位,4位,5位,6位和7位中的任一位置;

所述化合物(2)中的 R^1 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基;

R^2 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基;

R^3 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基;

所述化合物(3)中的 R^1 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基;

R^2 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基;

R^3 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基;

所述化合物(4)中的 R^1 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基;

R^2 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基;

R^3 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基;

所述化合物(1)与化合物(2)的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环;

所述反应温度为60-80°C;

所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间;

在所述化合物(4)合成方法中的第二步反应中,

所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种,碱的用量范围为:100-200mol%;

所述碱的用量与化合物(3)的用料比为:1:1-2:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的1-2倍;

所述溶剂包括甲醇/水、乙醇/水、四氢呋喃/水、丙酮/水;

所述反应温度为室温至60°C之间的任一温度;

所述反应时间为12-36小时之间的任一时间。

3. 根据权利要求1所述的新型雌激素受体靶向性抑制剂合成方法,其特征在于,在所述化合物(5)合成方法中的第一步反应中,

所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:200-500mol%;

所述化合物(1)中的甲酸甲酯的位置可以是在吡啶的3位,4位,5位,6位和7位中的任一位置;

所述化合物(3)中的甲酸甲酯的位置可以是在吡啶的3位,4位,5位,6位和7位中的任一位置;

所述化合物(5)中的酰肼的位置可以是在吡啶的3位,4位,5位,6位和7位中的任一位置;

所述化合物(2)中的 R^1 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基; R^2 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基; R^3 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基;

所述化合物(3)中的 R^1 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基； R^2 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基； R^3 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基；

所述化合物(5)中的 R^1 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基； R^2 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基； R^3 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基；

所述碱的用量与化合物(1)的用料比为:2:1-5:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的2-5倍；

所述化合物(1)与化合物(2)的摩尔份数比范围为:1:2-1:1；

所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环；

所述反应温度为60-80℃；

所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间；

在所述化合物(5)合成方法中的第二步反应中，

所述碱为水合肼，水合肼的用量范围为:100-200mol%；

所述水合肼的用量与化合物(3)的用料比为:1:1-2:1；

所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇；

所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度；

所述反应时间为2-6小时之间的任一时间。

4. 根据权利要求1所述的新型雌激素受体靶向性抑制剂合成方法，其特征在于，在所述化合物(8)合成方法中的第一步反应中，

所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种，碱的用量范围为:200-500mol%；

所述碱的用量与化合物(1)的用料比为:2:1-5:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的2-5倍；

所述化合物(1)与化合物(2)的摩尔份数比范围为:1:2-1:1；

所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环；

所述反应温度为60-80℃；

所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间；

在所述化合物(8)合成方法中的第二步反应中，

所述碱为水合肼，水合肼的用量范围为:100-200mol%；

所述水合肼的用量与化合物(7)的用料比为:1:1-2:1；

所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇；

所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度；

所述反应时间为2-6小时之间的任一时间。

5. 根据权利要求1所述的新型雌激素受体靶向性抑制剂合成方法，其特征在于，在所述化合物(9)合成方法中的第一步反应中，

所述氯化试剂为二氯亚砷和草酰氯中的一种，氯化试剂的用量范围为:110-200mol%；

所述氯化试剂的用量与化合物(4a)的用料比为:1.1:1-2:1,所述氯化试剂的物质的量为化合物(1)物质的量的1.1-2倍;

所述溶剂包括四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈和丙酮;

所述惰性气体氛围中反应,惰性气体包括氮气、氦气、氩气;

所述反应温度为室温至50℃中任一温度;

所述反应时间为2小时至6小时内的任一时间;

在所述化合物(9)合成方法中的第二步反应中,

所述胺化试剂为氨水,氨水的用量范围为:100-200mol%;

所述水合肼的用量与化合物(4a)的用料比为:1:1-2:1;

所述反应温度为室温;

所述反应时间为10-30分钟之间的任一时间。

6.根据权利要求1所述的新型雌激素受体靶向性抑制剂合成方法,其特征在于,所述在所述化合物(13)合成方法中的第一步反应中,

所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾或磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:200-500mol%;

所述碱的用量与化合物(10)的用料比为:2:1-5:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的2-5倍;

所述化合物(110)与化合物(2a)的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环;

所述反应温度为60-80℃;

所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间;

在所述化合物(13)合成方法中的第二步反应中,

所述碱为水合肼,水合肼的用量范围为:100-200mol%;

所述水合肼的用量与化合物(11)的用料比为:1:1-2:1;

所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇;

所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度;

所述反应时间为2-6小时之间的任一时间。

7.根据权利要求1所述的新型雌激素受体靶向性抑制剂合成方法,其特征在于,在所述化合物(14)合成方法中的第一步反应中,

所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:200-500mol%;

所述碱的用量与化合物(10)的用料比为:2:1-5:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的2-5倍;

所述化合物(110)与化合物(2a)的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环;

所述反应温度为60-80℃;

所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间;

在所述化合物(14)合成方法中的第二步反应中,

所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种,碱的用量范围为:100-200mol%;

所述碱的用量与化合物(1)的用料比为:1:1-2:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的1-2倍;

所述溶剂包括甲醇/水、乙醇/水、四氢呋喃/水、丙酮/水;

所述反应温度为室温至60℃之间的任一温度;

温度为室温至60℃之间的任一温度;

所述反应时间为12-36小时之间的任一时间;

在所述化合物(14)合成方法中的第三步反应中,

所述氯化试剂为二氯亚砷和草酰氯中的一种,氯化试剂的用量范围为:110-200mol%;

所述氯化试剂的用量与化合物(4a)的用料比为:1.1:1-2:1,所述氯化试剂的物质的量为化合物(1)物质的量的1.1-2倍;

所述溶剂包括四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈和丙酮;

所述惰性气体氛围中反应,惰性气体包括氮气、氦气、氩气;

所述反应温度为室温至50℃中任一温度;

所述反应时间为2小时至6小时内的任一时间;

在所述化合物(14)合成方法中的第四步反应中,

所述胺化试剂为氨水,氨水的用量范围为:100-200mol%;

所述氨水的用量与化合物(12)的用料比为:1:1-2:1;

所述反应温度为室温;

所述反应时间为10-30分钟之间的任一时间。

8. 根据权利要求1所述的新型雌激素受体靶向性抑制剂合成方法,其特征在于,在所述化合物(19)合成方法中的第一步反应中,

所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种,碱的用量范围为:100-200mol%;

所述碱的用量与化合物(15)的用料比为:1:1-2:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的1-2倍;

所述化合物(15)与碘I₂的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

所述溶剂为N,N-二甲基甲酰胺;

所述反应温度为室温;

所述反应时间为2小时至4小时内的任一时间;

在所述化合物(19)合成方法中的第二步反应中,

所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:200-500mol%;

所述碱的用量与化合物(10)的用料比为:2:1-5:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的2-5倍;

所述化合物(110)与化合物(2a)的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环;

所述反应温度为室温;

所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间;

在所述化合物(19)合成方法中的第三步反应中,

所述金属钡催化剂为醋酸钡、氯化钡、溴化钡和三氟醋酸钡中的一种,催化剂用量范围

为:10-20mol %;

所述膦配体为三苯基膦、三环己基膦和1,2-双(二苯基膦)乙烷中的一种,膦配体的用量范围为:25-50mol %;

所述碱为N,N-二异丙基乙胺和三乙胺中的一种,碱的用量范围为:200-300mol %;

所述化合物(17)和烯丙基甲酸酯的摩尔份数比范围为:1:2-1:5;

所述反应溶剂为N,N-二甲基甲酰胺;

所述惰性气体氛围中反应,惰性气体包括氮气、氦气、氩气;

所述反应中的温度为100℃-120℃中的任一温度,

所述反应时间为12-24小时之间的任一时间;

在所述化合物(19)合成方法中的第四步反应中,

所述碱为水合肼,水合肼的用量范围为:100-200mol %;

所述水合肼的用量与化合物(18)的用料比为:1:1-2:1;

所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇;

所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度;

所述反应时间为2-6小时之间的任一时间;

在所述化合物(21)合成方法中的第一步反应中,

所述金属钯催化剂为醋酸钯、氯化钯、溴化钯和三氟醋酸钯中的一种,催化剂用量范围为:10-20mol %;

所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:100-200mol %;

所述碱的用量与化合物(17)的用料比为:1:1-2:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的1-2倍;

所述化合物(17)与(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

所述溶剂为乙醇/甲苯/水的混合溶剂;

所述惰性气体氛围中反应,惰性气体包括氮气、氦气、氩气;

所述反应温度为60℃至80℃中任一温度;

所述反应时间为12小时至24小时内的任一时间;

在所述化合物(21)合成方法中的第二步反应中,

所述碱为水合肼,水合肼的用量范围为:100-200mol %;

所述水合肼的用量与化合物(20)的用料比为:1:1-2:1;

所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇;

所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度;

所述反应时间为2-6小时之间的任一时间;

在所述化合物(23)合成方法中的第一步反应中,

所述金属钯催化剂为醋酸钯、氯化钯、溴化钯和三氟醋酸钯中的一种,催化剂用量范围为:10-20mol %;

所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:100-200mol %;

所述碱的用量与化合物(17)的用料比为:1:1-2:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物

质的量的1-2倍；

所述化合物(17)与(3-(甲氧基羰基)苯基)硼酸的摩尔份数比范围为:1:2-1:1；

所述溶剂为乙醇/甲苯/水的混合溶剂；

所述惰性气体氛围中反应,惰性气体包括氮气、氦气、氩气；

所述反应温度为60℃至80℃中任一温度；

所述反应时间为12小时至24小时内的任一时间；

在所述化合物(23)合成方法中的第二步反应中，

所述碱为水合肼,水合肼的用量范围为:100-200mol%；

所述水合肼的用量与化合物(22)的用料比为:1:1-2:1，

所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇；

所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度；

所述反应时间为2-6小时之间的任一时间；

所述化合物(4)合成方法的具体步骤如下：

第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的吡啶甲酸酯(1),碱和间三取代苄氯(2)后,加入溶剂,反应在60-80℃下搅拌6-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(3)；

第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物3、碱和溶剂,在惰性气体氛围中,反应在室温-60℃下搅拌12-36小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(4)；

所述化合物(5)合成方法的具体步骤如下：

第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的吡啶甲酸酯(1),碱和间三取代苄氯(2)后,加入溶剂,反应在60-80℃下搅拌6-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(3)；

第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物(3)、水合肼和溶剂,随后进行惰性气体保护,在惰性气体氛围中,反应在60℃-120℃下搅拌2-6小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(5)；

所述化合物(8)合成方法的具体步骤如下：

第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的2H-吡啶-5-羧酸甲酯(6),碱和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯(2a)后,反应在60-80℃下搅拌6-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(7)；

第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物(4),水合肼和溶剂,在惰性气体氛围中,反应在在60℃-120℃下搅拌2-6小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用抽滤漏斗过滤固体,随后用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(8)；

所述化合物(9)合成方法的具体步骤如下：

第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的1-(2,4-二氯苄基)-1H-吡啶-3-羧酸(4a)和溶剂后,再进行惰性气体保护,在0℃下缓慢滴加氯化试剂,在惰性气体氛围中,反应在50℃

下搅拌2小时,反应结束后加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后直接进行下一步反应;

第二步反应:反应瓶中依次加入上一步的粗产物和氨水,在惰性气体氛围中,反应在室温下搅拌10-30分钟,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(9);

所述化合物(13)合成方法的具体步骤如下:

第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的1H-吡啶-3-羧酸甲酯(10),碱和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯(2a)后,加入反应溶剂,反应在60-80℃下搅拌6-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(11);

第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物(11)、水合肼和溶剂,随后进行惰性气体保护,反应在60℃-120℃下搅拌2-6小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(13);

所述化合物(14)合成方法的具体步骤如下:

第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的1H-吡啶-3-羧酸甲酯(10),碱和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯(2a)后,再加入反应溶剂,反应在60-80℃下搅拌6-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(11);

第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物(11)、碱和溶剂,在惰性气体氛围中,反应在室温-60℃下搅拌12-36小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(12);

第三步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物(12)和溶剂,随后进行惰性气体保护,在0℃下缓慢滴加氯化试剂,在惰性气体氛围中,反应在50℃下搅拌2小时,反应结束后加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后直接进行下一步反应;

第四步反应:反应瓶中依次加入上一步的粗产物和氨水,在惰性气体氛围中,反应在室温下搅拌10-30分钟,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(14);

所述化合物(19)合成方法的具体步骤如下:

第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的吡啶(15),碘化试剂和溶剂后,反应在室温下搅拌1-3小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(16);

第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物(16)、碱和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯(2a),随后加入反应溶剂,反应在60-80℃下搅拌6-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(17);

第三步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物(17),钯催化剂,碱,膦配体和烯丙基甲酸酯,然后加入反应溶剂,随后进行惰性气体保护,反应在100℃-120℃下搅拌12-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用抽滤漏斗过滤固体,随后用分液漏

斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(18);

第四步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物(18)、水合肼和溶剂,随后进行惰性气体保护,反应在60℃-120℃下搅拌2-6小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(19)。

9.根据权利要求1所述的新型雌激素受体靶向性抑制剂合成方法,其特征在于,在所述化合物(21)合成方法的具体步骤如下:

第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物(17),钯催化剂,碱和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸后,随后加入反应溶剂,再进行惰性气体保护,在惰性气体氛围中,反应在60℃-80℃下搅拌12-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(20);

第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物(20)、水合肼和溶剂,反应在60℃-120℃下搅拌12-36小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(21);

所述化合物(23)合成方法的具体步骤如下:

第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物(17),钯催化剂,碱和(3-(甲氧基羰基)苯基)硼酸后,随后加入反应溶剂,再进行惰性气体保护,在惰性气体氛围中,反应在60℃-80℃下搅拌12-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(22);

第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物(22)、水合肼和溶剂,反应在60℃-120℃下搅拌12-36小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物(23)。

10.根据权利要求1-9任一项所述的新型雌激素受体靶向性抑制剂在乳腺癌治疗中的应用,其特征在于,所述化合物(23)在乳腺癌细胞抑制活性测试方法具体操作步骤如下:

取对数生长期的MCF-7细胞系适量种植于96孔板中,使每个孔中约含有 5×10^3 个细胞,于37℃恒温、含5%CO₂培养箱中培养,将化合物(23)预溶于DMSO中,制备成浓度为10mg/ml的母液,照过紫外后过滤膜,并用未加血清的培养基进行稀释,化合物浓度为2.5、5、10、20、40μg/mL,待细胞完全贴壁后,空白对照组每孔加入100μL的完全培养基,实验组每孔加入100μL不同浓度的化合物,每组平行设置3个复孔,将其放置在恒温培养箱中分别培养48h,随后,每孔加入10μL的MTT继续培养4h,弃去培养基,每孔加入100μL的DMSO后,将该96孔板置于摇床上约10min,目的是使培养基中的紫色结晶能够充分溶解,最后,通过酶标仪测定各孔在570nm波长处的吸光度,记录并计算MCF-7的存活率以及半数抑制浓度,从而计算得出所述新型雌激素受体靶向性抑制剂对乳腺癌细胞的抑制活性。

新型雌激素受体靶向性抑制剂合成方法及在乳腺癌治疗中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及医药化工应用技术领域,尤其涉及一种新型雌激素受体靶向性抑制剂合成方法及在乳腺癌治疗中的应用。

背景技术

[0002] 乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,也是女性癌症相关死亡的主要原因,根据国际癌症研究机构(IARC)最新调查数据,全球女性癌症中乳腺癌的发病率为24.2%,居女性癌症之首,52.9%发生在发展中国家。在中国,每年有超过30万女性被诊断出患有乳腺癌,并且呈逐年上升趋势。在东部沿海地区和经济发达的大城市,乳腺癌的发病率明显上升。因此,乳腺癌已成为严重危害女性健康的第一杀手。迄今为止,科学家们还没有找到乳腺癌的确切病因,但已经发现了许多与乳腺癌发病相关的高危因素。其中,雌酮和雌二醇与乳腺癌的发病率直接相关。因此,内分泌治疗已成为一种常见的临床策略,通过去除或阻断激素的作用来防止癌细胞生长。与化疗相比,内分泌治疗具有疗效确切、毒性低、使用方便、无需住院、易被患者接受等优点。虽然起病缓慢,但缓解期长。特别适用于激素受体(ER/PR)阳性患者。

[0003] 内分泌治疗中常用的药物有抗雌激素和芳香化酶抑制剂。其中,抗雌激素药物包括他莫昔芬和托瑞米芬。芳香化酶抑制剂主要有来曲唑、依西美坦等。但后来发现抗雌激素药物和芳香酶抑制剂有很大的副作用,特别是他莫昔芬被世界卫生组织国际癌症研究机构列为致癌物。因此,科学家们开始寻找新的乳腺癌治疗药物。随后,人们发现氯尼达明不仅具有避孕作用,还可以作为乳腺癌的治疗手段。可通过改变线粒体的超微结构,抑制线粒体的己糖激酶活性,抑制耗氧量和有氧糖酵解,从而影响癌细胞的能量代谢,达到抑制癌细胞的效果。作为一种治疗肿瘤的热敏药物,它可以在临界能量需求的条件下抑制细胞呼吸。同时克服了骨髓抑制等传统药物的副作用。

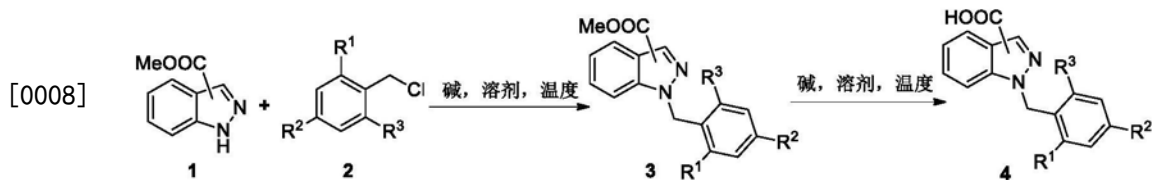
[0004] 但因氯尼达明的生物利用度较低,限制了其临床应用。为了获得生物利用度更高的药物分子,开始尝试修饰氯尼达明的结构并研究构效关系,以期得到疗效更好的治疗乳腺癌的药物分子。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种新型雌激素受体靶向性抑制剂合成方法及在乳腺癌治疗中的应用,提供一类新型的对乳腺癌细胞具有更高抑制活性的药物分子。

[0006] 为了实现上述发明目的,本发明采用以下技术方案:一种新型雌激素受体靶向性抑制剂合成方法,

[0007] 所述化合物4的合成方法的合成路线如下:



[0009] 所述合成方法的步骤如下：

[0010] 第一步反应中，以吡啶甲酸酯1和间三取代苄氯2为原料，反应中的碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种，溶剂为丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环中的一种，反应在空气下进行，反应温度为60-80℃，反应时间为6-24小时；

[0011] 第二步反应中，化合物3发生的还原反应使用的碱为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种，溶剂为甲醇/水、乙醇/水、四氢呋喃/水、丙酮/水中的一种，温度为室温至60℃之间的任一温度，反应时间为12-36小时之间的任一时间。

[0012] 进一步地，所述合成方法的具体步骤如下：

[0013] 第一步反应：反应瓶中依次加入称取好的吡啶甲酸酯1，碱和间三取代苄氯2后，加入溶剂，反应在60-80℃下搅拌6-24小时，反应结束后，加入水淬灭反应，随后加入乙酸乙酯，用分液漏斗分离有机相，合并有机相，旋干后，进行柱层析分离纯化得目标化合物3；

[0014] 第二步反应：反应瓶中依次加入称取好的化合物3、碱和溶剂，在惰性气体氛围中，反应在室温至60℃搅拌12-36小时，反应结束后，加入水淬灭反应，随后加入乙酸乙酯，用分液漏斗分离有机相，合并有机相，旋干后，进行柱层析分离纯化得目标化合物4。

[0015] 进一步地，在所述第一步反应中，

[0016] 所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种，碱的用量范围为：200-500mol%；

[0017] 所述碱的用量与化合物1的用料比为：2:1-5:1，所述碱的物质的量为化合物1物质的量的1-2倍；

[0018] 所述化合物1中的甲酸甲酯的位置可以是在吡啶的3位，4位，5位，6位和7位中的任一位置；

[0019] 所述化合物3中的甲酸甲酯的位置可以是在吡啶的3位，4位，5位，6位和7位中的任一位置；

[0020] 所述化合物4中的甲酸的位置可以是在吡啶的3位，4位，5位，6位和7位中的任一位置；

[0021] 所述化合物2中的R¹选自选自C₁-C₁₀烷基、C₆-C₁₂的芳香基、C₆-C₁₂杂环芳香基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂杂环烷基；R²选自C₁-C₁₀烷基、C₆-C₁₂的芳香基、C₆-C₁₂杂环芳香基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂杂环烷基；R³选自C₁-C₁₀烷基、C₆-C₁₂的芳香基、C₆-C₁₂杂环芳香基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂杂环烷基；

[0022] 所述化合物3中的R¹选自选自C₁-C₁₀烷基、C₆-C₁₂的芳香基、C₆-C₁₂杂环芳香基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂杂环烷基；R²选自C₁-C₁₀烷基、C₆-C₁₂的芳香基、C₆-C₁₂杂环芳香基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂杂环烷基；R³选自C₁-C₁₀烷基、C₆-C₁₂的芳香基、C₆-C₁₂杂环芳香基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂杂环烷基；

[0023] 所述化合物4中的R¹选自选自C₁-C₁₀烷基、C₆-C₁₂的芳香基、C₆-C₁₂杂环芳香基、C₃-

C_{12} 环烷基、 C_3 - C_{12} 杂环烷基； R^2 选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{12} 的芳香基、 C_6 - C_{12} 杂环芳香基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_3 - C_{12} 杂环烷基； R^3 选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_6 - C_{12} 的芳香基、 C_6 - C_{12} 杂环芳香基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_3 - C_{12} 杂环烷基；

[0024] 所述化合物1与化合物2的摩尔份数比范围为：1:2-1:1；

[0025] 所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环；

[0026] 所述反应温度为60-80℃；

[0027] 所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间；

[0028] 进一步地，在所述第二步反应中，

[0029] 所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种，碱的用量范围为：100-200mol%；

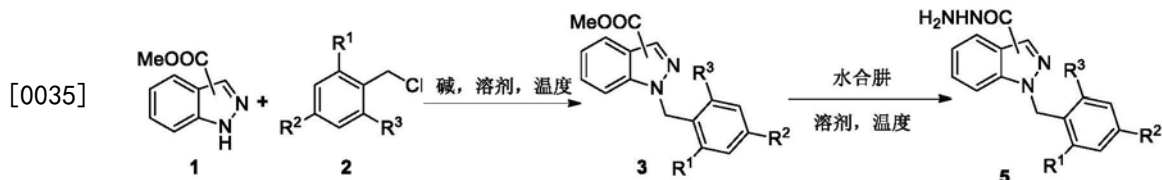
[0030] 所述碱的用量与化合物3的用料比为：1:1-2:1，所述碱的物质的量为化合物1物质的量的1-2倍；

[0031] 所述溶剂包括甲醇/水、乙醇/水、四氢呋喃/水、丙酮/水；

[0032] 所述反应温度为室温至60℃之间的任一温度；

[0033] 温度为室温至60℃之间的任一温度；

[0034] 所述化合物5的合成方法的合成路线如下：



[0036] 所述合成方法的步骤如下：

[0037] 第一步反应中，以吡唑甲酸酯1和间三取代苄氯2为原料，反应中的碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种，溶剂为丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环中的一种，反应在空气下进行，反应温度为60-80℃，反应时间为6-24小时；

[0038] 第二步反应中，使用的胍基化试剂为水合胍，溶剂为乙醇、甲醇和异丙醇中的一种，温度为60℃-120℃之间的任一温度，反应时间为2-6小时之间的任一时间。

[0039] 进一步地，所述合成方法的具体步骤如下：

[0040] 第一步反应：反应瓶中依次加入称取好的吡唑甲酸酯1，碱和间三取代苄氯2后，加入溶剂，反应在60-80℃下搅拌6-24小时，反应结束后，加入水淬灭反应，随后加入乙酸乙酯，用分液漏斗分离有机相，合并有机相，旋干后，进行柱层析分离纯化得目标化合物3；

[0041] 第二步反应：反应瓶中依次加入称取好的化合物3、水合胍和溶剂，反应在60℃-120℃下搅拌12-36小时，反应结束后，加入水淬灭反应，随后加入乙酸乙酯，用分液漏斗分离有机相，合并有机相，旋干后，进行柱层析分离纯化得目标化合物5。

[0042] 进一步地，在所述第一步反应中，

[0043] 所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种，碱的用量范围为：200-500mol%；

[0044] 所述化合物1中的甲酸甲酯的位置可以是在吡唑的3位，4位，5位，6位和7位中的任一位置；

[0045] 所述化合物3中的甲酸甲酯的位置可以是在吡唑的3位，4位，5位，6位和7位中的任一位置；

一位置；

[0046] 所述化合物5中的酰肼的位置可以是在吡啶的3位,4位,5位,6位和7位中的任一位置；

[0047] 所述化合物2中的 R^1 选自选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基； R^2 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基； R^3 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基；

[0048] 所述化合物3中的 R^1 选自选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基； R^2 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基； R^3 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基；

[0049] 所述化合物5中的 R^1 选自选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基； R^2 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基； R^3 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基；

[0050] 所述碱的用量与化合物1的用料比为:2:1-5:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的2-5倍；

[0051] 所述化合物1与化合物2的摩尔份数比范围为:1:2-1:1；

[0052] 所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环；

[0053] 所述反应温度为60-80℃；

[0054] 所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间；

[0055] 进一步地,在所述第二步反应中,

[0056] 所述碱为水合肼,水合肼的用量范围为:100-200mol%；

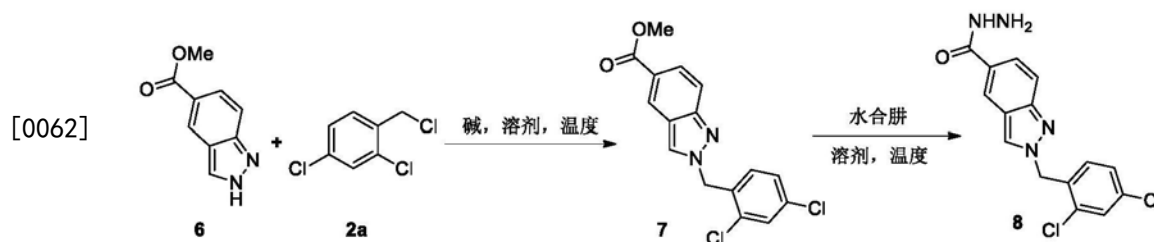
[0057] 所述水合肼的用量与化合物3的用料比为:1:1-2:1；

[0058] 所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇；

[0059] 所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度；

[0060] 所述反应时间为2-6小时之间的任一时间；

[0061] 所述化合物8的合成方法的合成路线如下：



[0063] 所述合成方法的步骤如下：

[0064] 第一步反应中,以2H-吡啶-5-羧酸甲酯6和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯2a为原料,反应中的碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,溶剂为丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环中的一种,反应在空气下进行,反应温度为60-80℃,反应时间为6-24小时；

[0065] 第二步反应中,使用的肼基化试剂为水合肼,溶剂为乙醇、甲醇和异丙醇中的一

种,温度为60℃-120℃之间的任一温度,反应时间为2-6小时之间的任一时间。

[0066] 进一步地,所述合成方法的具体步骤如下:

[0067] 第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的2H-吡唑-5-羧酸甲酯6,碱和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯2a后,反应在60-80℃下搅拌6-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物7;

[0068] 第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物7,水合肼和溶剂,反应在60℃-120℃下搅拌2-6小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用抽滤漏斗过滤固体,随后用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物8。

[0069] 进一步地,在所述第一步反应中,

[0070] 所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:200-500mol %;

[0071] 所述碱的用量与化合物1的用料比为:2:1-5:1,所述碱的物质的量为化合物1物质的量的2-5倍;

[0072] 所述化合物1与化合物2的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

[0073] 所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环;

[0074] 所述反应温度为60-80℃;

[0075] 所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间;

[0076] 进一步地,在所述第二步反应中,

[0077] 所述碱为水合肼,水合肼的用量范围为:100-200mol %;

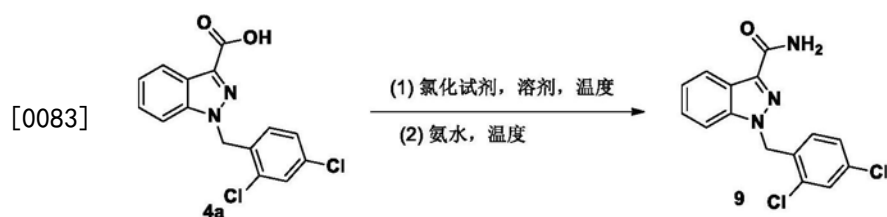
[0078] 所述水合肼的用量与化合物7的用料比为:1:1-2:1;

[0079] 所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇;

[0080] 所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度;

[0081] 所述反应时间为2-6小时之间的任一时间;

[0082] 所述化合物9的合成方法的合成路线如下:



[0084] 所述合成方法的步骤如下:

[0085] 第一步反应中,以1-(2,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-羧酸4a为原料,反应中的氯化试剂为二氯亚砷和草酰氯中的一种,溶剂为四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈和丙酮中的一种,反应在惰性气体中进行,反应温度为室温至50℃,反应时间为2小时;

[0086] 第二步反应中,使用的胺化试剂为氨水,温度为室温,反应时间为10-30分钟之间的任一时间。

[0087] 进一步地,所述合成方法的具体步骤如下:

[0088] 第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的1-(2,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-羧酸4a

和溶剂后,再进行惰性气体保护,在0℃下缓慢滴加氯化试剂,在惰性气体氛围中,反应在室温至50℃下搅拌1-3小时,反应结束后加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后直接进行下一步反应;

[0089] 第二步反应:反应瓶中依次加入上一步的粗产物和氨水,在惰性气体氛围中,反应在室温下搅拌10-30分钟,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物9。

[0090] 进一步地,在所述第一步反应中,

[0091] 所述氯化试剂为二氯亚砷和草酰氯中的一种,氯化试剂的用量范围为:2.5-5mol %;

[0092] 所述氯化试剂的用量与化合物4a的用料比为:1:1-2:1,所述氯化试剂的物质的量为化合物1物质的量的1-2倍;

[0093] 所述溶剂包括四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈和丙酮;

[0094] 所述惰性气体氛围中反应,惰性气体包括氮气、氦气、氩气;

[0095] 所述反应温度为室温至50℃中任一温度;

[0096] 所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间;

[0097] 进一步地,在所述第二步反应中,

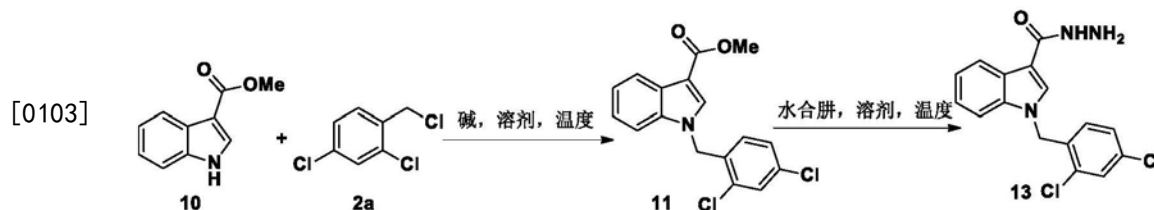
[0098] 所述胺化试剂为氨水,氨水的用量范围为:100-200mol %;

[0099] 所述氨水的用量与化合物4a的用料比为:1:1-2:1;

[0100] 所述反应温度室温;

[0101] 所述反应时间为10-30分钟之间的任一时间;

[0102] 所述化合物13的合成方法的合成路线如下:



[0104] 所述合成方法的步骤如下:

[0105] 第一步反应中,以1H-吲哚-3-羧酸甲酯10和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯2a为原料,反应中的碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,溶剂为丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环中的一种,反应在空气中进行,反应温度为60℃-80℃,反应时间为6-24小时;

[0106] 第二步反应中,使用的肼基化试剂为水合肼,溶剂为乙醇、甲醇和异丙醇中的一种,温度为60℃-120℃之间的任一温度,反应时间为2-6小时之间的任一时间。

[0107] 进一步地,所述合成方法的具体步骤如下:

[0108] 第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的1H-吲哚-3-羧酸甲酯10,碱和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯2a后,加入反应溶剂,反应在60-80℃下搅拌6-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物11;

[0109] 第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物11、水合肼和溶剂,随后进行惰性

气体保护,反应在60℃-120℃下搅拌2-6小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物13。

[0110] 进一步地,在所述第一步反应中,

[0111] 所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:200-500mol%;

[0112] 所述碱的用量与化合物10的用料比为:2:1-5:1,所述碱的物质的量为化合物1物质的量的2-5倍;

[0113] 所述化合物110与化合物2a的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

[0114] 所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环;

[0115] 所述反应温度为60-80℃;

[0116] 所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间;

[0117] 进一步地,在所述第二步反应中,

[0118] 所述碱为水合肼,水合肼的用量范围为:100-200mol%;

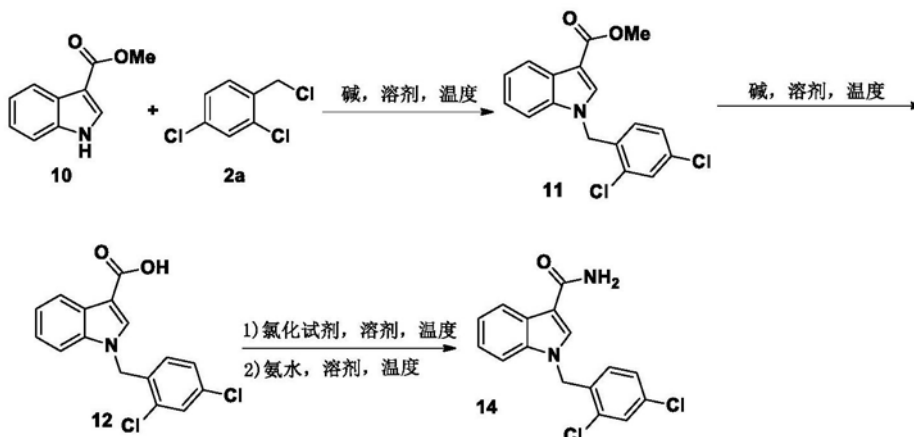
[0119] 所述水合肼的用量与化合物11的用料比为:1:1-2:1;

[0120] 所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇;

[0121] 所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度;

[0122] 所述反应时间为2-6小时之间的任一时间;

[0123] 所述化合物14的合成方法的合成路线如下:



[0125] 所述合成方法的步骤如下:

[0126] 第一步反应中,以1H-吲哚-3-羧酸甲酯10和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯2a为原料,反应中的碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,溶剂为丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环中的一种,反应在空气下进行,反应温度为60-80℃,反应时间为6-24小时;

[0127] 第二步反应中,化合物3发生的还原反应使用的碱为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种,溶剂为甲醇/水、乙醇/水、四氢呋喃/水、丙酮/水中的一种,温度为室温至60℃之间的任一温度,反应时间为12-36小时之间的任一时间;

[0128] 第三步反应中,化合物12发生的反应使用的反应中的氯化试剂为二氯亚砷和草酰氯中的一种,溶剂为四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈和丙酮中的一种,反应在惰性气体中进行,反应温度为室温至50℃,反应时间为2小时。

[0129] 第四步反应中,使用的胺化试剂为氨水,温度为室温,反应时间为10-30分钟之间的任一时间。

[0130] 进一步地,所述合成方法的具体步骤如下:

[0131] 第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的1H-吡啶-3-羧酸甲酯10,碱和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯2a后,再加入反应溶剂,反应在60-80℃下搅拌6-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物11;

[0132] 第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物11、碱和溶剂,在惰性气体氛围中,反应在室温-60℃下搅拌12-36小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物12;

[0133] 第三步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物12和溶剂,随后进行惰性气体保护,在0℃下缓慢滴加氯化试剂,在惰性气体氛围中,反应在50℃下搅拌2小时,反应结束后加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后直接进行下一步反应。

[0134] 第四步反应:反应瓶中依次加入上一步的粗产物和氨水,在惰性气体氛围中,反应在室温下搅拌10-30分钟,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物14。

[0135] 进一步地,在所述第一步反应中,

[0136] 所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:200-500mol%;

[0137] 所述碱的用量与化合物10的用料比为:2:1-5:1,所述碱的物质的量为化合物1物质的量的2-5倍;

[0138] 所述化合物110与化合物2a的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

[0139] 所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环;

[0140] 所述反应温度为60-80℃;

[0141] 所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间。

[0142] 进一步地,在所述第二步反应中,

[0143] 所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种,碱的用量范围为:100-200mol%;

[0144] 所述碱的用量与化合物1的用料比为:1:1-2:1,所述碱的物质的量为化合物1物质的量的1-2倍;

[0145] 所述溶剂包括甲醇/水、乙醇/水、四氢呋喃/水、丙酮/水;

[0146] 所述反应温度为室温至60℃之间的任一温度;

[0147] 温度为室温至60℃之间的任一温度;

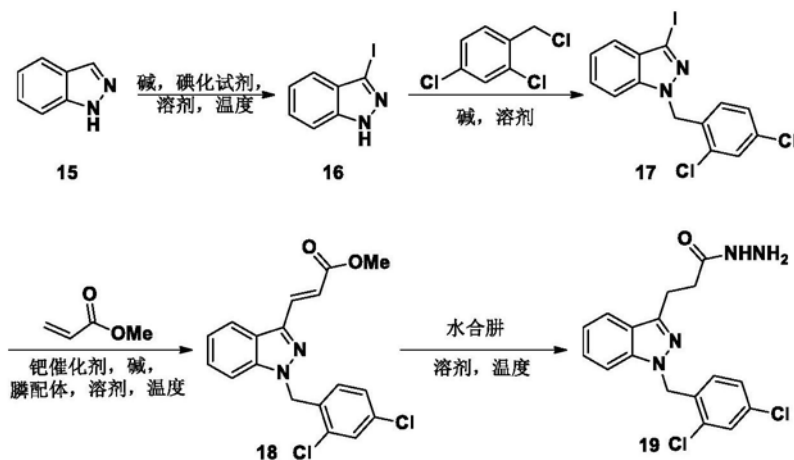
[0148] 所述反应时间为12-36小时之间的任一时间;

[0149] 进一步地,在所述第三步反应中,

[0150] 所述氯化试剂为二氯亚砷和草酰氯中的一种,氯化试剂的用量范围为:2.5-5mol%;

[0151] 所述氯化试剂的用量与化合物4a的用料比为:1:1-2:1,所述氯化试剂的物质的量为化合物1物质的量的1-2倍;

- [0152] 所述溶剂包括四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈和丙酮；
 [0153] 所述惰性气体氛围中反应，惰性气体包括氮气、氦气、氩气；
 [0154] 所述反应温度为室温至50℃中任一温度；
 [0155] 所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间；
 [0156] 进一步地，在所述第四步反应中，
 [0157] 在所述化合物14合成方法中的第四步反应中，
 [0158] 所述胺化试剂为氨水，氨水的用量范围为：100-200mol%；
 [0159] 所述氨水的用量与化合物12的用料比为：1:1-2:1；
 [0160] 所述反应温度为室温；
 [0161] 所述反应时间为10-30分钟之间的任一时间。
 [0162] 所述化合物19的合成方法的合成路线如下：



- [0163]
- [0164] 所述合成方法的步骤如下：
- [0165] 第一步反应中，以吲唑15为原料，反应中的碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种，碘化试剂为碘，反应溶剂为N,N-二甲基甲酰胺，反应在空气中进行，反应温度为室温；
- [0166] 第二步反应中，化合物16和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯2a发生的偶联反应使用的碱为碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸银中的一种，溶剂为丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环中的一种，温度为60℃-80℃之间的任一温度，反应时间为6-24小时之间的任一时间；
- [0167] 第三步反应中，化合物17和烯丙基甲酸酯发生的偶联反应使用的催化剂为醋酸钯、氯化钯、溴化钯和三氟醋酸钯中的一种，碱为N,N-二异丙基乙胺和三乙胺中的一种，膦配体为三苯基膦、三环己基膦和1,2-双(二苯基膦)乙烷中的一种，反应溶剂为N,N-二甲基甲酰胺，反应中的温度为100℃-120℃中的任一温度，反应时间为12-24小时之间的任一时间。
- [0168] 第四步反应中，使用的肼基化试剂为水合肼，溶剂为乙醇、甲醇和异丙醇中的一种，温度为60℃-120℃之间的任一温度，反应时间为2-6小时之间的任一时间。
- [0169] 进一步地，所述合成方法的具体步骤如下：
- [0170] 第一步反应：反应瓶中依次加入称取好的吲唑15，碘化试剂和溶剂后，反应在室温下搅拌1-3小时，反应结束后，加入水淬灭反应，随后加入乙酸乙酯，用分液漏斗分离有机

相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物16;

[0171] 第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物16、碱和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯2a,随后加入反应溶剂,反应在60℃-80℃下搅拌6-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物17;

[0172] 第三步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物17,钯催化剂,碱,膦配体和烯丙基甲酸酯,然后加入反应溶剂,随后进行惰性气体保护,反应在100℃-120℃下搅拌12-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用抽滤漏斗过滤固体,随后用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物18。

[0173] 第四步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物18、水合肼和溶剂,随后进行惰性气体保护,反应在60℃-120℃下搅拌2-6小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物19。

[0174] 进一步地,在所述第一步反应中,

[0175] 所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种,碱的用量范围为:100-200mol %;

[0176] 所述碱的用量与化合物15的用料比为:1:1-2:1,所述碱的物质的量为化合物1物质的量的1-2倍;

[0177] 所述化合物15与碘I₂的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

[0178] 所述溶剂为N,N-二甲基甲酰胺;

[0179] 所述反应温度为室温;

[0180] 所述反应时间为2小时至4小时内的任一时间;

[0181] 进一步地,在所述第二步反应中,

[0182] 所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:200-500mol %;

[0183] 所述碱的用量与化合物10的用料比为:2:1-5:1,所述碱的物质的量为化合物1物质的量的2-5倍;

[0184] 所述化合物110与化合物2a的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

[0185] 所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环;

[0186] 所述反应温度为60℃-80℃;

[0187] 所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间;

[0188] 进一步地,在所述第三步反应中,

[0189] 所述金属钯催化剂为醋酸钯、氯化钯、溴化钯和三氟醋酸钯中的一种,催化剂用量范围为:10-20mol %;

[0190] 所述膦配体为三苯基膦、三环己基膦和1,2-双(二苯基膦)乙烷中的一种,膦配体的用量范围为:25-50mol %;

[0191] 所述碱为N,N-二异丙基乙胺和三乙胺中的一种,碱的用量范围为:200-300mol %;

[0192] 所述化合物17和烯丙基甲酸酯的摩尔份数比范围为:1:2-1:5;

[0193] 所述反应溶剂为N,N-二甲基甲酰胺;

[0194] 所述惰性气体氛围中反应,惰性气体包括氮气、氦气、氩气;

[0195] 所述反应中的温度为100℃-120℃中的任一温度,

[0196] 所述反应时间为12-24小时之间的任一时间。

[0197] 作为本发明提供的一种新型雌激素受体靶向性抑制剂制备方法以及在乳腺癌治疗中的应用,在所述第四步反应中,

[0198] 所述碱为水合肼,水合肼的用量范围为:100-200mol%;

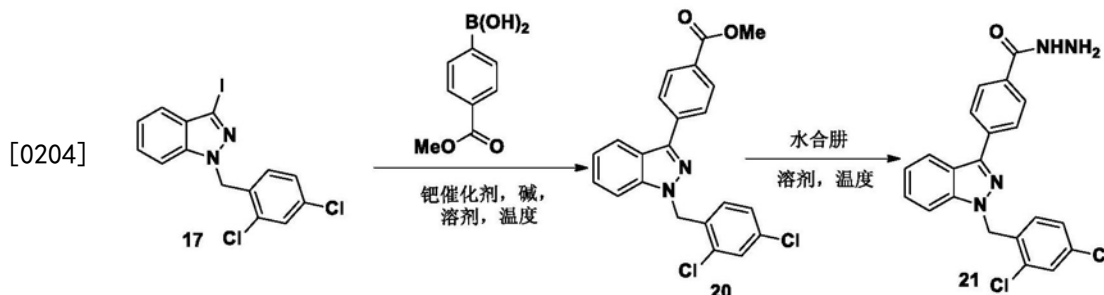
[0199] 所述水合肼的用量与化合物18的用料比为:1:1-2:1;

[0200] 所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇;

[0201] 所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度;

[0202] 所述反应时间为2-6小时之间的任一时间。

[0203] 所述化合物(21)的合成方法的合成路线如下:



[0205] 所述合成方法的步骤如下:

[0206] 第一步反应中,以化合物17和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸为原料,反应中的金属催化剂醋酸钯、氯化钯、溴化钯和三氟醋酸钯中的一种,碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,反应溶剂为乙醇/甲苯/水的混合溶剂,反应在惰性气体中进行,反应温度为80℃-120℃中的任一温度;

[0207] 第二步反应中,使用的肼基化试剂为水合肼,溶剂为乙醇、甲醇和异丙醇中的一种,温度为60℃-120℃之间的任一温度,反应时间为2-6小时之间的任一时间。

[0208] 进一步地,所述合成方法的具体步骤如下:

[0209] 第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物17,钯催化剂,碱和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸后,随后加入反应溶剂,再进行惰性气体保护,在惰性气体氛围中,反应在80℃-120℃下搅拌12-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物20;

[0210] 第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物20、水合肼和溶剂,反应在60℃-120℃下搅拌2-6小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物21。

[0211] 进一步地,在所述第一步反应中,

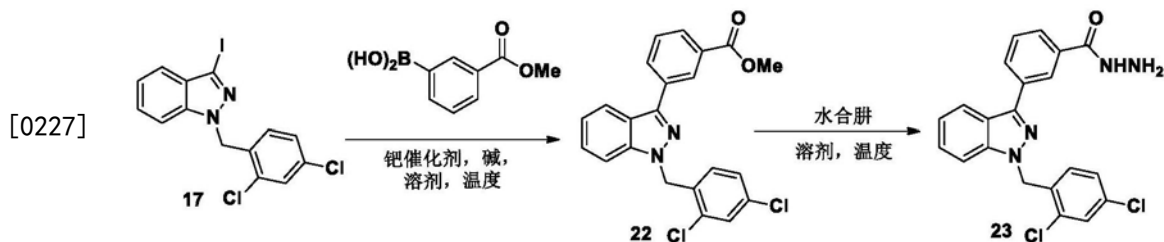
[0212] 所述金属钯催化剂为醋酸钯、氯化钯、溴化钯和三氟醋酸钯中的一种,催化剂用量范围为:10-20mol%;

[0213] 所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:100-200mol%;

[0214] 所述碱的用量与化合物17的用料比为:1:1-2:1,所述碱的物质的量为化合物1物质的量的1-2倍;

[0215] 所述化合物17与(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

- [0216] 所述溶剂为乙醇/甲苯/水的混合溶剂；
 [0217] 所述惰性气体氛围中反应，惰性气体包括氮气、氦气、氩气；
 [0218] 所述反应温度为80℃-120℃中任一温度；
 [0219] 所述反应时间为12小时至24小时内的任一时间；
 [0220] 进一步地，在所述第二步反应中，
 [0221] 所述碱为水合肼，水合肼的用量范围为：100-200mol%；
 [0222] 所述水合肼的用量与化合物20的用料比为：1:1-2:1；
 [0223] 所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇；
 [0224] 所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度；
 [0225] 所述反应时间为2-6小时之间的任一时间。
 [0226] 所述化合物23的合成方法的合成路线如下：



- [0228] 所述合成方法的步骤如下：
 [0229] 第一步反应中，以化合物17和(3-(甲氧基羰基)苯基)硼酸为原料，反应中的金属催化剂醋酸钯、氯化钯、溴化钯和三氟醋酸钯中的一种，碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种，反应溶剂为乙醇/甲苯/水的混合溶剂，反应在惰性气体中进行，反应温度为80℃-120℃中的任一温度；
 [0230] 第二步反应中，使用的肼基化试剂为水合肼，溶剂为乙醇、甲醇和异丙醇中的一种，温度为80℃-150℃之间的任一温度，反应时间为12-36小时之间的任一时间。
 [0231] 进一步地，所述合成方法的具体步骤如下：
 [0232] 第一步反应：反应瓶中依次加入称取好的化合物17，钯催化剂，碱和(3-(甲氧基羰基)苯基)硼酸后，随后加入反应溶剂，再进行惰性气体保护，在惰性气体氛围中，反应在室温下搅拌1-3小时，反应结束后，加入水淬灭反应，随后加入乙酸乙酯，用分液漏斗分离有机相，合并有机相，旋干后，进行柱层析分离纯化得目标化合物20；
 [0233] 第二步反应：反应瓶中依次加入称取好的化合物22、水合肼和溶剂，反应在80℃-150℃下搅拌12-36小时，反应结束后，加入水淬灭反应，随后加入乙酸乙酯，用分液漏斗分离有机相，合并有机相，旋干后，进行柱层析分离纯化得目标化合物23。
 [0234] 进一步地，在所述第一步反应中，
 [0235] 所述金属钯催化剂为醋酸钯、氯化钯、溴化钯和三氟醋酸钯中的一种，催化剂用量范围为：10-20mol%；
 [0236] 所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种，碱的用量范围为：100-200mol%；
 [0237] 所述碱的用量与化合物17的用料比为：1:1-2:1，所述碱的物质的量为化合物1物质的量的1-2倍；
 [0238] 所述化合物17与(3-(甲氧基羰基)苯基)硼酸的摩尔份数比范围为：1:2-1:1；

- [0239] 所述溶剂为乙醇/甲苯/水的混合溶剂；
- [0240] 所述惰性气体氛围中反应，惰性气体包括氮气、氦气、氩气。
- [0241] 所述反应温度为80℃-120℃中任一温度；
- [0242] 所述反应时间为12小时至24小时内的任一时间；
- [0243] 进一步地，在所述第二步反应中，
- [0244] 所述碱为水合肼，水合肼的用量范围为：100-200mol%；
- [0245] 所述水合肼的用量与化合物22的用料比为：1:1-2:1，
- [0246] 所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇；
- [0247] 所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度；
- [0248] 所述反应时间为2-6小时之间的任一时间。
- [0249] 为了更好地实现上述发明目的，本发明还提供一种新型雌激素受体靶向性抑制剂在乳腺癌治疗中的应用，其中，所述化合物23在乳腺癌细胞抑制活性测试方法具体操作步骤如下：
- [0250] 取对数生长期的MCF-7适量种植于96孔板中，使每个孔中约含有 5×10^3 个细胞，于37℃恒温、含5%CO₂培养箱中培养。将化合物预溶于DMSO中，制备成浓度为10mg/ml的母液（此浓度下DMSO对细胞活力没有影响），照过紫外后过滤膜，并用未加血清的培养基进行稀释，化合物浓度为2.5、5、10、20、40μg/mL。待细胞完全贴壁后，空白对照组每孔加入100μL的完全培养基，实验组每孔加入100μL不同浓度的化合物，每组平行设置3个复孔，将其放置在恒温培养箱（37℃、5%的CO₂）中分别培养48h。随后，每孔加入10μL的MTT（5mg/mL）继续培养4h，弃去培养基，每孔加入100μL的DMSO后，将该96孔板置于摇床上约10min，目的是使培养基中的紫色结晶能够充分溶解。最后，通过酶标仪测定各孔在570nm波长处的吸光度，记录并计算MCF-7的存活率以及半数抑制浓度（IC₅₀）。
- [0251] 与现有的技术相比较，本发明的有益效果为：
- [0252] （1）克服了已有药物副作用大，生物利用度较低等缺陷，本发明采用基于结构的药物设计及计算机辅助策略合成得到了一类ER靶向性的药物分子，显示出比氯尼达明更高癌细胞抑制活性，有望成为代替氯尼达明的乳腺癌新兴药物分子。
- [0253] （2）本发明中合成ER靶向性的药物分子所使用的催化剂用量较低，在保持良好催化效果、降低成本的同时，达到了简化工艺、降低成本、方便后处理工序的效果，溶剂的回收利用率高，对环境的污染降到了最低，基本能够实现绿色生产，零污染物排放的效果。
- [0254] （3）本发明合成ER靶向性的药物分子的反应步骤短，对设备要求低且操作简单，同时能够较大程度的提高反应的产率，进一步节约了生产成本。
- [0255] （4）本发明的药物实施不仅可以推动开发更加高效治疗乳腺癌疾病小分子药物，而且会对我国国民经济带来巨大促进作用。
- [0256] （6）本发明涉及一种新型雌激素受体靶向性抑制剂制备方法及在乳腺癌治疗中的应用研究，本发明采用分子对接技术，证明了药物分子是通过靶向ER受体发挥抑制乳腺癌细胞增殖作用。
- [0257] （7）本发明所合成的新型ER靶向性抑制剂在抑制乳腺癌细胞增殖方面发挥了非常强的抑制效应，比传统药物氯尼达明对乳腺癌细胞的增殖抑制效果更好，具有开发成为新型乳腺癌治疗药物的潜力，且新型ER靶向性抑制剂合成步骤简单，无需采用危险易燃易爆

试剂,操作方便,产品选择性好、收率高,适合工业化生产。

[0258] 附图说

[0259] 图1为本发明中4-(1-(2,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰肼21、3-(1-(2,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰肼23与雌激素受体ER的分子对接实验效果图。

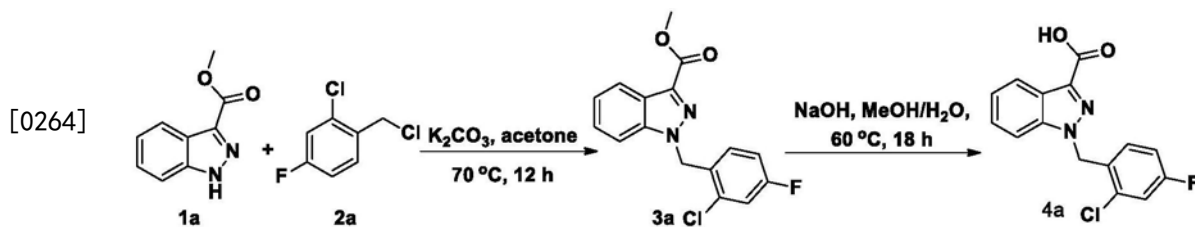
[0260] 图2为本发明的4-(1-(2,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰肼21和3-(1-(2,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-基)苯甲酰肼23的核磁氢谱图。

具体实施方式

[0261] 以下实施例进一步说明本发明的内容,但不应理解为对本发明的限制。在不背离本发明精神和实质的情况下,对本发明方法、步骤或条件所作的修改或替换,均属于本发明的范围。实施例中未注明具体条件的实验方法及未说明配方的试剂均为按照本领域常规条件。

[0262] 实施例1

[0263] 1-(2-氯-4-氟苄基)-1H-吡唑-3-羧酸4a的合成:

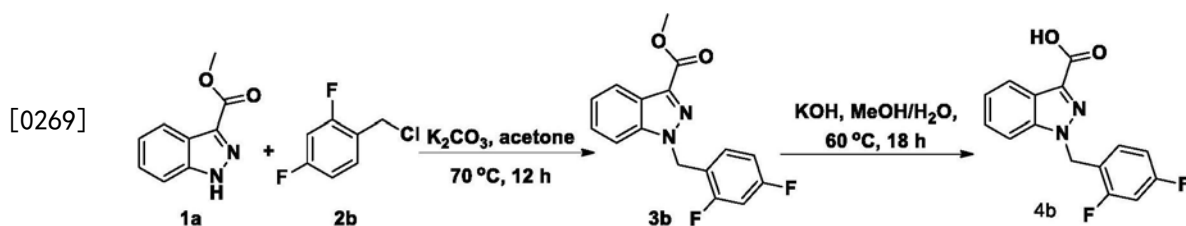


[0265] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物1a,0.22mmol2a和0.9mmol碳酸钾,随后加入2mL丙酮,反应在70℃下回流搅拌12小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体3a。随后,将重结晶得到的中间体3a,0.40mmol氢氧化钠和2mL甲醇/水(1:1)混合溶剂加入反应瓶中,反应在60℃下回流搅拌24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品4a ($IC_{50}=487\mu M$) 为白色固体54mg。

[0266] 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 13.16 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.34 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.19 (td, $J=8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=8.8, 6.4$ Hz, 1H), 5.82 (s, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 163.4, 162.8, 160.3, 140.9, 135.9, 133.2 (d, $J=10.6$ Hz), 131.4 (d, $J=9.2$ Hz), 130.5 (d, $J=3.4$ Hz), 127.0, 123.1, 121.7, 116.9 (d, $J=25.1$ Hz), 114.8 (d, $J=21.1$ Hz), 110.6, 49.7。

[0267] 实施例2

[0268] 1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑-3-羧酸4b的合成:



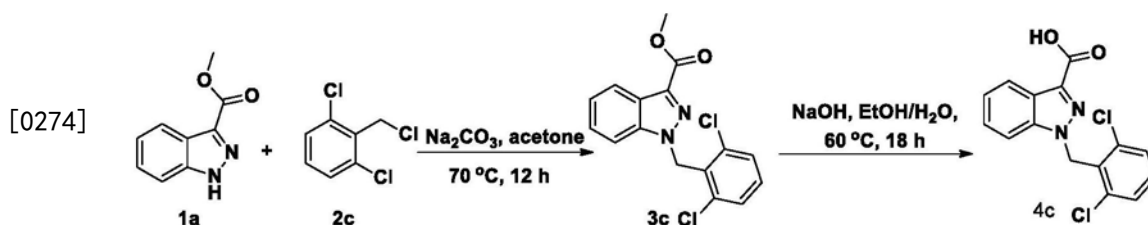
[0270] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物1a,0.22mmol 2b和0.9mmol碳酸钾,

随后加入2mL丙酮,反应在70℃下回流搅拌12小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体3b。随后,将重结晶得到的中间体3b,0.40mmol氢氧化钾和2mL甲醇/水(1:1)混合溶剂加入反应瓶中,反应在60℃下回流搅拌24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品4b ($IC_{50}=199\mu M$) 为白色固体51mg。

[0271] 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.23 (td, $J=10.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 6.97 (td, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 166.9, 162.2 (dd, $J=197.8, 12.2$ Hz), 159.7 (dd, $J=199.2, 12.1$ Hz), 143.7, 140.4, 131.5 (dd, $J=9.5, 5.3$ Hz), 126.4, 123.6, 123.3, 121.3, 120.6 (dd, $J=15.0, 3.2$ Hz), 111.7 (dd, $J=21.2, 2.9$ Hz), 109.6, 104.0 (t, $J=25.7$ Hz), 45.3。

[0272] 实施例3

[0273] 1-(2,6-二氯苄基)-1H-吡唑-3-羧酸4c的合成:

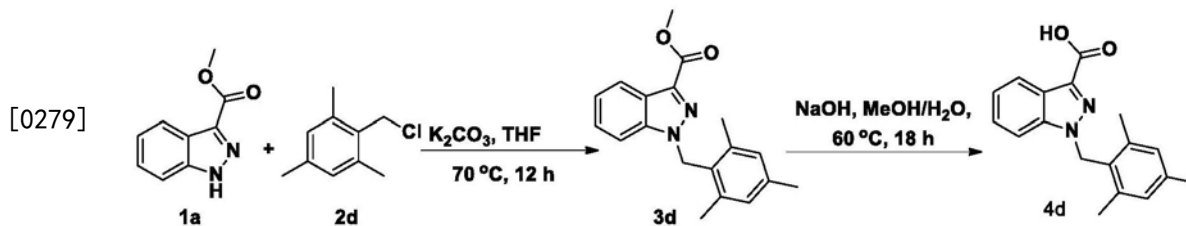


[0275] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物1a,0.22mmol 2c和0.9mmol碳酸钠,随后加入2mL丙酮,反应在70℃下回流搅拌12小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体3c。随后,将重结晶得到的中间体3c,0.40mmol氢氧化钠和2mL乙醇/水(1:1)混合溶剂加入反应瓶中,反应在60℃下回流搅拌24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品4c ($IC_{50}=233\mu M$) 为白色固体53mg。

[0276] 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.08 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (ddd, $J=8.0, 6.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.8, 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 163.4, 141.1, 136.2, 135.6, 131.3, 131.1, 129.0, 127.0, 123.1, 122.9, 121.7, 110.8, 48.1。

[0277] 实施例4

[0278] 1-(2,4,6-三甲基苄基)-1H-吡唑-3-羧酸4d的合成:

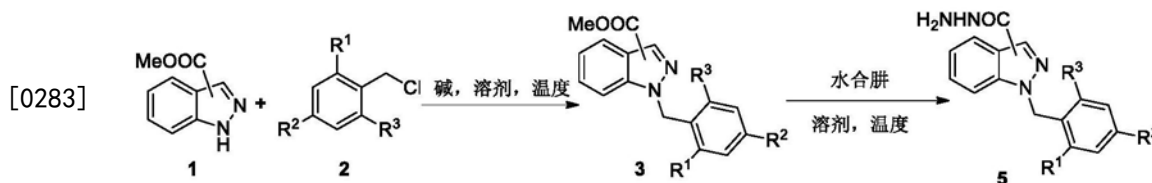


[0280] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物1a,0.22mmol 2d和0.9mmol碳酸钾,随后加入2mL四氢呋喃,反应在70℃下回流搅拌12小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入

5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体3d。随后,将重结晶得到的中间体3d,0.40mmol氢氧化钠和2mL甲醇/水(1:1)混合溶剂加入反应瓶中,反应在60℃下回流搅拌24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品4d ($IC_{50}=111\mu M$) 为白色固体50mg。

[0281] 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.22 (d, $J=8.0Hz$, 1H), 7.35 (d, $J=8.8Hz$, 1H), 7.23 (t, $J=7.6Hz$, 1H), 7.05 (t, $J=7.6Hz$, 1H), 6.86 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 6H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 167.0, 142.8, 140.4, 137.7, 137.1, 129.7, 129.2, 125.8, 123.7, 123.4, 120.8, 109.6, 47.8, 20.8, 20.0.

[0282] 本发明提供的新型雌激素受体靶向性抑制剂制备方法,以下的实施例中化合物5的反应路线为:



[0284] 第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的咪唑甲酸酯(1),碱和间三取代苯氯(2)后,加入溶剂,反应在60-80℃下搅拌6-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物3;

[0285] 具体地,所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:200-500mol %;

[0286] 具体地,所述化合物(1)中的甲酸甲酯的位置可以是在咪唑的3位,4位,5位,6位和7位中的任一位置;

[0287] 具体地,所述化合物(3)中的甲酸甲酯的位置可以是在咪唑的3位,4位,5位,6位和7位中的任一位置;

[0288] 具体地,所述化合物(5)中的酰肼的位置可以是在咪唑的3位,4位,5位,6位和7位中的任一位置;

[0289] 具体地,所述化合物(2)中的 R^1 选自选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基; R^2 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基; R^3 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基;

[0290] 具体地,所述化合物(3)中的 R^1 选自选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基; R^2 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基; R^3 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基;

[0291] 具体地,所述化合物(5)中的 R^1 选自选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基; R^2 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基; R^3 选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_6-C_{12} 的芳香基、 C_6-C_{12} 杂环芳香基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_3-C_{12} 杂环烷基;

[0292] 具体地,所述碱的用量与化合物(1)的用料比为:2:1-5:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的2-5倍;

[0293] 具体地,所述化合物(1)与化合物(2)的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

[0294] 具体地,所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环;

[0295] 具体地,所述反应温度为60-80℃;

[0296] 具体地,所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间;

[0297] 第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物3、水合肼和溶剂,反应在60℃-120℃下搅拌12-36小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物5。

[0298] 具体地,所述碱为水合肼,水合肼的用量范围为:100-200mol%;

[0299] 具体地,所述水合肼的用量与化合物(3)的用料比为:1:1-2:1;

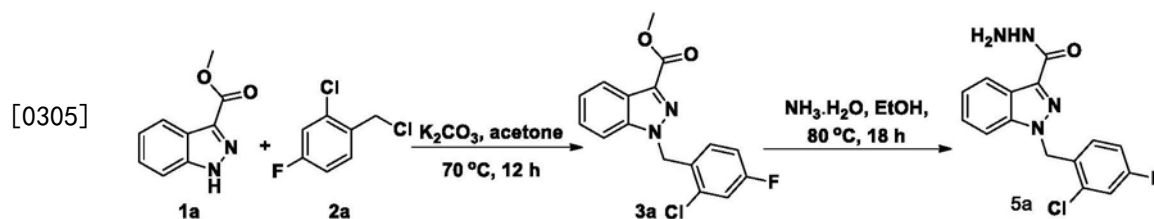
[0300] 具体地,所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇;

[0301] 具体地,所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度;

[0302] 具体地,所述反应时间为2-6小时之间的任一时间。

[0303] 实施例5

[0304] (1-(2-氯-4-氟苄基)-1H-吲唑-3-碳酰肼5a的合成:

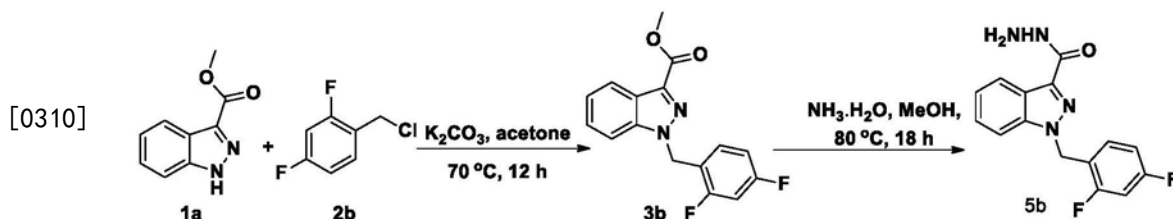


[0306] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物1a,0.22mmol 2a和0.9mmol碳酸钾,随后加入2mL丙酮,反应在70℃下回流搅拌12小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体3a。随后,将重结晶得到的中间体3a,10mmol水合肼和2mL乙醇加入反应瓶中,反应在80℃下回流搅拌4小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品5a ($IC_{50}=202\mu M$) 为白色固体56mg。

[0307] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.18 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.87 (td, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J=8.5, 6.0$ Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.08 (d, $J=4.4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 163.4, 162.2 (d, $J=249.3$ Hz), 141.0, 137.0, 133.5 ($J=10.3$ Hz), 130.1 ($J=8.9$ Hz), 129.7 ($J=3.6$ Hz), 127.6, 123.3, 123.2, 122.8, 117.2 ($J=24.8$ Hz), 114.7 ($J=21.2$ Hz), 109.5, 50.1。

[0308] 实施例6

[0309] 1-(2,4-二氟苄基)-1H-吲唑-3-碳酰肼5b的合成:

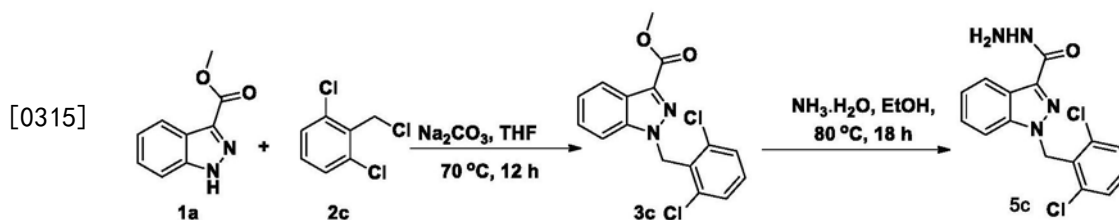


[0311] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物1a,0.22mmol 2b和0.9mmol碳酸钾,随后加入2mL丙酮,反应在70℃下回流搅拌12小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体3b。随后,将重结晶得到的中间体3b,10mmol水合肼和2mL甲醇加入反应瓶中,反应在80℃下回流搅拌4小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品5b ($IC_{50}=222\mu M$) 为白色固体51mg。

[0312] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) , 8.10 (s, 1H) , 7.49-7.40 (m, 2H) , 7.31 (ddd, $J=8.4, 6.0, 1.6$ Hz, 1H) , 7.12-7.03 (m, 1H) , 6.91-6.73 (m, 2H) , 5.59 (s, 2H) , 4.08 (d, $J=4.0$ Hz, 2H) . ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 164.2 (d, $J=11.9$ Hz) , 163.4, 161.7 (dd, $J=12.0, 2.4$ Hz) , 159.2 (d, $J=11.9$ Hz) , 140.7, 136.8, 130.8 (dd, $J=9.7, 5.2$ Hz) , 127.5, 123.2, 123.0 (d, $J=42.4$ Hz) , 119.0 (dd, $J=14.9, 3.8$ Hz) , 112.0 (dd, $J=21.3, 3.8$ Hz) , 109.4 (d, $J=1.5$ Hz) , 104.2 (t, $J=25.3$ Hz) , 46.2 (d, $J=4.1$ Hz) 。

[0313] 实施例7

[0314] 1-(2,6-二氯苄基)-1H-吡唑-3-碳酰肼5c的合成:

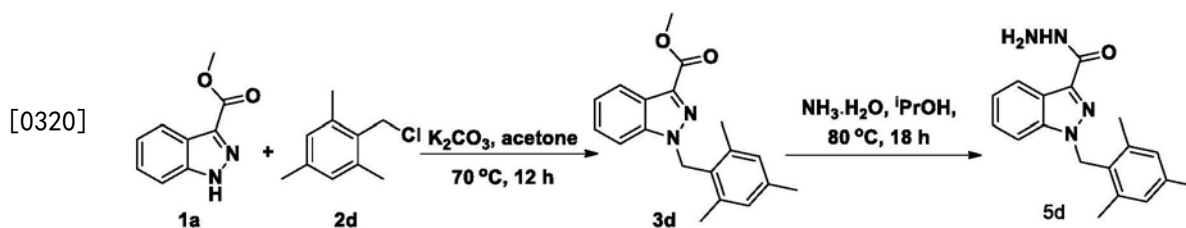


[0316] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物1a,0.22mmol 2c和0.9mmol碳酸钠,随后加入2mL四氢呋喃,反应在70℃下回流搅拌12小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体3c。随后,将重结晶得到的中间体3c,10mmol水合肼和2mL乙醇加入反应瓶中,反应在80℃下回流搅拌4小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品5c ($IC_{50}=181\mu M$) 为白色固体56mg。

[0317] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) , 7.99 (s, 1H) , 7.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) , 7.48-7.41 (m, 1H) , 7.39 (d, $J=7.6$ Hz, 2H) , 7.33-7.27 (m, 2H) , 5.79 (s, 2H) , 4.02 (d, $J=4.4$ Hz, 2H) . ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 163.4, 141.2, 137.1, 136.5, 131.1, 130.5, 128.8, 127.2, 122.94, 122.85, 122.6, 109.7, 48.3。

[0318] 实施例8

[0319] 1-(2,4,6-三甲基苄基)-1H-吡唑-3-碳酰肼5d的合成:

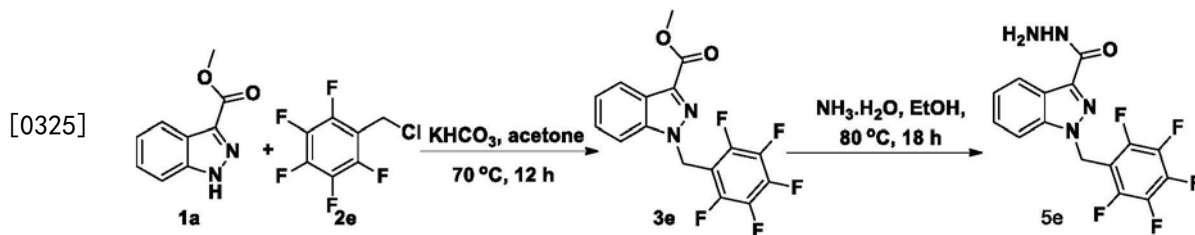


[0321] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物1a, 0.22mmol 2d和0.9mmol碳酸钾, 随后加入2mL丙酮, 反应在70℃下回流搅拌12小时, 反应结束后, 加入水淬灭反应, 加入5mL乙酸乙酯稀释, 5mL饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸镁干燥, 旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶, 得中间体3d。随后, 将重结晶得到的中间体3d, 10mmol水合肼和2mL异丙醇加入反应瓶中, 反应在80℃下回流搅拌4小时, 反应结束后, 加入水淬灭反应, 加入5mL乙酸乙酯稀释, 5mL饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸镁干燥, 旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶, 得产品5d ($IC_{50}=188\mu M$) 为白色固体49mg。

[0322] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.02 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.28 (s, 6H). ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 163.6, 140.9, 138.4, 138.0, 136.0, 129.5, 128.6, 127.0, 123.1, 122.8, 122.6, 109.7, 48.1, 21.1, 20.3。

[0323] 实施例9

[0324] 1-((全氟苯基)甲基)-1H-吡唑-3-碳酰肼5e的合成:

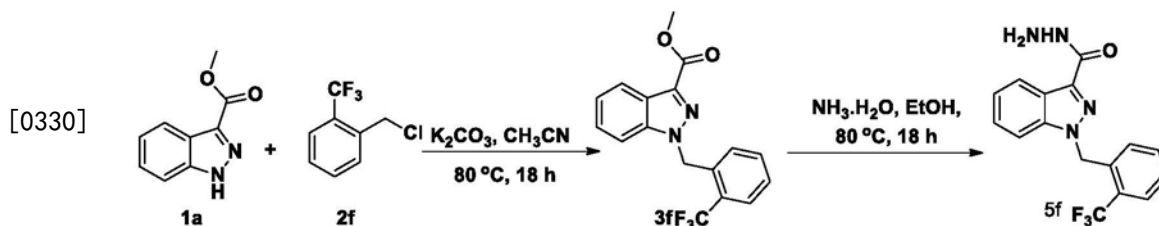


[0326] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物1a, 0.22mmol 2e和0.9mmol碳酸氢钾, 随后加入2mL丙酮, 反应在70℃下回流搅拌12小时, 反应结束后, 加入水淬灭反应, 加入5mL乙酸乙酯稀释, 5mL饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸镁干燥, 旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶, 得中间体3e。随后, 将重结晶得到的中间体3e, 10mmol水合肼和2mL乙醇加入反应瓶中, 反应在80℃下回流搅拌4小时, 反应结束后, 加入水淬灭反应, 加入5mL乙酸乙酯稀释, 5mL饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸镁干燥, 旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶, 得产品5e ($IC_{50}=115\mu M$) 为白色固体52mg。

[0327] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.07 (d, $J=4.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 163.1, 145.7 (dm, $J=248.6$ Hz), 141.8 (dm, $J=254.9$ Hz), 140.7, 137.7 (dm, $J=249.6$ Hz), 137.4, 127.8, 123.3, 123.0, 122.9, 109.3 (td, $J=17.6, 4.0$ Hz), 109.1, 40.3。

[0328] 实施例10

[0329] 1-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-碳酰肼5f的合成:

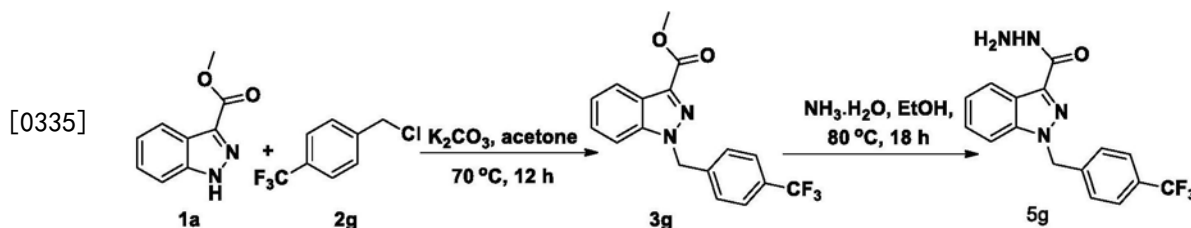


[0331] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物1a,0.22mmol 2f和0.9mmol碳酸钾,随后加入2mL乙腈,反应在80℃下回流搅拌18小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体3f。随后,将重结晶得到的中间体3f,10mmol水合肼和2mL乙醇加入反应瓶中,反应在80℃下回流搅拌4小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品5f ($IC_{50}=115\mu M$) 为白色固体58mg。

[0332] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) , 8.11 (s, 1H) , 7.73 (d, $J=6.8$ Hz, 1H) , 7.44-7.34 (m, 3H) , 7.31 (t, $J=8.4$ Hz, 2H) , 6.62 (d, $J=7.2$ Hz, 1H) , 5.83 (s, 2H) , 4.10 (d, $J=4.4$ Hz, 2H) . ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 163.4, 141.1, 137.0, 134.8 (q, $J=1.3$ Hz) , 132.5, 128.0, 127.8, 127.7, 127.4 (q, $J=30.7$ Hz) , 126.20 (q, $J=5.6$ Hz) , 124.4 (q, $J=272.1$ Hz) , 123.3, 122.8, 109.4, 49.6 (q, $J=3.3$ Hz) 。

[0333] 实施例11

[0334] 1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-3-碳酰肼5g的合成:

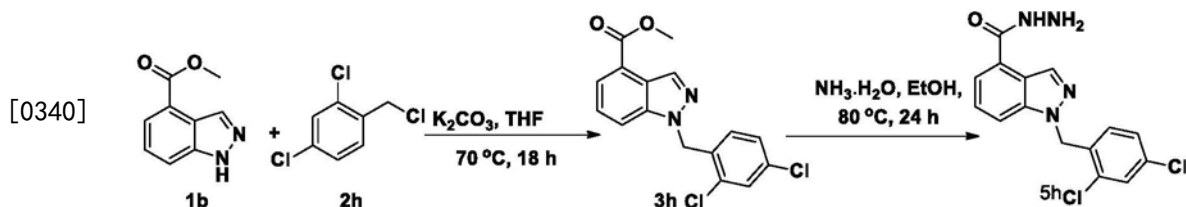


[0336] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物1a,0.22mmol 2g和0.9mmol碳酸钾,随后加入2mL丙酮,反应在70℃下回流搅拌12小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体3g。随后,将重结晶得到的中间体3g,10mmol水合肼和2mL乙醇/水加入反应瓶中,反应在80℃下回流搅拌4小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品5g ($IC_{50}=168\mu M$) 为白色固体51mg。

[0337] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) , 8.10 (s, 1H) , 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 2H) , 7.45-7.39 (m, 1H) , 7.37-7.29 (m, 2H) , 7.28 (s, 2H) , 5.65 (s, 2H) , 4.09 (d, $J=4.4$ Hz, 2H) . ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 163.4, 140.9, 139.9, 136.9, 130.6 (q, $J=32.5$ Hz) , 127.6, 127.5, 126.0 (q, $J=3.8$ Hz) , 124.0 (q, $J=270.6$ Hz) , 123.4, 123.3, 122.9, 109.4, 53.0。

[0338] 实施例12

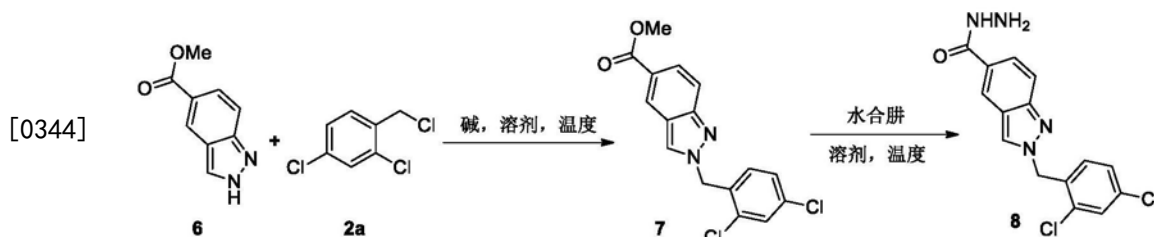
[0339] (1-(2,4-二氯苄基)-1H-吡唑-4-碳酰肼5h的合成:



[0341] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物1a,0.22mmol 2h和0.9mmol碳酸钾,随后加入2mL四氢呋喃,反应在70℃下回流搅拌18小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体3h。随后,将重结晶得到的中间体3h,10mmol水合肼和2mL乙醇加入反应瓶中,反应在80℃下回流搅拌4小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品5h ($IC_{50}=198\mu M$) 为白色固体55mg。

[0342] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.10 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.20 (s, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.9, 140.2, 134.2, 134.0, 133.3, 133.2, 130.9, 129.1, 127.7, 126.7, 126.1, 121.6, 119.9, 112.7, 49.2。

[0343] 本发明提供的新型雌激素受体靶向性抑制剂制备方法,以下的实施例中化合物8的反应路线为:



[0345] 第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的2H-吲唑-5-羧酸甲酯(6),碱和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯(2a)后,反应在60-80℃下搅拌6-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物7;

[0346] 具体地,所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:200-500mol%;

[0347] 具体地,所述碱的用量与化合物(1)的用料比为:2:1-5:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的2-5倍;

[0348] 具体地,所述化合物(1)与化合物(2)的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

[0349] 具体地,所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环;

[0350] 具体地,所述反应温度为60-80℃;

[0351] 具体地,所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间;

[0352] 第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物7,水合肼和溶剂,反应在60℃-120℃下搅拌12-36小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用抽滤漏斗过滤固体,随后用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物8。

[0353] 具体地,所述碱为水合肼,水合肼的用量范围为:100-200mol %;

[0354] 具体地,所述水合肼的用量与化合物(7)的用料比为:1:1-2:1;

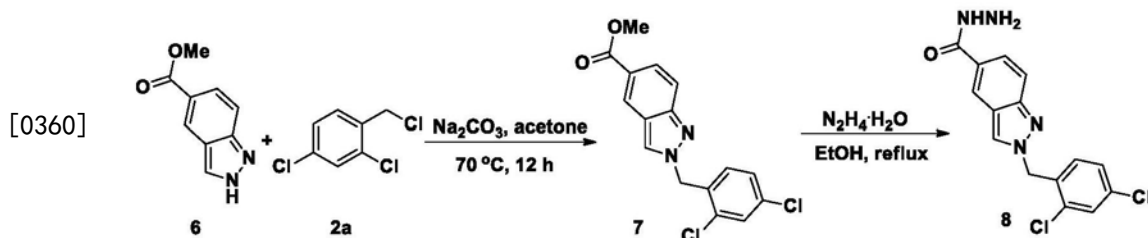
[0355] 具体地,所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇;

[0356] 具体地,所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度;

[0357] 具体地,所述反应时间为2-6小时之间的任一时间。

[0358] 实施例13

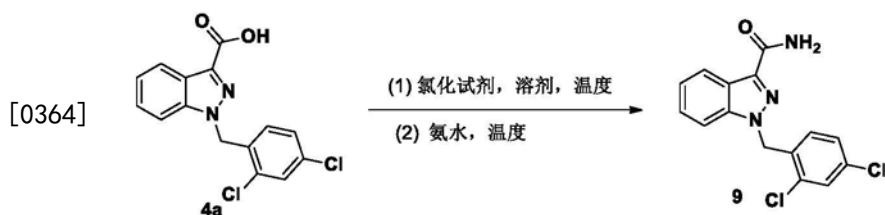
[0359] 2-(2,4-二氯苄基)-2H-吲唑-5-碳酰肼8的合成:



[0361] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物6,0.22mmol 2a和0.9mmol碳酸钾,随后加入2mL丙酮,反应在70℃下回流搅拌12小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体7。随后,将重结晶得到的中间体7,10mmol水合肼和2mL乙醇加入反应瓶中,反应在80℃下回流搅拌4小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品8 ($IC_{50}=119\mu M$) 为白色固体53mg。

[0362] 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=8.8$, 1.6Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=8.4$, 2.0Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.47 (s, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 166.6, 149.1, 133.8, 133.7, 133.2, 132.0, 129.1, 127.9, 127.1, 126.6, 124.5, 121.3, 120.7, 116.9, 53.6。

[0363] 本发明提供的新型雌激素受体靶向性抑制剂制备方法及在乳腺癌治疗中的应用,以下的实施例中化合物9的反应路线为:



[0365] 第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的1-(2,4-二氯苄基)-1H-吲唑-3-羧酸(4a)和溶剂后,再进行惰性气体保护,在0℃下缓慢滴加氯化试剂,在惰性气体氛围中,反应在室温至50℃下搅拌1-3小时,反应结束后加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后直接进行下一步反应;

[0366] 具体地,所述氯化试剂为二氯亚砷和草酰氯中的一种,氯化试剂的用量范围为:110-200mol %;

[0367] 具体地,所述氯化试剂的用量与化合物(4a)的用料比为:1.1:1-2:1,所述氯化试剂的物质的量为化合物(1)物质的量的1.1-2倍;

[0368] 具体地,所述溶剂包括四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈和丙酮;

[0369] 具体地,所述惰性气体氛围中反应,惰性气体包括氮气、氦气、氩气;

[0370] 具体地,所述反应温度为室温至50℃中任一温度;

[0371] 具体地,所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间;

[0372] 第二步反应:反应瓶中依次加入上一步的粗产物和氨水,在惰性气体氛围中,反应在室温下搅拌10-30分钟,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物9。

[0373] 具体地,所述胺化试剂为氨水,氨水的用量范围为:100-200mol%;

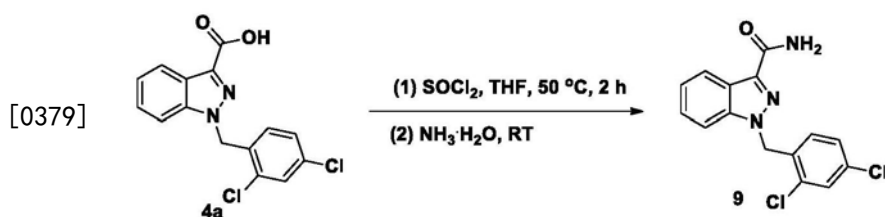
[0374] 具体地,所述氨水的用量与化合物(4a)的用料比为:1:1-2:1;

[0375] 具体地,所述反应温度为室温;

[0376] 具体地,所述反应时间为10-30分钟之间的任一时间;

[0377] 实施例14

[0378] 1-(2,4-二氯苄基)-1H-吲唑-3-甲酰胺9的合成:

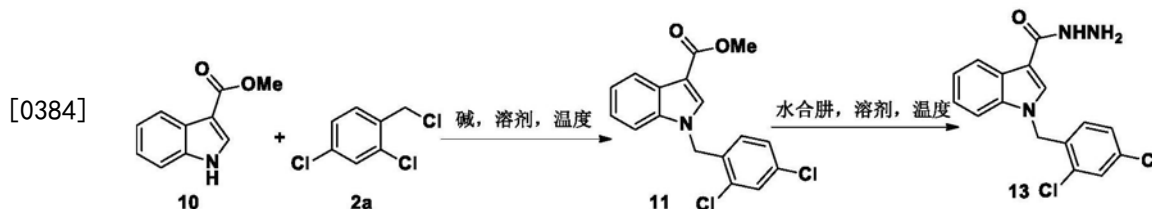


[0380] 反应瓶中依次加入称取好的1-(2,4-二氯苄基)-1H-吲唑-3-羧酸(4a)和四氢呋喃后,进行惰性气体保护,在0℃下缓慢滴加二氯亚砷,惰性气体氛围中,反应在50℃下搅拌2小时,待反应结束后加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后得到的中间体直接用于下一步反应。

[0381] 将上一步反应得到的中间体和氨水加入反应瓶中,反应在室温下搅拌10分钟,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品9($IC_{50}=498\mu M$)为白色固体46mg。

[0382] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.33 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.67 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.51 (s, 1H). ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 164.5, 141.3, 137.9, 134.7, 133.3, 132.4, 129.62, 129.55, 127.8, 127.6, 123.32, 123.26, 123.2, 109.4, 50.2.

[0383] 本发明提供的新型雌激素受体靶向性抑制剂制备方法及在乳腺癌治疗中的应用,以下的实施例中化合物13的反应路线为:



[0385] 第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的1H-吲唑-3-羧酸甲酯(10),碱和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯(2a)后,加入反应溶剂,反应在60-80℃下搅拌6-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层

析分离纯化得目标化合物11;

[0386] 具体地,所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:200-500mol%;

[0387] 具体地,所述碱的用量与化合物(10)的用料比为:2:1-5:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的2-5倍;

[0388] 具体地,所述化合物(110)与化合物(2a)的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

[0389] 具体地,所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环;

[0390] 具体地,所述反应温度为60-80℃;

[0391] 具体地,所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间;

[0392] 第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物11、水合肼和溶剂,随后进行惰性气体保护,反应在60℃-120℃下搅拌12-36小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物13;

[0393] 具体地,所述碱为水合肼,水合肼的用量范围为:100-200mol%;

[0394] 具体地,所述水合肼的用量与化合物(11)的用料比为:1:1-2:1;

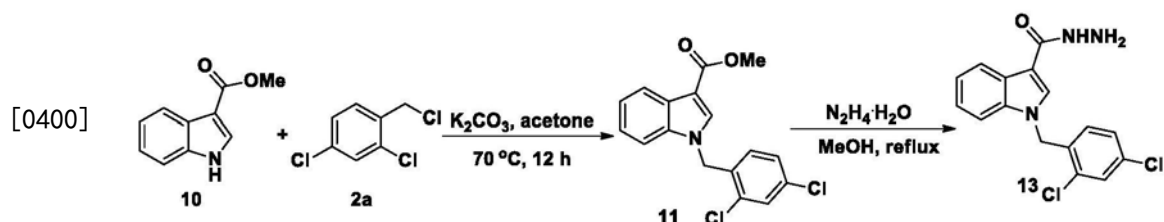
[0395] 具体地,所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇;

[0396] 具体地,所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度;

[0397] 具体地,所述反应时间为2-6小时之间的任一时间;

[0398] 实施例15

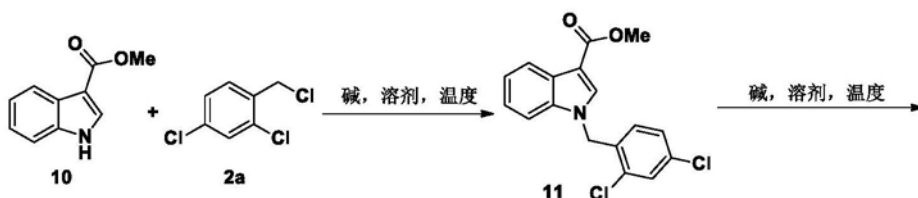
[0399] (1-(2,4-二氯苄基)-1H-吲哚-3-碳酰肼13的合成:



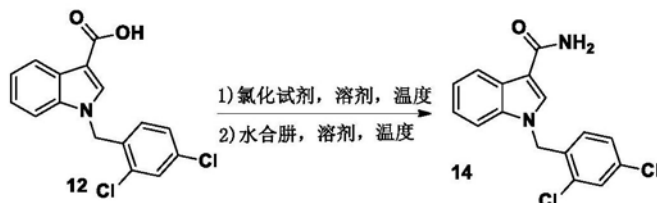
[0401] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物10,0.22mmol 2a和0.9mmol碳酸钾,随后加入2mL丙酮,反应在70℃下回流搅拌12小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体11。随后,将重结晶得到的中间体11,10mmol水合肼和2mL甲醇加入反应瓶中,反应在80℃下回流搅拌4小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品13 ($IC_{50}=237\mu M$) 为白色固体53mg。

[0402] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, $J=6.0Hz$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (d, $J=2.0Hz$, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (dd, $J=8.4, 2.0Hz$, 1H), 6.63 (d, $J=8.4Hz$, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.15 (s, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 164.7, 136.2, 133.6, 133.5, 130.8, 130.5, 129.2, 127.9, 126.7, 122.5, 121.5, 121.1, 110.5, 109.1, 47.0.

[0403] 本发明提供的新型雌激素受体靶向性抑制剂制备方法及在乳腺癌治疗中的应用,以下的实施例中化合物14的反应路线为:



[0404]



[0405] 第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的1H-吲哚-3-羧酸甲酯(10),碱和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯(2a)后,再加入反应溶剂,反应在60-80℃下搅拌6-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物11;

[0406] 具体地,所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:200-500mol%;

[0407] 具体地,所述碱的用量与化合物(10)的用料比为:2:1-5:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的2-5倍;

[0408] 具体地,所述化合物(110)与化合物(2a)的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

[0409] 具体地,所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环;

[0410] 具体地,所述反应温度为60-80℃;

[0411] 具体地,所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间;

[0412] 第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物11、碱和溶剂,在惰性气体氛围中,反应在60℃-120℃下搅拌12-36小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物12;

[0413] 具体地,所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种,碱的用量范围为:100-200mol%;

[0414] 具体地,所述碱的用量与化合物(1)的用料比为:1:1-2:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的1-2倍;

[0415] 具体地,所述溶剂包括甲醇/水、乙醇/水、四氢呋喃/水、丙酮/水;

[0416] 具体地,所述反应温度为室温至60℃之间的任一温度;

[0417] 温度为室温至60℃之间的任一温度;

[0418] 具体地,所述反应时间为12-36小时之间的任一时间;

[0419] 第三步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物12和溶剂,随后进行惰性气体保护,在0℃下缓慢滴加氯化试剂,在惰性气体氛围中,反应在室温下搅拌1-3小时,反应结束后加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后直接进行下一步反应。

[0420] 具体地,所述氯化试剂为二氯亚砷和草酰氯中的一种,氯化试剂的用量范围为:110-200mol%;

[0421] 具体地,所述氯化试剂的用量与化合物(4a)的用料比为:1.1:1-2:1,所述氯化试

剂的物质的量为化合物(1)物质的量的1.1-2倍；

[0422] 具体地,所述溶剂包括四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈和丙酮；

[0423] 具体地,所述惰性气体氛围中反应,惰性气体包括氮气、氦气、氩气；

[0424] 具体地,所述反应温度为室温至50℃中任一温度；

[0425] 具体地,所述反应时间为2小时至6小时内的任一时间；

[0426] 第四步反应:反应瓶中依次加入上一步的粗产物和氨水,在惰性气体氛围中,反应在室温下搅拌10-30分钟,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物14。

[0427] 具体地,所述碱为水合肼,水合肼的用量范围为:100-200mol%；

[0428] 具体地,所述水合肼的用量与化合物(12)的用料比为:1:1-2:1；

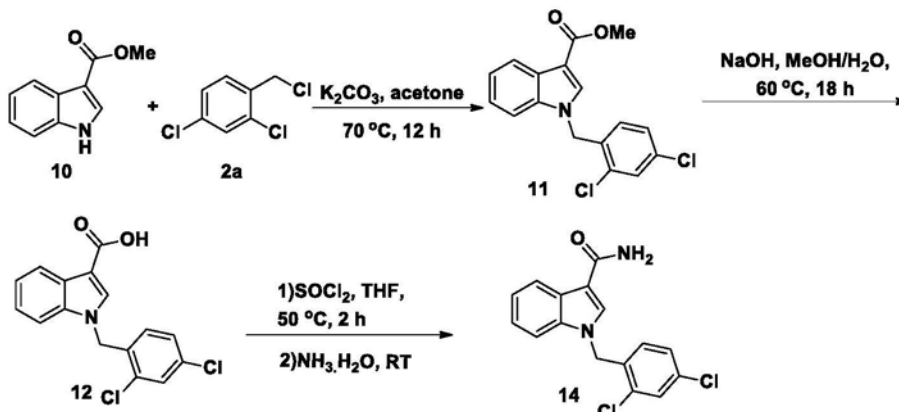
[0429] 具体地,所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇；

[0430] 具体地,所述反应温度为室温；

[0431] 具体地,所述反应时间为10-30分钟之间的任一时间。

[0432] 实施例16

[0433] 1-(2,4-二氯苄基)-1H-吲哚-3-甲酰胺14的合成:



[0435] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物10,0.22mmol 2a和0.9mmol碳酸钾,随后加入2mL丙酮,反应在70℃下回流搅拌12小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体11。

[0436] 随后,将重结晶得到的中间体11,0.40mmol氢氧化钠和2mL四氢呋喃/水(1:1)混合溶剂加入反应瓶中,反应在室温下搅拌24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品12为白色固体50mg。

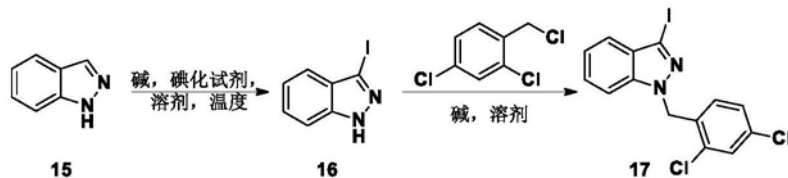
[0437] 反应瓶中依次加入称取好的化合物12和四氢呋喃后,进行惰性气体保护,在0℃下缓慢滴加二氯亚砷,惰性气体氛围中,反应在50℃下搅拌2小时,待反应结束后加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后得到的中间体直接用于下一步反应。

[0438] 将上一步反应得到的中间体,10mmol水合肼和2mL乙醇加入反应瓶中,反应在室温下搅拌4小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品14 (IC₅₀=482μM)

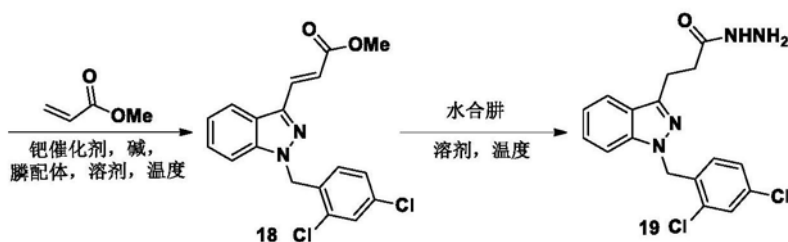
为白色固体40mg。

[0439] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.11 (dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.39 (s, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 166.2, 136.4, 133.7, 133.43, 133.39, 131.8, 130.7, 129.2, 127.9, 126.8, 122.5, 121.6, 121.1, 110.6, 110.5, 47.0.

[0440] 本发明提供的新型雌激素受体靶向性抑制剂制备方法及其在乳腺癌治疗中的应用, 以下的实施例中化合物19的反应路线为:



[0441]



[0442] 第一步反应: 反应瓶中依次加入称取好的吲唑 (15), 碘化试剂和溶剂后, 反应在室温下搅拌2-4小时, 反应结束后, 加入水淬灭反应, 随后加入乙酸乙酯, 用分液漏斗分离有机相, 合并有机相, 旋干后, 进行柱层析分离纯化得目标化合物16;

[0443] 具体地, 所述碱为氢氧化钠、氢氧化钾中的一种, 碱的用量范围为: 100-200mol%;

[0444] 具体地, 所述碱的用量与化合物 (15) 的用料比为: 1:1-2:1, 所述碱的物质的量为化合物 (1) 物质的量的1-2倍;

[0445] 具体地, 所述化合物 (15) 与碘 I_2 的摩尔份数比范围为: 1:2-1:1;

[0446] 具体地, 所述溶剂为N,N-二甲基甲酰胺;

[0447] 具体地, 所述反应温度为室温;

[0448] 具体地, 所述反应时间为2小时至4小时内的任一时间;

[0449] 第二步反应: 反应瓶中依次加入称取好的化合物16、碱和2,4-二氯-1-(氯甲基)苯 (2a), 随后加入反应溶剂, 反应在60-80℃下搅拌6-24小时, 反应结束后, 加入水淬灭反应, 随后加入乙酸乙酯, 用分液漏斗分离有机相, 合并有机相, 旋干后, 进行柱层析分离纯化得目标化合物17;

[0450] 具体地, 所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种, 碱的用量范围为: 200-500mol%;

[0451] 具体地, 所述碱的用量与化合物 (10) 的用料比为: 2:1-5:1, 所述碱的物质的量为化合物 (1) 物质的量的2-5倍;

[0452] 具体地, 所述化合物 (110) 与化合物 (2a) 的摩尔份数比范围为: 1:2-1:1;

[0453] 具体地, 所述溶剂包括丙酮、环己酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-环氧六环;

[0454] 具体地, 所述反应温度为60-80℃;

[0455] 具体地, 所述反应时间为6小时至24小时内的任一时间;

[0456] 第三步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物17,钯催化剂,碱,膦配体和烯丙基甲酸酯,然后加入反应溶剂,随后进行惰性气体保护,反应在100℃-120℃下搅拌12-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用抽滤漏斗过滤固体,随后用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物18。

[0457] 具体地,所述金属钯催化剂为醋酸钯、氯化钯、溴化钯和三氟醋酸钯中的一种,催化剂用量范围为:10-20mol%;

[0458] 具体地,所述膦配体为三苯基膦、三环己基膦和1,2-双(二苯基膦)乙烷中的一种,膦配体的用量范围为:25-50mol%;

[0459] 具体地,所述碱为N,N-二异丙基乙胺和三乙胺中的一种,碱的用量范围为:200-300mol%;

[0460] 具体地,所述化合物(17)和烯丙基甲酸酯的摩尔份数比范围为:1:2-1:5;

[0461] 具体地,所述反应溶剂为N,N-二甲基甲酰胺;

[0462] 具体地,所述惰性气体氛围中反应,惰性气体包括氮气、氦气、氩气;

[0463] 具体地,所述反应中的温度为100℃-120℃中的任一温度,

[0464] 具体地,所述反应时间为12-24小时之间的任一时间。

[0465] 第四步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物18、水合肼和溶剂,随后进行惰性气体保护,反应在60℃-120℃下搅拌2-6小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物19。

[0466] 具体地,所述碱为水合肼,水合肼的用量范围为:100-200mol%;

[0467] 具体地,所述水合肼的用量与化合物(18)的用料比为:1:1-2:1;

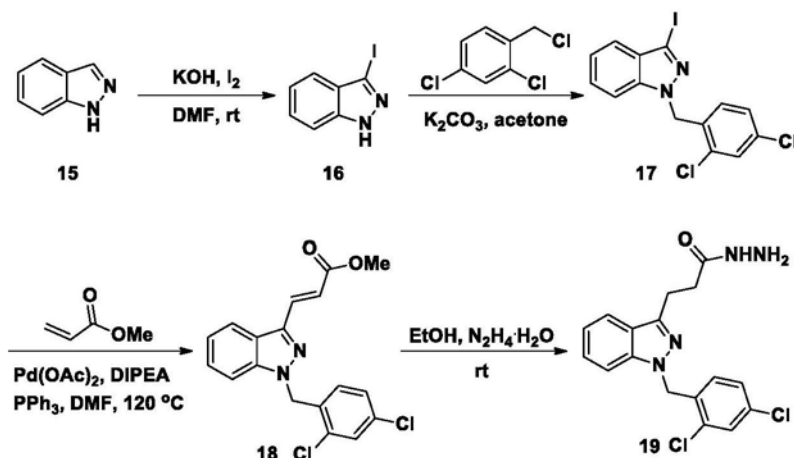
[0468] 具体地,所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇;

[0469] 具体地,所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度;

[0470] 具体地,所述反应时间为2-6小时之间的任一时间。

[0471] 实施例17

[0472] 3-(1-(2,4-二氯苄基)-1H-吲唑-3-基)丙酰肼19的合成:



[0474] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物15,0.40mmol碘I₂和2mL DMF,室温条件下搅拌2小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后得中间体16直接用于下一步反应。

[0475] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物16,0.22mmol 2a和0.9mmol碳酸钾,

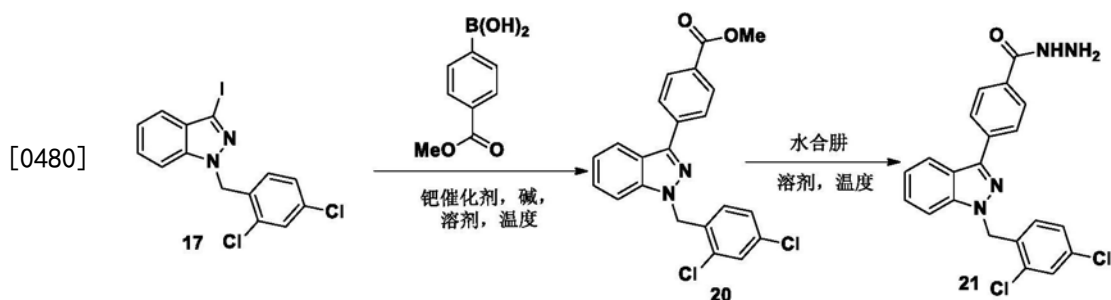
随后加入2mL丙酮,反应在70℃下回流搅拌12小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体17。

[0476] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物17,0.02mmol醋酸钯,0.60mmol DIPEA,0.1mmol三苯基膦和2mL DMF后,进行惰性气体保护,反应在120℃下搅拌24小时,待反应结束后加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体18。

[0477] 将上一步反应得到的0.20mmol中间体18,10mmol水合肼和2mL乙醇加入反应瓶中,反应在室温下搅拌4小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品19 ($IC_{50}=145\mu M$) 为白色固体55mg。

[0478] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, $J=8.0Hz$, 1H), 7.42 (d, $J=2.0Hz$, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.09 (dd, $J=8.4, 2.0Hz$, 1H), 6.60 (d, $J=8.4Hz$, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.34 (t, $J=7.2Hz$, 2H), 2.73 (t, $J=7.2Hz$, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 173.4, 144.9, 140.9, 134.1, 133.5, 133.1, 129.4, 129.4, 127.6, 127.2, 123.0, 120.7, 120.5, 109.2, 49.4, 33.2, 22.7.

[0479] 本发明提供的新型雌激素受体靶向性抑制剂制备方法以及在乳腺癌治疗中的应用,以下的实施例中化合物21的反应路线为:



[0481] 第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物(17),钯催化剂,碱和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸后,随后加入反应溶剂,再进行惰性气体保护,在惰性气体氛围中,反应在60℃-80℃下搅拌12-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物20;

[0482] 具体地,所述金属钯催化剂为1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯、醋酸钯、氯化钯、溴化钯和三氟醋酸钯中的一种,催化剂用量范围为:10-20mol%;

[0483] 具体地,所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:100-200mol%;

[0484] 具体地,所述碱的用量与化合物(17)的用料比为:1:1-2:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的1-2倍;

[0485] 具体地,所述化合物(17)与(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

[0486] 具体地,所述溶剂为乙醇/甲苯/水的混合溶剂;

[0487] 具体地,所述惰性气体氛围中反应,惰性气体包括氮气、氩气、氙气;

[0488] 具体地,所述反应温度为60℃至80℃中任一温度;

[0489] 具体地,所述反应时间为12小时至24小时内的任一时间;

[0490] 第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物20、水合肼和溶剂,反应在60℃-120℃下搅拌2-6小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物21。

[0491] 具体地,所述碱为水合肼,水合肼的用量范围为:100-200mol%;

[0492] 具体地,所述水合肼的用量与化合物(20)的用料比为:1:1-2:1;

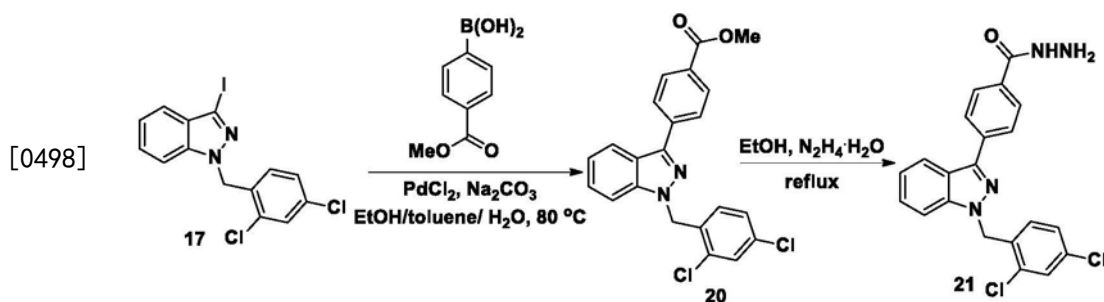
[0493] 具体地,所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇;

[0494] 具体地,所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度;

[0495] 具体地,所述反应时间为2-6小时之间的任一时间;

[0496] 实施例18

[0497] 4-(1-(2,4-二氯苄基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酰肼21的合成:

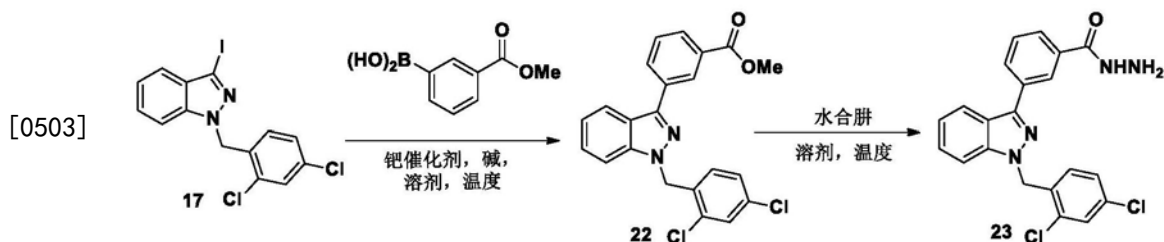


[0499] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物17,0.02mmol Pd(dppf)Cl₂,0.40mmol碳酸钠,0.30mmol(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸和2mL乙醇/丙酮/水(1:1:1)混合溶剂后,进行惰性气体保护,反应在80℃下搅拌24小时,待反应结束后加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体20。

[0500] 将上一步反应得到的0.20mmol中间体20,10mmol水合肼和2mL乙醇加入反应瓶中,反应在室温下搅拌4小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品21(IC₅₀=45μM)为白色固体55mg。

[0501] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.09(d,J=8.4Hz,2H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),7.89(d,J=8.8Hz,2H),7.44(d,J=2.0Hz,2H),7.43-7.37(m,2H),7.32-7.27(m,1H),7.09(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),6.74(d,J=8.4Hz,1H),5.73(s,2H),4.15(s,2H).¹³C NMR(100MHz,DMSO) δ165.7,142.6,141.4,135.6,133.9,133.3,133.2,132.6,130.8,129.1,127.81,127.78,127.0,126.7,122.1,121.2,121.0,110.4,49.3.

[0502] 本发明提供的新型雌激素受体靶向性抑制剂制备方法及在乳腺癌治疗中的应用,以下的实施例中化合物23的反应路线为:



[0504] 第一步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物(17),钯催化剂,碱和(3-(甲氧基羰基)苯基)硼酸后,随后加入反应溶剂,再进行惰性气体保护,在惰性气体氛围中,反应在60℃至80℃下搅拌6-24小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物22;

[0505] 具体地,所述金属钯催化剂为1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯、醋酸钯、氯化钯、溴化钯和三氟醋酸钯中的一种,催化剂用量范围为:10-20mol%;

[0506] 具体地,所述碱为碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸氢二钾中的一种,碱的用量范围为:100-200mol%;

[0507] 具体地,所述碱的用量与化合物(17)的用料比为:1:1-2:1,所述碱的物质的量为化合物(1)物质的量的1-2倍;

[0508] 具体地,所述化合物(17)与(3-(甲氧基羰基)苯基)硼酸的摩尔份数比范围为:1:2-1:1;

[0509] 具体地,所述溶剂为乙醇/甲苯/水的混合溶剂;

[0510] 具体地,所述惰性气体氛围中反应,惰性气体包括氮气、氦气、氩气。

[0511] 具体地,所述反应温度为60℃至80℃中任一温度;

[0512] 具体地,所述反应时间为12小时至24小时内的任一时间;

[0513] 第二步反应:反应瓶中依次加入称取好的化合物22、水合肼和溶剂,反应在60℃-120℃下搅拌2-6小时,反应结束后,加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后,进行柱层析分离纯化得目标化合物23。

[0514] 具体地,所述碱为水合肼,水合肼的用量范围为:100-200mol%;

[0515] 具体地,所述水合肼的用量与化合物(22)的用料比为:1:1-2:1,

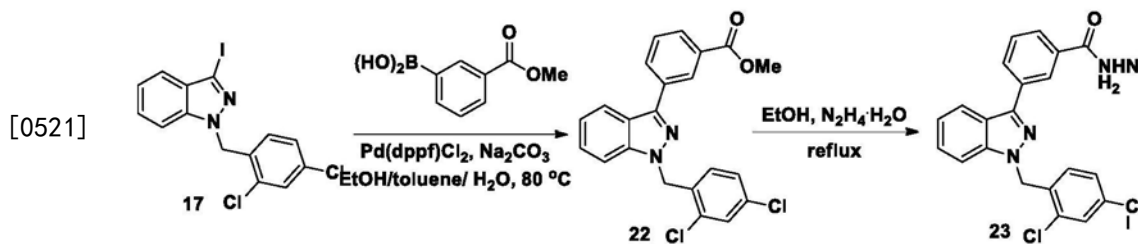
[0516] 具体地,所述溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇;

[0517] 具体地,所述反应温度为60℃至120℃之间的任一温度;

[0518] 具体地,所述反应时间为2-6小时之间的任一时间;

[0519] 实施例19

[0520] 3-(1-(2,4-二氯苄基)-1H-吲唑-3-基)苯甲酰肼23的合成:



[0522] 反应瓶中依次加入称取好的0.20mmol化合物17,0.02mmol Pd(dppf)Cl₂, 0.40mmol碳酸钠,0.30mmol(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸和2mL乙醇/丙酮/水(1:1:1)混合溶

剂后,进行惰性气体保护,反应在80℃下搅拌24小时,待反应结束后加入水淬灭反应,随后加入乙酸乙酯,用分液漏斗分离有机相,合并有机相,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得中间体22。

[0523] 将上一步反应得到的0.20mmol中间体22,10mmol水合肼和2mL乙醇加入反应瓶中,反应在室温下搅拌4小时,反应结束后,加入水淬灭反应,加入5mL乙酸乙酯稀释,5mL饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸镁干燥,旋干后用二氯甲烷/正己烷体系重结晶,得产品23 ($IC_{50}=53\mu M$) 为白色固体58mg。

[0524] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (t, $J=1.6Hz$, 1H), 8.15 (dt, $J=7.6, 1.2Hz$, 1H), 8.06 (d, $J=8.0Hz$, 1H), 7.79 (dt, $J=8.0, 1.2Hz$, 1H), 7.60 (t, $J=7.6Hz$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, $J=2.4Hz$, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.09 (dd, $J=8.4, 2.4Hz$, 1H), 6.72 (d, $J=8.4Hz$, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.15 (s, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 165.9, 142.9, 141.4, 134.2, 133.9, 133.3, 133.21, 133.16, 130.7, 129.6, 129.2, 129.1, 127.8, 127.0, 126.6, 125.5, 121.9, 121.2, 120.9, 110.3, 49.3。

[0525] 以上所述仅为本发明的较佳实施例,并不用以限制本发明,任何在此基础上,对其配方和工艺的局部变动,都应在本发明的保护范围之内。

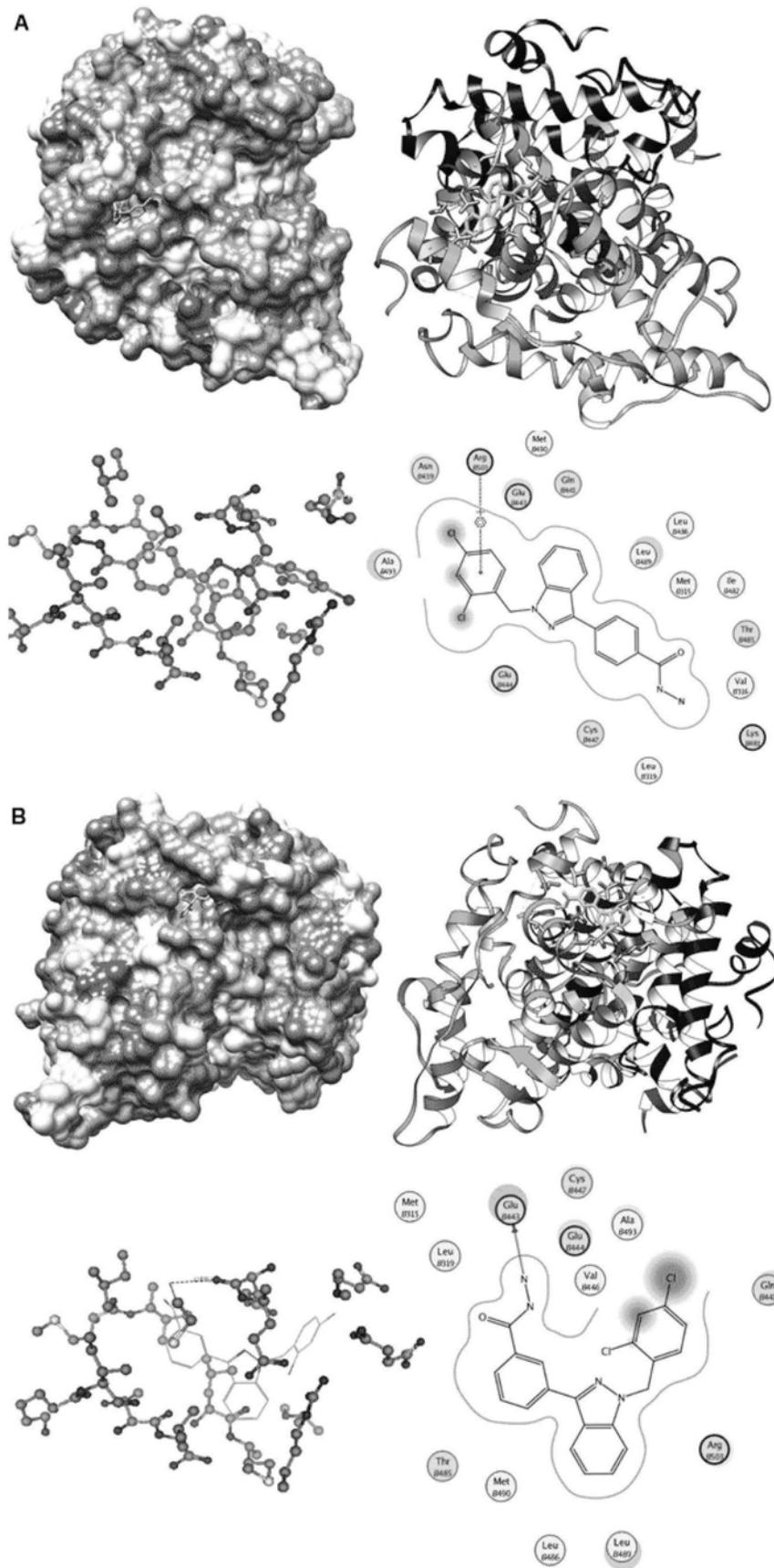


图1

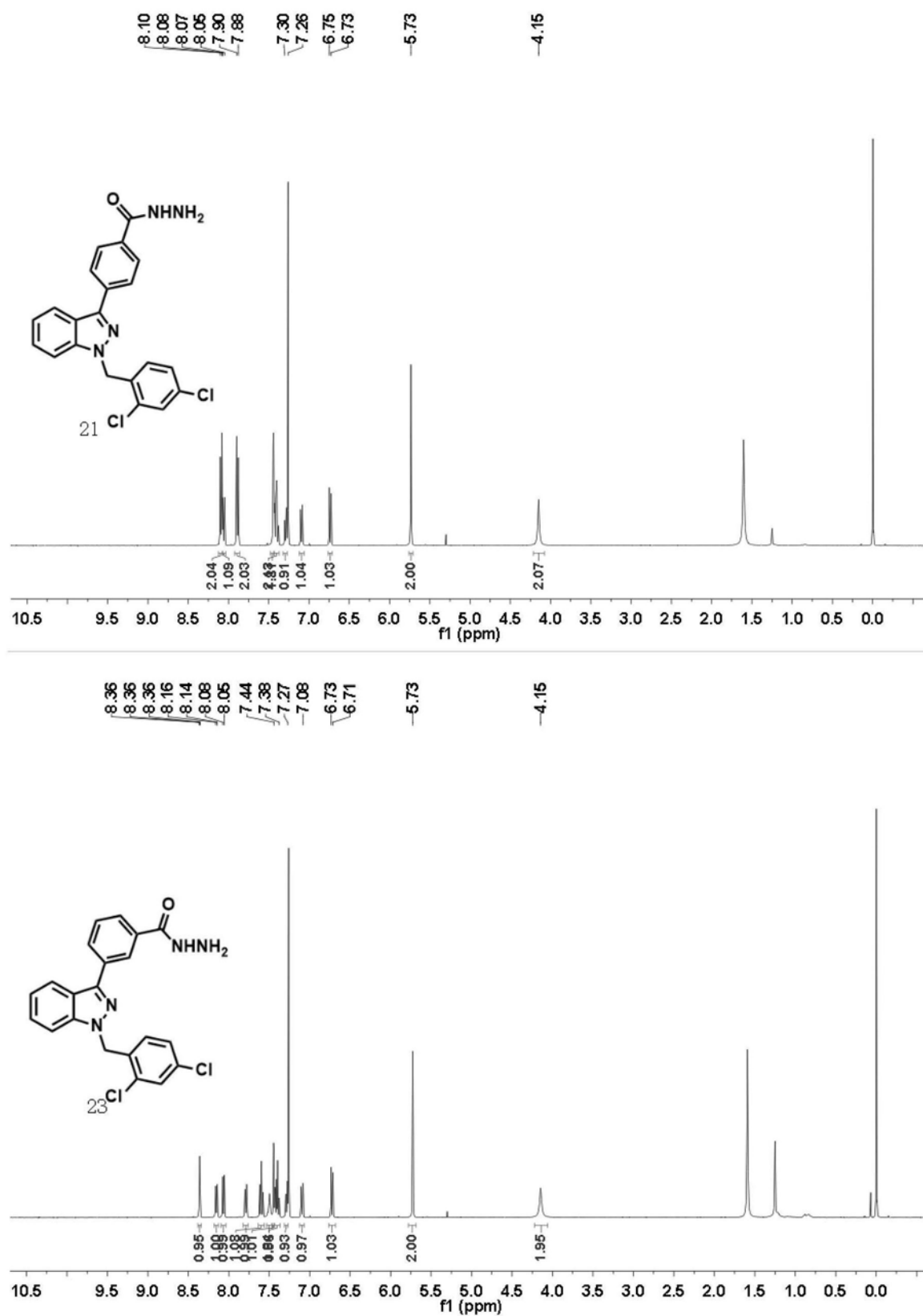


图2