

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016 年 7 月 28 日 (28.07.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/116061 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 413/04 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) A61K 31/422 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01) A61K 31/4365 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/071697

(22) 国际申请日: 2016 年 1 月 22 日 (22.01.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201510033985.2 2015 年 1 月 22 日 (22.01.2015) CN
201610019396.3 2016 年 1 月 12 日 (12.01.2016) CN
201610033498.0 2016 年 1 月 19 日 (19.01.2016) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发股份有限公司 (MED-SHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市高新开发区高新路 9 号商务办公楼 218 室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 陈曙辉 (CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 丁照

中 (DING, Charles Z.); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 颜小兵 (YAN, Xiaobing); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 黄巍 (HUANG, Wei); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 胡国平 (HU, Guoping); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 黎健 (LI, Jian); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 张喜全 (ZHANG, Xiquan); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 杨玲 (YANG, Ling); 中国江苏省连云港市海州市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 徐宏江 (XU, Hongjiang); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

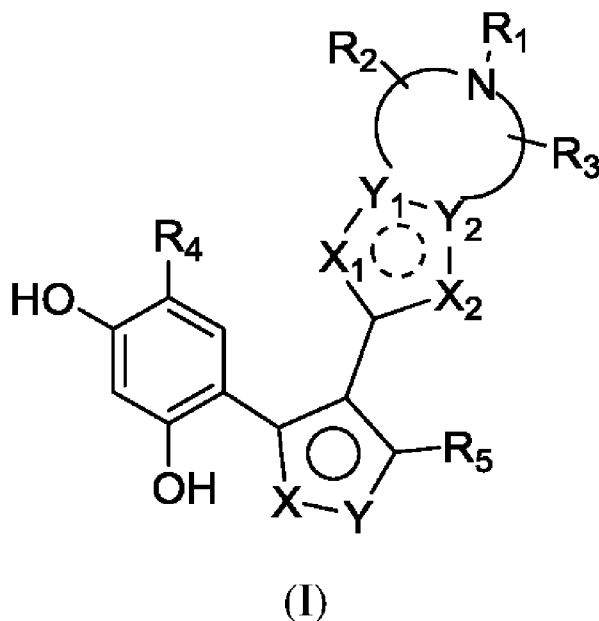
(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BE-SHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路 681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,

[见续页]

(54) Title: RESORCINOL DERIVATIVE AS HSP90 INHIBITOR

(54) 发明名称: 作为 HSP90 抑制剂的间苯二酚类衍生物



(57) Abstract: The present invention relates to a compound represented by formula (I) of a resorcinol derivative as an HSP90 inhibitor or pharmaceutically accepted salts thereof. The compound in the present invention has the activity of inhibiting heat shock protein HSP90. Therefore, the compound in the present invention is used to treat proliferative diseases such as cancer and neurodegenerative diseases. The present invention further provides the compounds and preparation methods for pharmaceutical compositions comprising the compounds, a method for treating diseases, and pharmaceutical compositions comprising the compounds.

(57) 摘要: 本发明涉及作为 HSP90 抑制剂的间苯二酚类衍生物的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。本发明的化合物具有抑制热休克蛋白 HSP90 的活性。本发明的化合物因此用于治疗例如癌症的增殖疾病和神经变性疾病。本发明也提供了这些化合物和包含它们的药物组合物的制备方法, 治疗疾病的方法和包含这些化合物的药物组合物。



NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

- (84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT,

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

作为 HSP90 抑制剂的间苯二酚类衍生物

技术领域

本发明涉及新的间苯二酚衍生物，尤其是式(I)所示化合物，涉及其制备方法、药物组合物及其作为在制备抗肿瘤药物和治疗神经变性疾病中的用途。

背景技术

目前治疗癌症的靶向治疗基于促使肿瘤发展的特定蛋白质的鉴别，和能够拮抗该蛋白质效果的特定药剂的鉴别。制药工业大多致力于非常有限数量的已充分验证的蛋白质靶标。常见缺陷是在用这些特定抑制剂治疗的癌症患者中经常发现耐药突变的产生。近来，一般观点是同时阻断涉及癌症发展的信号传导途径预期可促成更好的抗肿瘤效果，并也降低耐药性发展的可能性。HSP90 属于通常分享连接至三磷酸腺苷的非常特定的 C 型模式(Bergerat 折叠)的蛋白小家族(GHKL，来源于 DNA 促旋酶，HSP90，组氨酸激酶，mutL)。HSP90 是细胞中量最大的蛋白质之一，对真核生物的生存能力至关重要。人类细胞包含四种 HSP90 同种型：组成性表达的细胞溶质 β -同种型，可诱导的 α -形式，在内质网中的 GRP94/gp96，和线粒体的 TRAP1/HSP75。 α -和 β -形式显示出 85% 的序列同源性。

HSP90 是陪护结构的关键组分，其在正常细胞中和在应激条件下催化被称为 HSP90 委托方(client)的蛋白的折叠和质量控制。严格取决于三磷酸腺苷酶活性的分子伴侣的活性紧密地受其它调节性辅陪伴分子结合的调控。

有强大证据表明，在例如癌症或其它增殖疾病的疾病状态下，由于特定致癌基因的突变或过表达，或也由于肿瘤经常具有过载的错误折叠的蛋白(其导致分子伴侣功能需求的增加)，HSP90 变得至关重要。

结构上 HSP90 是由三种主要结构域组成的同源二聚体：非常保守的 N 末端结构域、中间结构域的三磷酸腺苷酶结构域和 C 末端结构域。N 和 C 末端结构域可以结合三磷酸腺苷。大多数目前已知的抑制剂，例如格尔德霉素、根赤壳菌素、二芳基吡唑和嘌呤衍生物显示对 N 末端三磷酸腺苷结合位点的三磷酸腺苷竞争性结合，而新生霉素是与 C 末端口袋结合的抑制剂的原型。

目前报道的 HSP90 委托方日益增多(Jolly 等人, J.Natl.Cancer Inst.92: 1564-1572(2000)), 所述 HSP90 委托方属于激酶家族(Her2, B-RAF V600E, bcr-Abl, Flt3, NPM-ALK, Akt, Npm-Alk, ZAP-70)、转录因子(p53, HIF)端粒酶、其它分子伴侣，它们中的大多数与癌症发展密切相关。HSP90 抑制损伤折叠或稳定其委托方蛋白的能力，导致这些未折叠的蛋白基于蛋白酶的降解。这些委托方蛋白的降解经常用作 HSP90 抑制的标志，典型地使用是在 Her2 过表达的细胞，例如 BT474 乳腺癌细胞中，用化合物处理后，Her2 被降解。

经证明，通过竞争性结合至 N 末端三磷酸腺苷结合位点和抑制 HSP90 三磷酸腺苷酶活性的功能，天然化合物格尔德霉素确实可以阻断多种肿瘤细胞的增殖，这最初在 HSP90 抑制剂领域引起大量研究。令人惊奇的是，该化合物在正常细胞中没有活性，可能是由于 HSP90 存在于仅在肿瘤细胞中存在的活

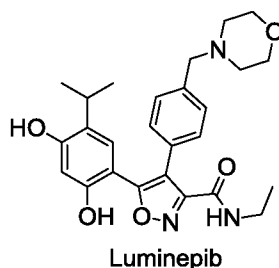
性络合物(对格尔德霉素有高亲和性)中(Kamal 等人, Nature 425, 407-410(2003))。对肿瘤的选择性灵敏度的另一个可能原因是许多 HSP90 抑制剂显示的肿瘤滞留。

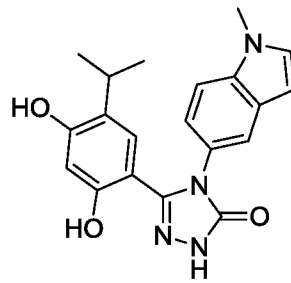
正对坦螺旋霉素(17-AAG), 格尔德霉素(GDA)的半合成衍生物, 以及其它相关衍生物(alvespimycin, 17-DMAG, IPI-504)进行大量的临床评价, 但是其效果似乎受大量因素限制: 制备复杂, 依赖代谢产生活性代谢物, 缺乏患者的富集, 可能与醌部分相关的肝毒性。这导致进行大量努力以鉴别具有更好的类药性特征和更好的耐受性的第二代 HSP90 抑制剂。这导致嘌呤衍生物和取芳基-间苯二酚衍生物的鉴别。

神经变性疾病, 例如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病和朊病毒病的主要原因是错误折叠的蛋白的蓄积导致噬斑形成。这些错误折叠的蛋白依赖分子伴侣(HSP70、HSP40 等)进行蛋白聚集体的再成熟、解聚和再增溶。已显示热休克蛋白在多种细胞培养模型中提供该功能。HSF1 可诱导 HSP, 在正常细胞中 HSF1 受 HSP90 的密切调节。已证明例如格尔德霉素和 17-AAG 衍生物的 HSP90 抑制剂可破坏该相互作用并导致 HSP 诱导, 进而导致错误折叠蛋白的神经保护活性和再增溶与解聚。HSP90 过表达可显著降低错误折叠蛋白的蓄积, 错误折叠蛋白的蓄积是阿尔茨海默病的原因, 事实上已证明聚合 tau 和 HSP70/90 水平之间存在反相关。通过 HSP70、HSP27 和 HSP40 的过表达可减少异常 tau 聚集(通过降解), 其通过 HSP90 的抑制而触发。基于在帕金森氏病小鼠模型中 GDA 在体内对 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶(MPTP)诱导的神经毒性的效果, 应用 HSP90 抑制剂治疗帕金森氏病。GDA 保护神经元免受 MPTP 引起的毒性, 其与 HSP70 水平升高密切相关。此外, 也已表明 HSP90 过表达可显著降低错误折叠蛋白的蓄积, 其是运动损伤、多发性硬化、脊髓延髓肌肉萎缩症和其它疾病的原因。

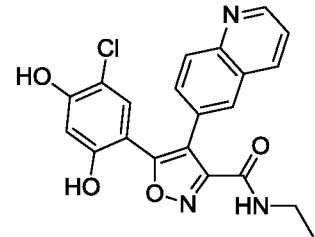
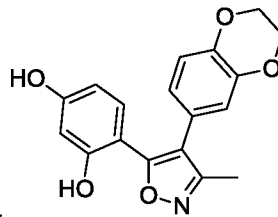
在 GB1,406,345 中公开了具有药理学活性的 4, 6-二取代的间苯二酚化合物。其它专利申请描述了作为 HSP90 抑制剂的苯基-杂环化合物, 所有化合物特征为具有五元杂环的特定取代模式, 例如以 Nippon Kayaku Kabushiki Kaisha 的名义的 WO2006/101052; Vernalis 的 WO2005/000300, WO2004/072051 和 WO2004/056782; Ribotargets 的 WO2003/055860, Synta Pharmaceuticals 的 WO2008/097640 和 Kyowa Hakko Kogyo 的 WO2005/063222。

WO2004072051 涉及一类 HSP90 抑制剂, 其中包括 Luminespib:



**Ganetespib**

WO2006055760A1 报道了一些化合物如



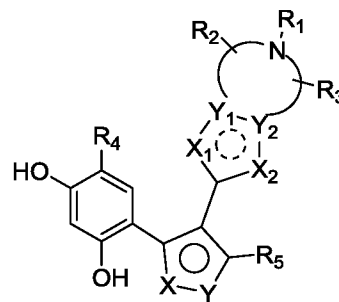
CN1771235A 公开了一些化合物, 比如

这些化合物在药效、药代动力学、水溶性、成药性等方面不甚理想。

尽管已有上述发展, 仍需要开发更加有效, 低副作用的 HSP90 抑制剂。

发明内容

本发明的目的在于提供式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐或水合物,



(I)

其中:

X、Y 分别独立地选自 N、O 或 S; 优选 X 选自 N、O 或 S, Y 选自 N 或 O;

X₁、X₂、Y₁、Y₂ 和连接 X₁、X₂ 的碳原子共同组成 5-7 元芳环、脂肪族饱和环或脂肪族不饱和环;
优选 X₁、X₂、Y₁、Y₂ 和连接 X₁、X₂ 的碳原子共同组成 5-6 元芳环、脂肪族饱和环或脂肪族不饱和环;

X₁、X₂ 分别独立地选自 C、O、S、N、-C=C-、-C=N-; X₁ 或 X₂ 中的 C 可以是未取代的, 也可以被 R₀₁ 或 R₀₂ 取代。

R₀₁、R₀₂ 分别独立地选自卤素、CN、OH、SH、NH₂、CHO、COOH、C₁₋₁₀ 烷基、N-C₁₋₁₀ 烷基氨基、N,N-二(C₁₋₁₀ 烷基) 氨基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₁₋₁₀ 烷酰基、C₁₋₁₀ 烷氧羰基、C₁₋₁₀ 烷基磺酰基、C₁₋₁₀ 烷基亚磺酰基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷基氨基、C₃₋₁₀ 环烷基氧基、C₃₋₁₀ 环烷基酰基、C₃₋₁₀ 环烷基氧羰基、C₃₋₁₀ 环烷基磺酰基、C₃₋₁₀ 环烷基亚磺酰基、被 C₃₋₁₀ 环烷基取代的 C₁₋₁₀ 烷基;

Y₁、Y₂ 分别独立地选自 C 或 N, 优选 Y₁ 和 Y₂ 均为 C; Y₁ 与 Y₂ 上的两个取代基连在一起形成带有

取代基 R_1 , R_2 和 R_3 的氮杂五元、六元或七元饱和环或芳香环;

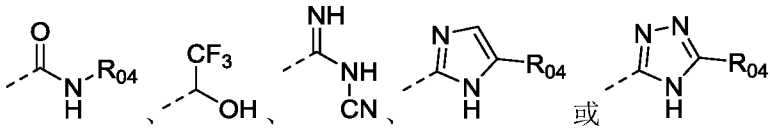
R_1 、 R_2 、 R_3 分别独立选自氢、 C_{1-10} 烷基、羟基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰胺基- C_{1-6} 烷基、N,N-二(C_{1-6} 烷基) 氨基酰基- C_{1-6} 烷基、N,N-二(C_{1-6} 烷基) 氨基- C_{1-6} 烷酰基、吗啉基- C_{1-6} 烷酰基、N- C_{1-10} 烷氨基、N,N-二(C_{1-10} 烷基) 氨基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷酰基、 C_{1-10} 烷氧羰基、 C_{1-10} 烷基磺酰基、 C_{1-10} 烷基亚磺酰基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基氨基、 C_{3-10} 环烷基氧基、 C_{3-10} 环烷基酰基、 C_{3-10} 环烷基羰基、 C_{3-10} 环烷基磺酰基、 C_{3-10} 环烷基亚磺酰基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-5} 烷基, 或 R_2 和 R_3 的取代基通过共价键相互连在一起形成带有取代基 R_{03} 或不带有取代基的五元、六元或七元饱和环; 优选 R_1 、 R_2 、 R_3 分别独立选自氢、 C_{1-10} 烷基、羟基 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷基、 C_{1-6} 烷基磺酰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基酰胺基- C_{1-6} 烷基、N,N-二(C_{1-6} 烷基) 氨基酰基- C_{1-6} 烷基、N,N-二(C_{1-6} 烷基) 氨基- C_{1-6} 烷酰基、吗啉基- C_{1-6} 烷酰基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-5} 烷基, 或 R_2 和 R_3 的取代基通过共价键相互连在一起形成带有取代基 R_{03} 或不带有取代基的五元、六元或七元饱和环; 更优选 R_1 、 R_2 、 R_3 分别独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基酰胺基- C_{1-4} 烷基、N,N-二(C_{1-4} 烷基) 氨基酰基- C_{1-4} 烷基、N,N-二(C_{1-4} 烷基) 氨基- C_{1-4} 烷酰基、吗啉基- C_{1-4} 烷酰基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-4} 烷基, 或 R_2 和 R_3 的取代基通过共价键相互连在一起形成带有取代基 R_{03} 或不带有取代基的五元、六元或七元饱和环; 最优选 R_1 选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基酰胺基- C_{1-4} 烷基、N,N-二(C_{1-4} 烷基) 氨基酰基- C_{1-4} 烷基、N,N-二(C_{1-4} 烷基) 氨基- C_{1-4} 烷酰基、吗啉基- C_{1-4} 烷酰基, R_2 和 R_3 选自氢或甲基, 或 R_2 和 R_3 的取代基通过共价键相互连在一起形成不带有取代基的五元、六元或七元饱和环;

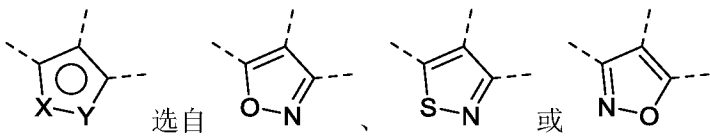
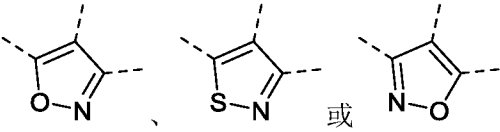
R_{03} 选自 C_{1-6} 烷基或卤素;

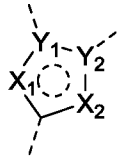
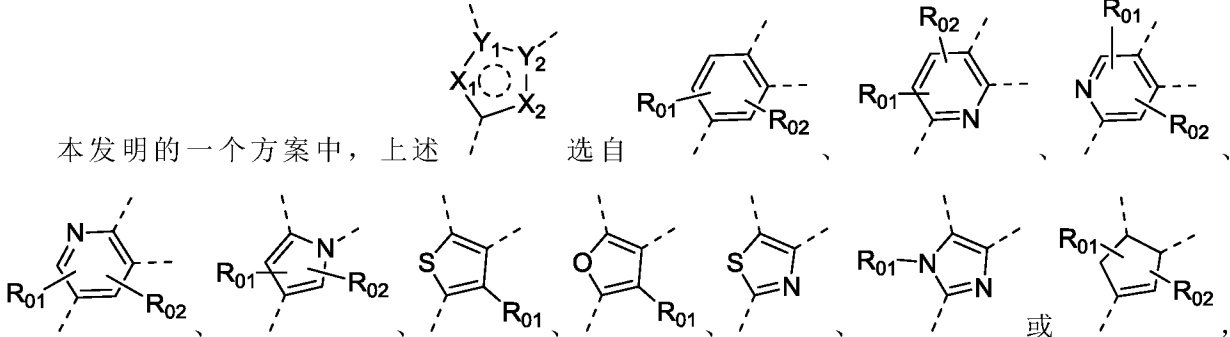
R_4 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷氧基、苯基取代的 C_{1-6} 烷基、苯基取代的 C_{2-6} 烯基、苯基、 C_{1-6} 烷基取代的苯基、 C_{3-6} 环烷基; 优选 R_4 选自 H、 C_{1-6} 烷基、苯基取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{3-6} 环烷基; 更优选 R_4 选自 C_{1-4} 烷基、Cl、Br 或环丙基; 最优选 R_4 选自异丙基。

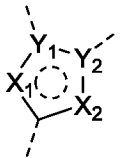
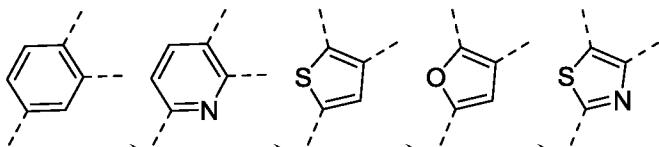
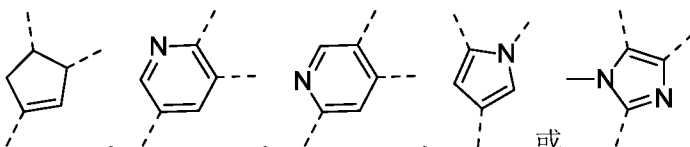
R_5 选自 H、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基酰基、 C_{1-7} 烷基氨基羰基、卤代 C_{1-6} 烷基氨基羰基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基氨基羰基、N,N-二(C_{1-6} 烷基) 氨基- C_{1-6} 烷基氨基羰基、氨基羰基、羟 C_{1-6} 烷基氨基羰基、羟基取代的卤代 C_{1-6} 烷基、腈基取代的脒基, 或选自任选被 1 个或多个 R_{05} 取代的 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烯基或 5~10 元芳香环; 其中 R_{05} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基。

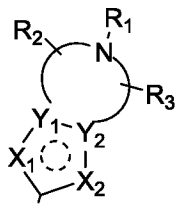
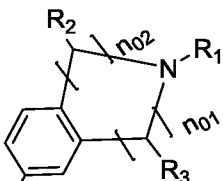
优选 R_5 选自氰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、卤代 C_{1-4} 烷基氨基羰基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基氨基羰基、N,N-二(C_{1-4} 烷基) 氨基- C_{1-4} 烷基氨基羰基、氨基羰基、羟 C_{1-4} 烷基氨基羰基、羟基取代的卤代 C_{1-4} 烷基、腈基取代的脒基, 或选自任选被 1 个或多个 R_{05} 取代的 5~6 元含氮杂芳环; 其中 R_{05} 选自 C_{1-6} 烷基。

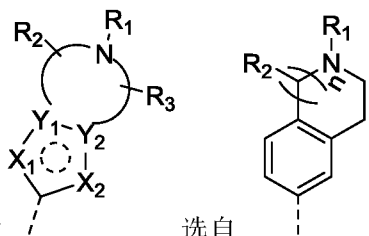
本发明的一个方案中, 上述 R_5 选自 , 其中 R_{04} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、N,N-二(C_{1-4} 烷基) 氨基- C_{1-4} 烷基、羟 C_{1-4} 烷基。

本发明的一个方案中, 上述  选自 ; 其他变量如式 (I) 所定义。

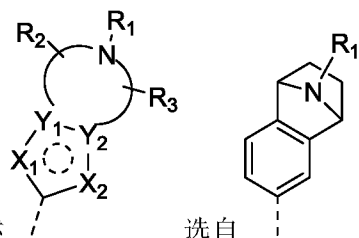
本发明的一个方案中, 上述  选自 , 其中 R_{01} 、 R_{02} 分别独立地选自 H、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、被 C_{3-10} 环烷基取代的 C_{1-10} 烷基; 其他变量如式 (I) 所定义。

本发明的一个方案中, 上述  选自 , , 其他变量如式 (I) 所定义。

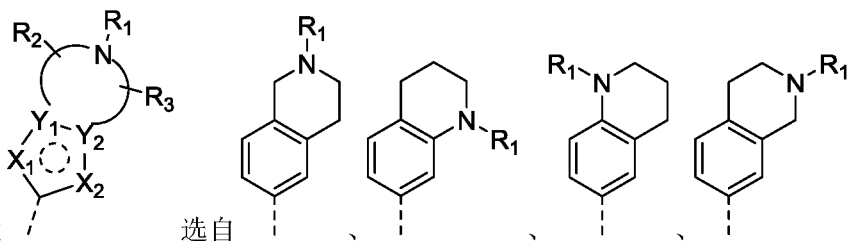
本发明的一个方案中, 上述  选自 , n_{01} 、 n_{02} 选自 0, 1, 2 或 3, 且 n_{01} 和 n_{02} 之和为 2、3 或 4; 其他变量如式 (I) 所定义, 且 R_2 和 R_3 未连接成环。



本发明的一个方案中，上述 选自 ，其中，n=1或2；其中，其他变量如式（I）所定义。

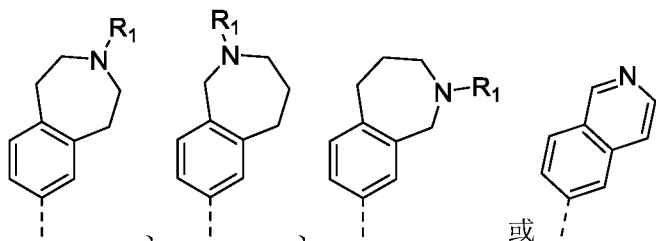


本发明的一个方案中，上述 选自 ，其他变量如式（I）所定义。

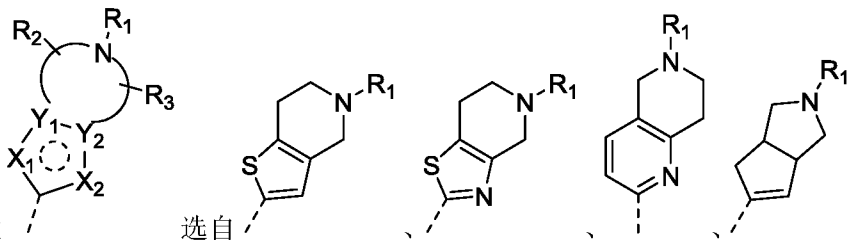


本发明的一个方案中，上述

选自

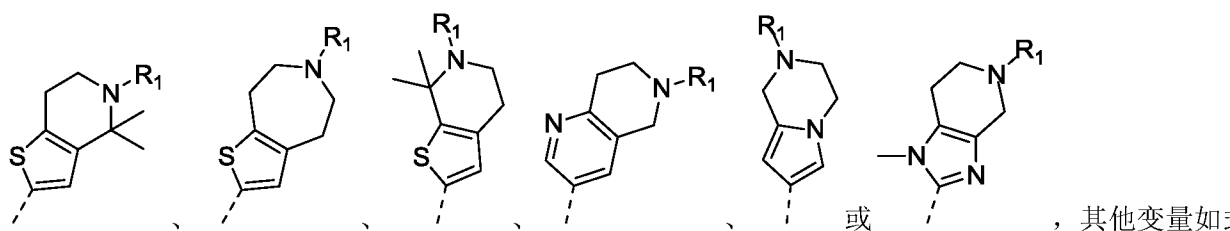


或 ，其他变量如式（I）所定义。



本发明的一个方案中，上述

选自

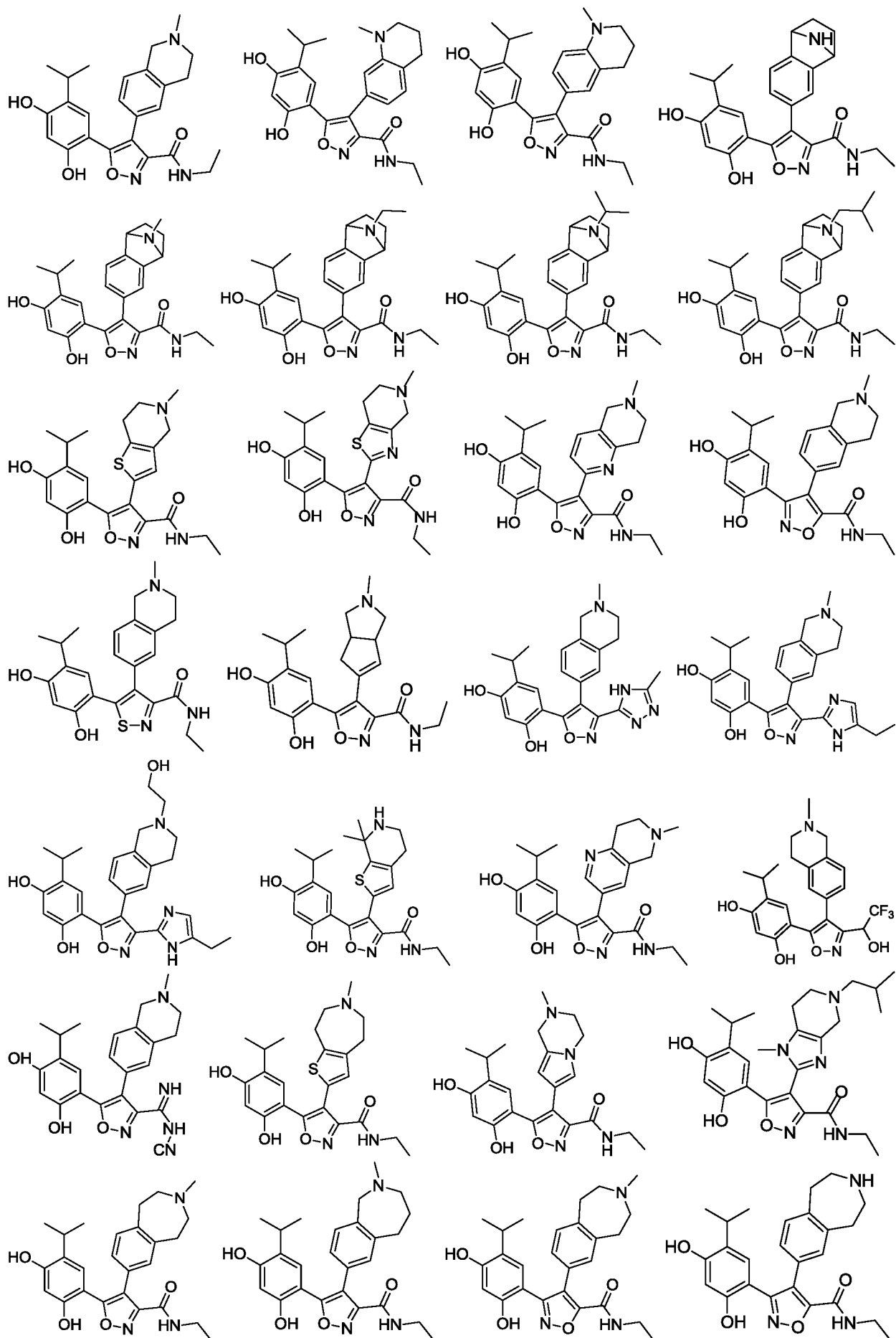


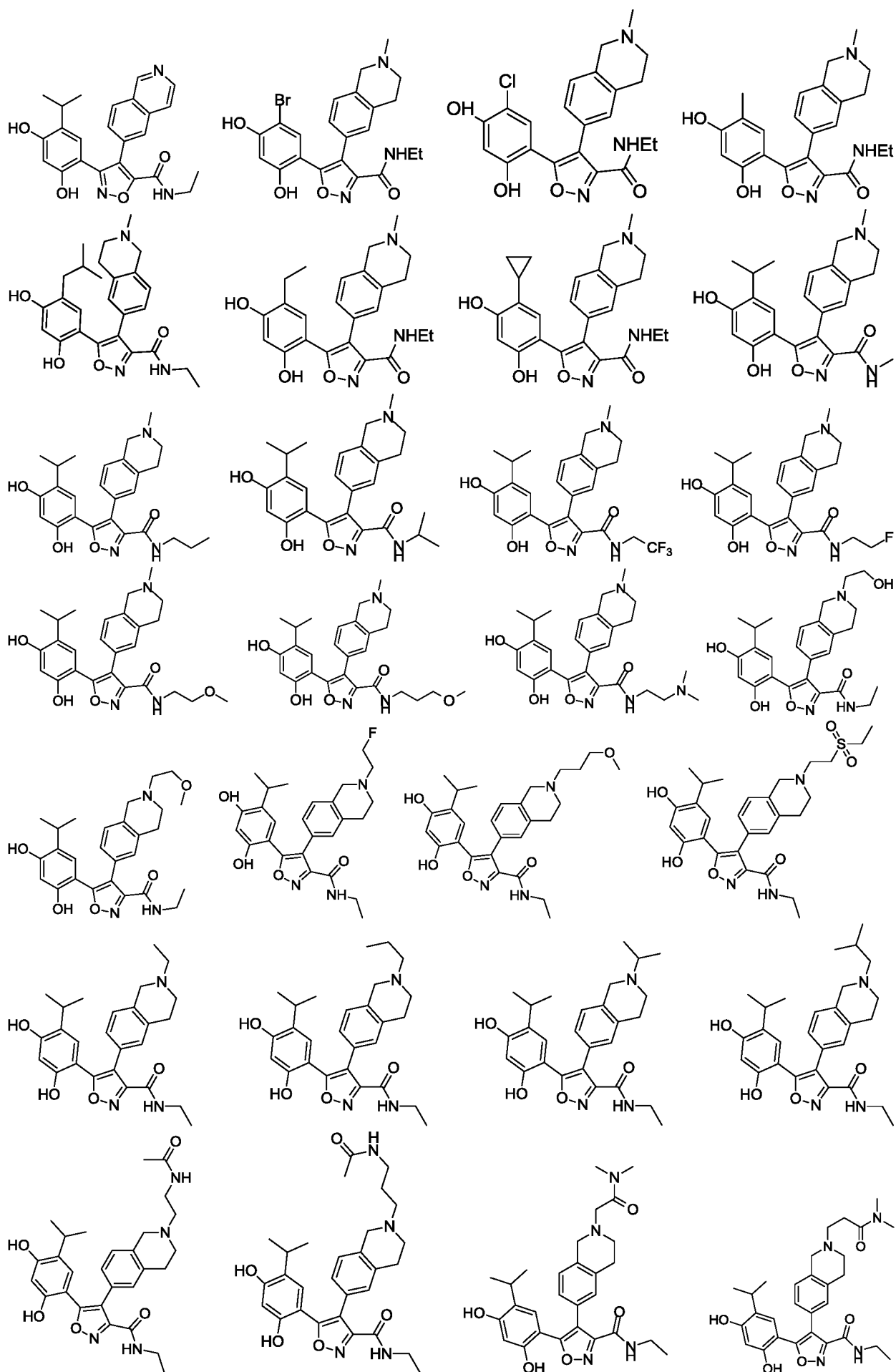
或

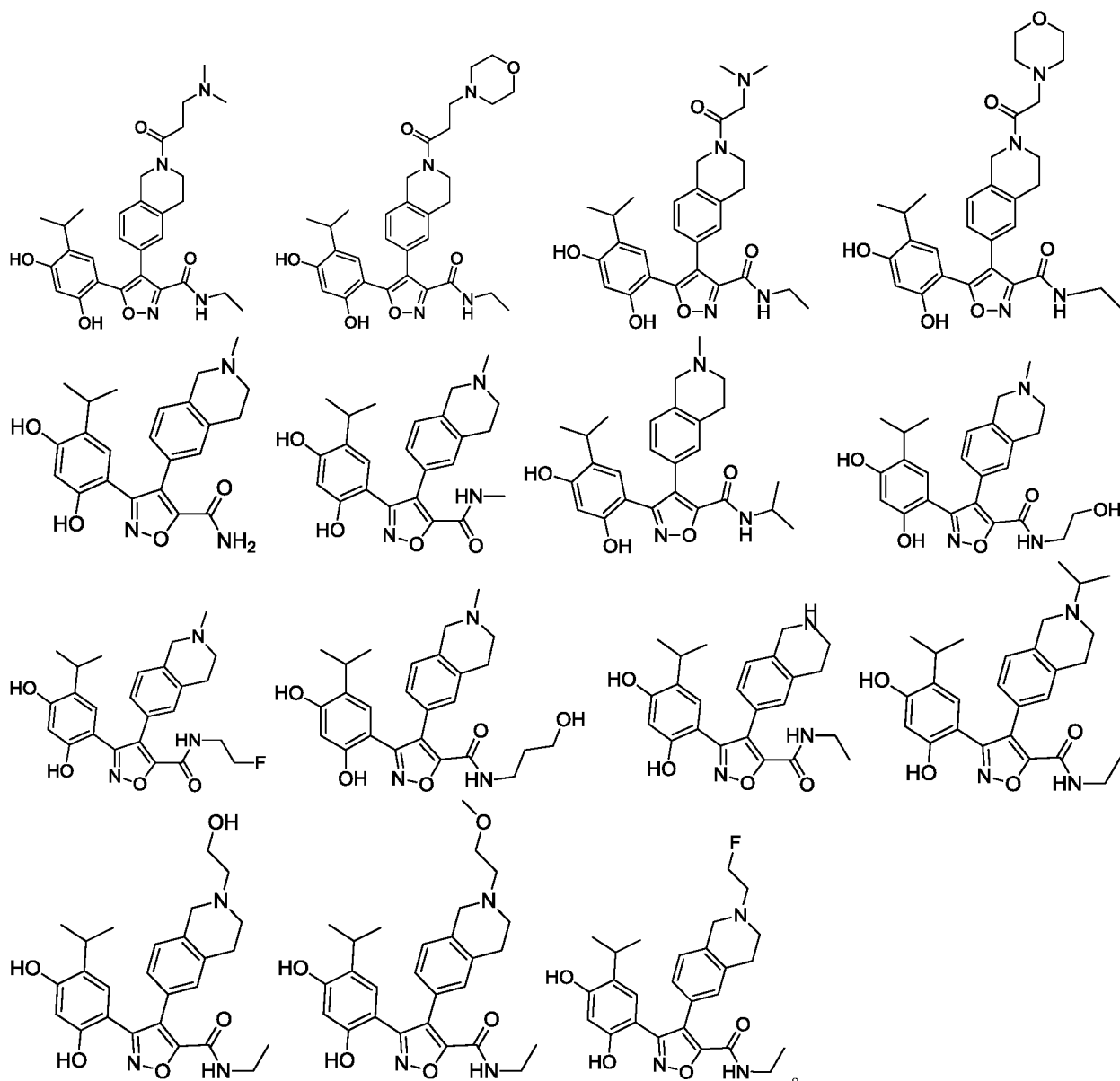
，其他变量如式

（I）所定义。

本发明的一个方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐或水合物选自结构式如下的化合物或其药学上可接受的盐或水合物：







本发明的一个方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐选自：

- 1) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐；
- 2) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐；
- 3) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐；
- 4) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐；
- 5) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(9-甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

- 6) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(9-乙基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 7) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(9-异丙基-1,2,3,4-四氢-1,4-氨基萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 8) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(9-异丁基-1,2,3,4-四氢-1,4-氨基萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 9) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-*c*]吡啶-2-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 10) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[4,5-*c*]吡啶-2-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 11) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 12) 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 13) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 14) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-5-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 15) 4-异丙基-6-[4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-3-(5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)异恶唑-5-基]苯-1,3-二醇或其药学上可接受的盐;
- 16) 4-(3-(5-乙基-1*H*-咪唑-2-基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-基)-6-异丙基苯-1,3-二醇或其药学上可接受的盐;
- 17) 4-(3-(5-乙基-1*H*-咪唑-2-基)-4-(2-(2-羟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-基)-6-异丙基苯-1,3-二醇或其药学上可接受的盐;
- 18) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(7,7-二甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-*c*]吡啶-2-基)-*N*-乙基异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 19) 5-(2,4-羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 20) 4-异丙基-6-(4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-3-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)异恶唑-5-基)苯-1,3-二醇或其药学上可接受的盐;
- 21) *N*-脒基-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲脒或其药

学上可接受的盐；

22) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(6-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-噻唑并[2,3-d]氮杂卓-2-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

23) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-7-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

24) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(5-异丁基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

25) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(3-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-7-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

26) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(3-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c]氮杂卓-7-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

27) 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(3-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-7-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

28) 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-7-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

29) 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

30) 5-(2,4-二羟基-5-溴-苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

31) 5-(2,4-二羟基-5-氯-苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

32) 5-(2,4-二羟基-5-甲基苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

33) 5-(5-异丁基-2,4-二羟基-苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

34) 5-(5-乙基-2,4-二羟基-苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

35) 5-(5-环丙基-2,4-二羟基-苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

36) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-甲基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

37) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-丙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其

药上可接受的盐；

38) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-异丙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药上可接受的盐；

39) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药上可接受的盐；

40) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-(2-氟乙基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药上可接受的盐；

41) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药上可接受的盐；

42) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-(3-甲氧基丙基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药上可接受的盐；

43) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药上可接受的盐；

44) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-(2-羟基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药上可接受的盐；

45) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药上可接受的盐；

46) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-(2-氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药上可接受的盐；

47) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-(3-甲氧基丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药上可接受的盐；

48) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-(2-乙基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药上可接受的盐；

49) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药上可接受的盐；

50) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药上可接受的盐；

51) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药上可接受的盐；

52) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-异丁基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药上可接受的盐；

- 53) 4-(2-(2-乙酰氨基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 54) 4-(2-(2-乙酰氨基丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 55) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(2-(2-(二甲基氨基)-2-乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-*N*-乙基异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 56) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(2-(2-(二甲基氨基)-3-丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-*N*-乙基异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 57) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(2-(3-(二甲基氨基)丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-*N*-乙基异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 58) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-(3-吗啉-4-基-代丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 59) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(2-(2-(二甲基氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-*N*-乙基异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 60) 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-(2-吗啉-4-基代乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 61) 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 62) 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-甲基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 63) 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-异丙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 64) 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-(2-羟基乙基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 65) 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-(2-氟乙基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 66) 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-(3-羟基丙基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 67) 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐;
- 68) 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺或

其药学上可接受的盐；

69) 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-(2-羟基乙基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

70) 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-(2-甲氧基乙基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐；

71) 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-(2-氟乙基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺或其药学上可接受的盐。

本发明的另一目的在于提供一种药物组合物，其包括治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、水合物以及药学上可接受的载体。

本发明的另一目的在于提供上述化合物在制备治疗 HSP90 蛋白介导的疾病的药物中的应用。

本发明所述的由 HSP90 蛋白介导的疾病，优选自癌症和神经变性障碍。

本发明另一个目的在于提供上述化合物在制备治疗治疗特定类型的癌症中的应用，所述癌症包括但不限于：癌例如膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、包括小细胞肺癌的肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和包括鳞状细胞癌的皮肤癌；淋巴系的造血系统癌(hematopoietic tumor)，所述癌包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性淋巴母细胞白血病、B-细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤；髓系的造血系统癌，所述癌包括急性和慢性髓性白血病、骨髓增生异常综合症和前髓细胞性白血病；包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤的间充质来源的癌；中枢和外周神经系统癌症，所述癌症包括星形细胞瘤、神经细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；其它癌，所述癌包括黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤(keratoxanthoma)、甲状腺毛囊癌和卡波西肉瘤。

本发明另目的在于提供制备治疗治疗特定类型的神经变性障碍的药物中的应用，所述障碍包括但不限于：阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、多发性硬化和脊髓延髓肌肉萎缩症。

本发明另一目的在于提供包括式(I)的化合物在制备治疗连同放射治疗或化疗方案同时、单独或连续用于抗癌治疗的应用。

另外，本发明提供了用于抑制 HSP90 蛋白活性的体外方法，所述方法包括将所述蛋白与有效量的式(I)的化合物接触。

本发明也提供了包含 1 种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药物组合物。

本发明也提供了药物组合物，所述药物组合物包含式(I)的化合物连同已知细胞生长抑制剂或细胞毒类药、抗生素类药剂、烷化剂、抗代谢药剂、激素类药剂、免疫药剂、干扰素类药剂、环加氧酶抑制剂(例如 COX-2 抑制剂)、基质金属蛋白酶抑制剂、端粒末端转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、抗生长

因子受体药剂、抗 HER 药剂、抗 EGFR 药剂、抗血管发生药剂(例如血管发生抑制剂)、法尼基转移酶抑制剂、ras-raf 信号转导途径抑制剂、细胞周期抑制剂、其它 cdk 抑制剂、微管蛋白结合试剂、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂等。

此外,本发明提供了包含如上文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物和 1 种或多种化疗药物的产品或试剂盒,所述产品或试剂盒为组合制剂形式,所述如上文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物和 1 种或多种化疗药物同时、单独或连续用于抗癌治疗。

仍在另一个方面,本发明提供了如上文所定义的用作药物的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

另外,本发明提供了如上文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备具有抗肿瘤活性的药物中的用途。

最终,本发明提供了如上文所定义的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物或盐用于制备治疗由 HSP90 活性改变所引起的和/或与 HSP90 活性改变相关的疾病中的应用,所述疾病特别是癌症或神经变性障碍。

除非另有说明,当提及式(I)的化合物本身以及其任何药物组合物或包含它们的任何治疗方法时,本发明包含本发明化合物的所有异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、络合物、N-氧化物和药学上可接受的盐。

式(I)的化合物的药学上可接受的盐包含与无机酸或有机酸形成的酸加成盐,所述酸例如硝酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、高氯酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、羟乙酸、富马酸、乳酸、草酸、丙二酸、苹果酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、羟乙磺酸和水杨酸。式(I)的化合物的药学上可接受的盐也包含与无机碱或有机碱形成的盐,所述碱例如碱金属或碱土金属,特别是钠、钾、钙、铵或镁的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐,非环状或环状胺类,优选甲胺、乙胺、二乙胺、三乙基胺、哌啶等。

对于术语“卤素”,我们意指氟、氯、溴或碘。

对于术语“烷基”,我们意指任何的饱和碳氢化合物或被 1-3 个杂原子取代的饱和碳氢化合物,其中碳氢化合物可以是直链或支链的。“烷基”包括烷基和杂烷基。例如“C₁₋₆ 烷基”是指含有 1-6 个碳原子的烷烃或 1-3 个碳原子被杂原子取代的 1-6 个碳原子的烷烃。例如“C₁₋₁₀ 烷基”是指含有 1-10 个碳原子的烷烃或 1-3 个碳原子被杂原子取代的 1-10 个碳原子的烷烃。“烷基”非限定性的例子包括甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、叔-丁基、仲-丁基、正-戊基、正-己基等的基团。

对于术语“C₂₋₇ 烯基”,我们意指含有至少一个双键且可以是直链或支链的脂族的 C₂₋₇ 烃链,其可能被一个或二个杂原子取代。代表性的实例包括,但不限于,乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-或 2-丁烯基等。

对于术语“C₂₋₇炔基”，我们意指含有至少一个碳-碳三键且可以是直链或支链的脂族的 C₂₋₇ 炔链。代表性的实例包括，但不限于，乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-或 2-丁炔基等。

对于术语“环烷基”，除非另有说明，我们意指饱和环状碳氢化合物或被 1 个或多个杂原子取代的饱和环状碳氢化合物。“环烷基”包括环烷烃基和杂环烷基。环烷基非限制性的实例是环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷，四氢呋喃、四氢噻吩等。例如术语“C₃₋₁₀ 环烷基”，我们意指含有 3-10 个碳原子饱和环状碳氢化合物或被 1 个或多个杂原子取代的 3-10 个碳原子的饱和环状碳氢化合物。环烷基非限制性的实例是环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷，四氢呋喃、四氢噻吩、吡喃、吡咯烷、咪唑烷、吡唑烷、噻唑烷、1, 3-二氧杂环戊烷、哌啶、哌嗪和吗啉等。

对于术语“环烯基”，除非另有说明，我们意指含有双键的环状碳氢化合物或被 1 个或多个杂原子取代的含有双键的环状碳氢化合物，但含有完全共轭的 π -电子系统的除外。“环烯基”包括环烯烃基和杂环烯基。环烯基非限制性的实例是环戊烯、环己烯、环己二烯、吡咯啉、咪唑啉、吡唑啉、噻唑啉和二氢呋喃等。

术语“芳基”、“芳香基”、“芳香环”或“芳环”包括芳烃基和杂芳基。

术语“芳烃基”意指具有 1 至 4 个环系统的单-、二-或多-碳环烃，所述环系统任选地进一步相互稠合或通过单键连接，其中至少一个碳环是“芳族的”，其中术语“芳族的”意指完全共轭的 π -电子键系统。该芳基的非限制性实例是苯基、 α -或 β -萘基或联苯基基团。

术语“杂芳基”意指芳族的杂环，典型地是具有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-至 10 元杂环；杂芳基环可以任选地进一步稠合或连接至芳族的和非芳族的碳环和杂环。该杂芳基的非限制性实例是，例如，吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、苯基-吡咯基、呋喃基、苯基-呋喃基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、噻吩基、苯并噻吩基、异吡咯基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、1, 2, 3-三唑基、1-苯基-1, 2, 3-三唑基、2, 3-二氢吡咯基、2, 3-二氢苯并呋喃基、2, 3-二氢苯并噻吩基；苯并吡喃基、2, 3-二氢苯并噁嗪基、2, 3-二氢喹啉基等。

根据本发明，除非另有说明，任何上述 R₁~R₅ 基团可以在其任何空着的位置任选地被 1 个或多个基团，例如 1 至 6 个基团取代，所述基团独立地选自：卤素、硝基、氧代基团(=O)、氰基、C₁-C₆ 烷基、多氟代烷基、多氟代烷氧基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、羟基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环烷基、C₃-C₇ 环烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂环氧基、亚甲二氧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、环烯基氧基、杂环基羰基氧基、亚烷基氨基氧基、羧基、烷氧羰基、芳基氧羰基、环烷基氧羰基、杂环基烷基氧羰基-氨基、脲基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、杂环基氨基、甲酰氨基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂环基羰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、杂环基氨基羰基、烷氧基羰基氨基、羟基氨基羰基烷氧基亚氨基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、甲酰基、烷基羰基、芳基羰基、环烷

基羰基、杂环基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、杂环基氨基磺酰基、芳硫基、烷硫基、膦酸酯、膦酸、膦酸根和烷基膦酸酯。反过来，当适宜时，每个上述取代基可以进一步被 1 个或多个前述基团，如 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 取代。

对于术语多氟代烷基或多氟代烷氧基，我们意指任何上述直链或支链 C1-C8 烷基或烷氧基，其被多于一个氟原子取代，例如，三氟甲基、三氟乙基、1, 1, 1, 3, 3, 3-六氟丙基、三氟甲氧基等。

对于术语羟基烷基，我们意指任何含有羟基的上述 C1-C8 烷基，例如，羟甲基、2-羟基乙基、3-羟基丙基等。

通过所有如上描述，技术人员清楚，任何名称为复合名称的基团按惯例应当意指由通过衍生其的部分构成，例如，芳基氨基为进一步被芳基取代的氨基基团，其中芳基如上文所定义。

同样，任何术语，例如，烷硫基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧羰基、烷氧基羰基氨基、杂环基羰基、杂环基羰基氨基、环烷基氧基羰基等包含其中烷基、烷氧基、芳基、 C_{3-10} 环烷基和杂环基部分如上文所定义的基团。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明所使用的所有溶剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。反应一般是在惰性氮气下、无水溶剂中进行的。质子核磁共振数据记录在 Bruker Avance III 400 (400 MHz) 分光仪上，化学位移以四甲基硅烷低场处的 δ (ppm) 表示。质谱是在安捷伦 1200 系列加 6110 (&1956A) 上测定。LC/MS 或 Shimadzu MS 包含一个 DAD: SPD-M20A (LC) 和 Shimadzu Micromass 2020 检测器。质谱仪配备有一个正或负模式下操作的电喷雾离子源 (ESI)。

本发明采用下述缩略词：PG 代表保护基；DMF 代表 *N,N*-二甲基甲酰胺；PE 代表石油醚；EA 代表乙酸乙酯；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；NBS 代表 1-溴吡咯烷-2,5-二酮；NIS 代表 1-碘吡咯烷-2,5-二酮；eq 代表当量、等量；DCM 代表二氯甲烷；DMSO 代表二甲亚砜；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸； $NaCNBH_3$ 代表氰基硼氢化钠；THF 代表四氢呋喃； Boc_2O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；TFAA 代表三氟乙酸酐；DIEA 代表二异丙基乙基胺；DMAP 代表 *N,N*-二甲基氨基吡啶；TEA 代表三乙胺；TMSCl 代表三甲基氯硅烷；MTBE 代表甲基叔丁基醚；AIBN 代表偶氮二异丁腈；DME 代表二甲醚；DCE 代表二氯乙烷；LDA 代表 *N,N*-二异丙基氨基锂；CAN 代表硝酸铈铵；mp 代表熔点。

化合物经手工或者 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

用配有 Shimadzu SIL-20A 自动进样器和日本岛津 DAD: SPD-M20A 探测器的岛津 LC20AB 系统进行高效液相色谱分析，采用 Xtimate C18 (3 μ m 填料，规格为 2.1 x 300 mm) 色谱柱。0-60AB_6 分钟

的方法：应用线性梯度，以 100% A (A 为 0.0675% TFA 的水溶液)开始洗脱，并以 60% B (B 为 0.0625% TFA 的 MeCN 溶液)结束洗脱，整个过程为 4.2 分钟，然后以 60% B 洗脱 1 分钟。将色谱柱再平衡 0.8 分钟达到 100:0，总运行时间为 6 分钟。10-80AB_6 分钟的方法：应用线性梯度，以 90% A (A 为 0.0675% TFA 的水溶液)开始洗脱，并以 80% B (B 为 0.0625% TFA 的乙腈溶液)结束洗脱，整个过程为 4.2 分钟，然后以 80% B 洗脱 1 分钟。将色谱柱再平衡 0.8 分钟达到 90:10，总运行时间为 6 分钟。柱温为 50°C，流速为 0.8 mL/min。二极管阵列检测器扫描波长为 200-400 nm。

在 Sanpont-group 的硅胶 GF254 上进行薄层色谱分析 (TLC)，常用紫外光灯照射检出斑点，在某些情况下也采用其他方法检视斑点，在这些情况下，用碘 (10g 硅胶中加入约 1g 碘并彻底混合而成)、香草醛 (溶解大约 1g 香草醛于 100 mL 10% H₂SO₄ 中制得)、茚三酮 (从 Aldrich 购得) 或特殊显色剂 (彻底混合 (NH₄)₆Mo₇O₂₄•4H₂O、5 g (NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆、450 mL H₂O 和 50 mL 浓 H₂SO₄ 而制得) 展开薄层板，检视化合物。采用 Still, W. C.; Kahn, M.; and Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923-2925. 中所公开技术的类似方法，在 Silicycle 的 40-63μm (230-400 目) 硅胶上进行快速柱色谱。快速柱色谱或薄层色谱的常用溶剂是二氯甲烷/甲醇、乙酸乙酯/甲醇和己烷/乙酸乙酯的混合物。

在 Gilson-281 Prep LC 322 系统上采用吉尔森 UV/VIS-156 探测器进行制备色谱分析，所采用的色谱柱是 Agella Venusil ASB Prep C18, 5 μm、150 x 21.2 mm; Phenomenex Gemini C18, 5 μm、150 x 30 mm; Boston Symmetrix C18, 5 μm、150 x 30 mm; 或者 Phenomenex Synergi C18, 4 μm、150 x 30 mm。在流速约为 25 mL/min 时，用低梯度的乙腈/水洗脱化合物，其中水中含有 0.05% HCl、0.25% HCOOH 或 0.5% NH₃•H₂O，总运行时间为 8-15 分钟。

用带有 Agilent 1260 自动进样器和 Agilent DAD: 1260 检测器的 Agilent 1260 Infinity SFC 系统进行 SFC 分析。色谱柱采用 Chiralcel OD-H 250 x 4.6 mm I.D., 5μm 或者 Chiralpak AS-H 250 x 4.6mm I.D., 5μm 或者 Chiralpak AD-H 250 x 4.6 mm I.D., 5 m。OD-H_5_40_2.35ML 的色谱条件：Chiralcel OD-H 色谱柱 (规格为 250 x 4.6 mm I.D., 5 m 填料)，流动相为 40% 乙醇 (0.05% DEA) - CO₂；流速为 2.35 mL/min；检测波长为 220 nm。AS-H_3_40_2.35ML 色谱条件：Chiralpak AS-H 色谱柱 (规格为 250 x 4.6 mm I.D., 5 m 填料)；流动相为 40% 甲醇 (0.05% DEA) - CO₂；流速为 2.35 mL/min，检测波长为 220 nm。OD-H_3_40_2.35M 色谱条件：Chiralcel OD-H 色谱柱 (规格为 250 x 4.6 mm I.D., 5 m 填料)，流动相为 40% 甲醇 (0.05% DEA) - CO₂，流速为 2.35 mL/min，检测波长为 220 nm。AD-H_2_50_2.35ML 色谱条件：Chiralpak AD-H 色谱柱 (规格为 250 x 4.6 mm I.D., 5 mm 填料)，流动相为 50% 甲醇 (0.1% MEA) - CO₂，流速为 2.35 mL/min，检测波长为 220 nm。

在使用 Gilson UV 检测器的 Waters Thar 80 Pre-SFC 系统上进行制备型 SFC 分析，所采用的色谱柱为 Chiralcel OD-H (规格为 250 x 4.6 mm I.D., 5 m 填料) 或者 Chiralpak AD-H (规格为 250 x 4.6mm I.D., 5 m 填料)。在流速约为 40-80 mL/min 时，用低梯度的乙醇-二氧化碳或者甲醇-二氧化碳洗脱化合物，

其中甲醇或乙醇含有 0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、0.05% DEA 或者 0.1% MEA，总运行时间为 20-30 分钟。

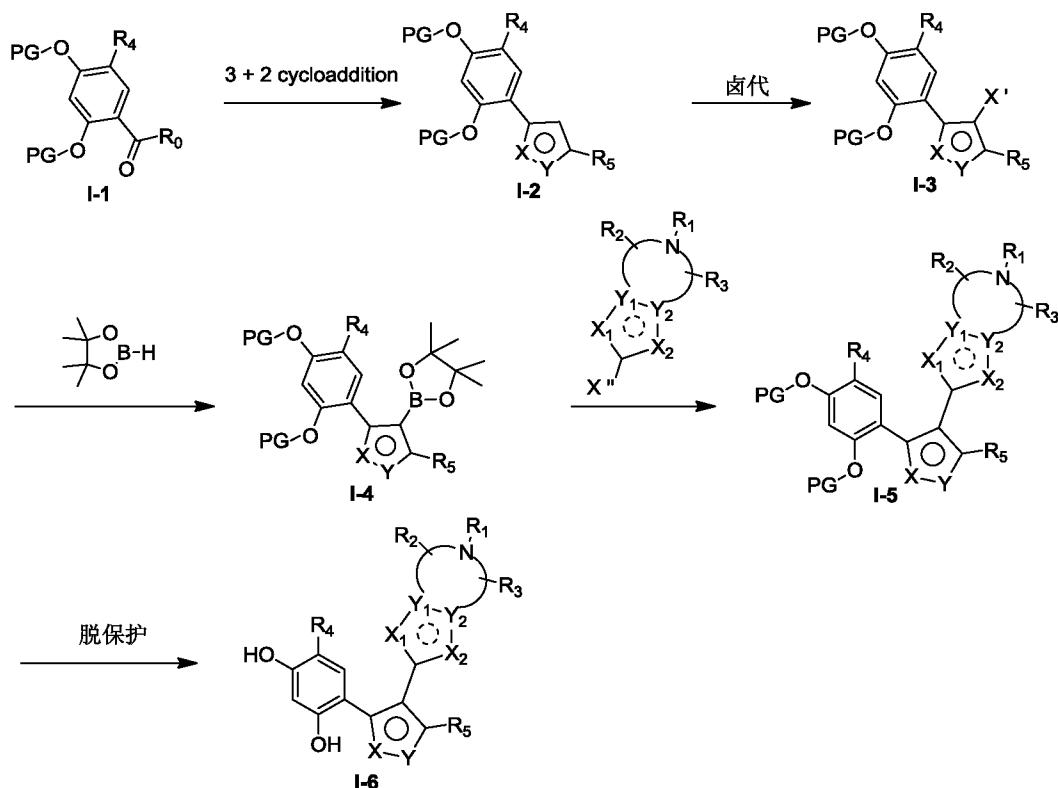
本发明部分化合物的制备方法:

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的,所述的溶剂须适合于本发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物,有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域任何合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团(如本发明中的氨基)选择合适的保护基。对于经过训练的从业者来说, Greene and Wuts 的(Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991)是这方面的权威。本发明引用的所有参考文献整体上并入本发明。

本发明中式(I)所示化合物可以通过反应流程 1 以及本领域技术人员所熟知的标准方法所制备。以带有保护基的间苯二酚原料(I-1)为例,与羟胺类底物进行(3+2)成环反应,并消除一分子水形成五元芳香杂环系(I-2),然后再在五元芳香杂环上进行亲电卤代。形成的卤代物可以在钯催化下经 Suzuki 反应直接与并杂环芳香硼酸酯反应或先形成硼酸酯再与并杂环芳香卤代物进行 Suzuki 反应。两种途径均可在五元芳香杂环上引入各种芳香并环基团得到(I-5)。最后脱去保护基形成间苯二酚化合物(I-6),即本发明的 HSP90 抑制剂。



反应式 1

具体而言, 本发明所提供的式 (I) 化合物可以通过反应流程 1 以及本领域技术人员所熟知的标准方法所制备。从市售戊内酰胺 (1-1) 衍生物开始, 也可以从其他具有不同官能团修饰的近似衍生物开始, R_0 选自 H、卤素、烷基、杂原子取代烷基、羧酸、羧酸烷基酯, PG 为保护基团, 选自甲基 (Me)、苄基 (Bn)、4-甲氧基苄基 (PMB)、3, 4-二甲氧基苄基 (DMB)、甲氧基甲基 (MOM)、2-甲氧基乙氧基甲基 (MEM)、2-四氢呋喃基 (THP)、三甲硅基 (TMS)、三乙硅基 (TES)、三异丙基硅基 (TIPS)、叔丁基二甲基硅基 (TBDMS)、叔丁基二苯基硅基 (TBDPS)、乙酰基、苯甲酰基、特戊酰基; X' 为卤素; X'' 为卤素或三氟甲磺酸等。

其它取代基与式 (I) 相同。所有这些变化、替换将在具体实施方式部分予以详述。本领域技术人员应该知道, 为了制备本发明化合物, 反应流程 1 中反应步骤的顺序可以是不同的, 这也属于本发明的范围。

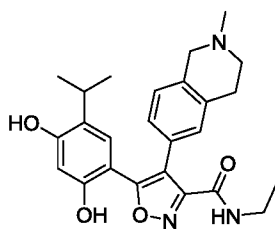
本发明的式(I)所示的一系列新的间苯二酚化合物是 HSP90 蛋白的抑制剂, 可用作治疗癌症和神经变性障碍。与现有技术相比, 本发明化合物具有改进的活性和增强的疗效。因此, 式 (I) 的化合物可以成为癌症和神经变性障碍疾病的治疗药物。

具体实施方式

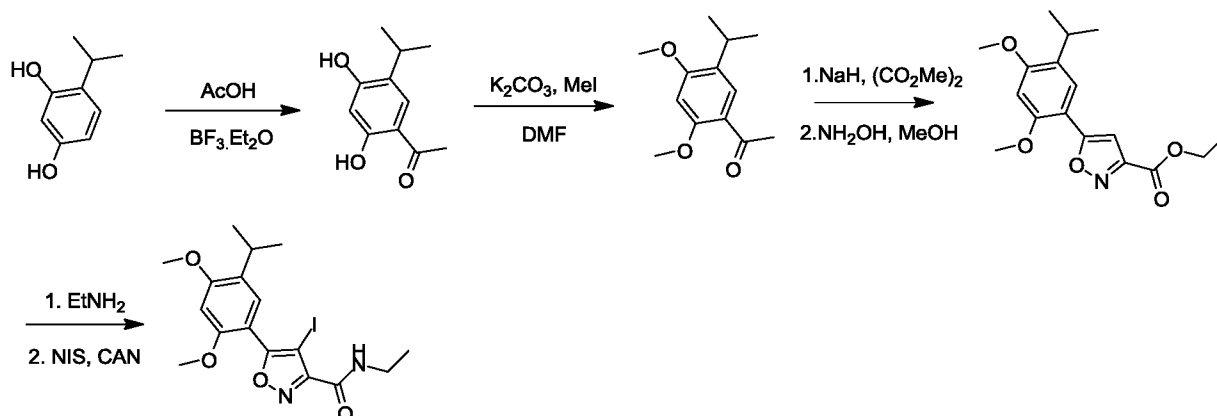
下面通过实施例对本发明进行详细描述, 但并不意味着对本发明任何不利限制。

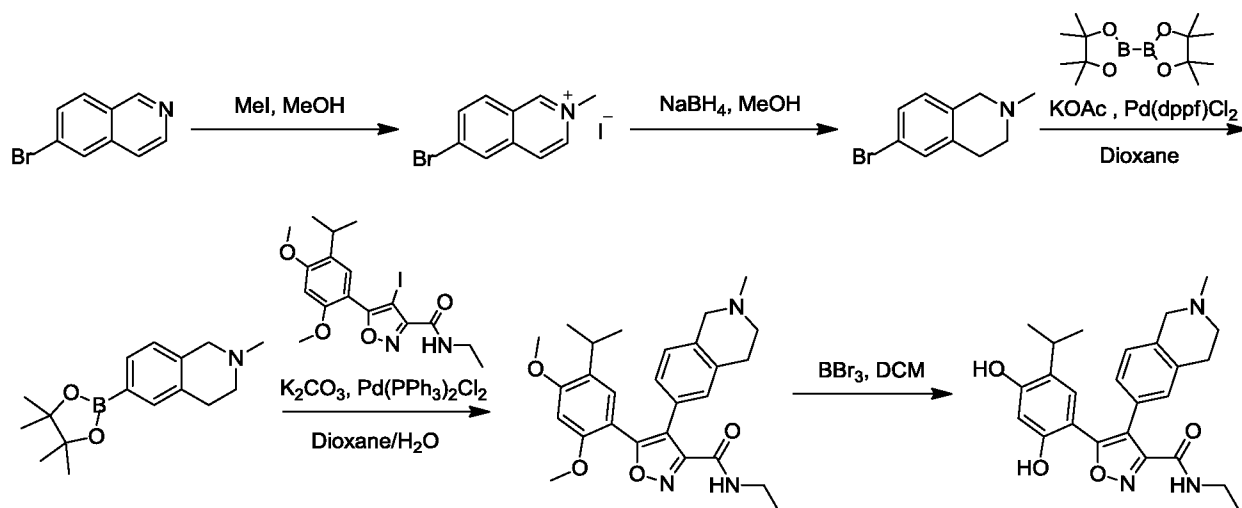
实施例 1

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:





步骤 A: 在氮气保护 20 摄氏度下, 向溶有 4-异丙基苯-1,3-二醇(7.5 克, 49.3 毫摩尔, 1.0 当量)的 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (60 毫升) 溶液中逐滴加入乙酸 (3.26 克, 54.2 毫摩尔, 1.1 当量)。加完后将反应混合物在 80℃ 下搅拌 3 小时。反应液用醋酸钾水溶液 (120 mL) 淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取 (150 毫升×3)。将合并的有机相用饱和食盐水 (100 毫升) 洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗制物用柱层析纯化 (PE: EA = 50: 1), 得到产物 1-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基) 乙酮 (6.0 克, 30.9 毫摩尔, 62.7% 产率), 为黄色固体。

步骤 B: 在氮气保护 20 摄氏度下, 向 1-(2,4-二羟基-5-异丙基 - 苯基) 乙酮 (6.00 克, 30.89 毫摩尔, 1.00 当量) 和 MeI (52.6 克, 370.7 毫摩尔, 12.0 当量) 的 DMF (80 毫升) 混合物中加入碳酸铯 (25.2 克, 77.2 毫摩尔, 2.5 当量)。混合物在 20℃ 下搅拌 16 小时后倒入水 (80 毫升) 中。水相用乙酸乙酯萃取 (100 毫升×2)。合并的有机相用饱和食盐水 (100 毫升) 洗涤后用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化 (PE / EA= 10/1~5/1), 得到 1-(5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) 乙酮 (3.40 克, 15.3 毫摩尔, 49.5% 产率) 为黄色固体。

步骤 C: 在氮气保护 20 摄氏度下, 向溶有 1-(5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) - 乙酮 (3.40 克, 15.30 毫摩尔, 1.00 当量) 的 THF (50 毫升) 溶液中加入 NaH (1.22 克, 30.6 毫摩尔, 2.0 当量) 和草酸二甲酯 (5.42 克, 45.9 毫摩尔, 3.0 当量)。将反应混合物在 60℃ 下再搅拌 1 小时后倾入氯化铵水溶液 (1000 毫升) 中淬灭, 然后用 EA 萃取 (80 毫升×2)。合并的有机相用饱和盐水 (80 毫升) 洗涤并用无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到产物 2-羟基-4-(5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) -4-氧代 - 丁酸甲酯 (4.80 克, 粗品), 为黄色固体, 直接用于下一步。

步骤 D: 在室温氮气保护下, 向 2-羟基-4-(5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) -4-氧代 - 丁酸甲酯 (4.80 克, 15.57 毫摩尔, 1.00 当量) 的 MeOH (60 毫升) 溶液中加入 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (2.16 克, 31.14 毫摩尔, 2.00 当量)。混合物加热到 60 摄氏度, 并搅拌 1 小时。将混合物冷却至室温并倾入水 (50 毫升) 中。水相用 EA 萃取 (50 毫升×2)。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤并

真空浓缩。残余物通过硅胶色谱 (PE/EA = 6/1~3/1) 纯化, 得到 5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-异恶唑-3-羧酸乙酯 (4.80 克, 15.0 毫摩尔纯化, 96.5% 产率), 为黄色固体。

步骤 E: 室温下向 5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基) 异恶唑-3-羧酸乙酯 (4.80 克, 15.7 毫摩尔, 1.00 当量) 的 MeOH 溶液 (50 毫升) 溶液中加入乙胺 (3.54 克, 78.6 毫摩尔, 5.0 当量)。将反应混合物在 60°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物浓缩, 粗制物通过 PE / EA = 50/1 (100 毫升) 洗涤, 得到产物 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基) 异恶唑-3-甲酰胺 (3.70 克, 11.6 毫摩尔, 73.9% 产率), 为黄色固体。

步骤 F: 在室温 N₂ 保护下, 向 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基) 异恶唑-3-甲酰胺 (3.50 克, 11 毫摩尔, 1.0 当量) 的 MeCN (50 mL) 溶液中, 加入 CAN (301 毫克, 549 微摩尔, 0.05 当量) 和 NIS (4.95 克, 22 毫摩尔, 2.00 当量)。混合物加热至 80 摄氏度并搅拌 16 小时。将混合物冷却至室温并倾入水 (30 毫升) 中, 水相用 EA (40 毫升 x 2) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (20 mL x 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩干燥。残余物通过硅胶色谱 (PE/EA = 10/1~4/1) 纯化, 得到 *N*-乙基-4-碘-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基) 异恶唑-3-甲酰胺 (4.10 克, 9.2 毫摩尔, 84.0% 产率), 为黄色油状物。

步骤 G: 在 0°C 下, 向溶有 6-溴异喹啉 (17.00 克, 81.7 毫摩尔) 的 MeOH (170 毫升) 溶液中一次性加入 MeI (197.2 克, 1.4 摩尔)。将混合物在 0°C 搅拌 20 分钟, 然后升温至 25°C 并搅拌 16 小时。将混合物在减压下浓缩, 得到 6-溴-2-甲基异喹啉-2-鎓碘化物 (28.8 克, 粗品), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, Methanol-*d*₄): δ 9.90 (s, 1 H), 8.65-8.61 (m, 2 H), 8.45-8.39 (m, 2 H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.55 (s, 1 H)。

步骤 H: 在 0°C 下, 向 6-溴-2-甲基异喹啉-2-鎓碘化物 (28.80 克, 82.1 毫摩尔) 的 MeOH (350 毫升) 溶液中一次性加入 NaBH₄ (9.31 克, 246.2 毫摩尔)。混合物在 25°C 下搅拌 2 小时后用 NaHCO₃ 水溶液将混合物调节至 pH = 9, 并用乙酸乙酯萃取 (50 mL x 3)。将合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL x 2) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。残余物用硅胶色谱法 (100~200 目硅胶, 二氯甲烷/甲醇 = 50/1 ~ 20/1), 得到 6-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (16.65 克, 80.8% 产率, 90% 纯度), 为黄色固体。

步骤 I: 在 25°C 氮气保护下, 向 6-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (16.65 克, 73.64 毫摩尔) 的二氧六环 (150 毫升) 溶液中加入双联片呐醇硼酸酯 (28.05 克, 110.46 毫摩尔) 和 KOAc (14.45 克, 147.27 毫摩尔), 随后加入催化剂 Pd (dppf) Cl₂.CH₂Cl₂ (6.01 克, 7.36 毫摩尔)。混合物在 25°C 下搅拌 10 分钟, 然后加热至 90°C 并搅拌 14 小时。将混合物冷却至 25°C, 并在减压下浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (100~200 目硅胶, 二氯甲烷/甲醇 = 10/0~1/1), 得到标题产物 (31.0 克, 粗品), 为黑色固体, 直接用于下一步。MS (ESI) *M*/*Z*: 274 (*M* + 1)。

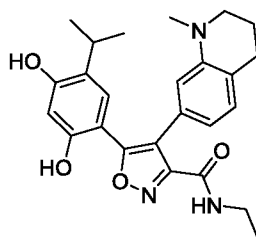
步骤 J: 在 25°C 氮气保护下, 向 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (6.15 克, 13.5 毫摩尔) 和 *N*-乙基-4-碘-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基) 异恶唑-3-甲酰胺 (4.00 克,

9.0 毫摩尔)的二氧六环(50 毫升)混合物溶液中加入 K_2CO_3 (2.49 克, 18.0 毫摩尔), H_2O (10.0 毫升)和 $Pd(PPh_3)_4$ (1.26 克, 1.80 mmol)。将混合物在 25℃下搅拌 10 分钟, 然后加热至 110℃并搅拌 18 小时。混合物冷却至 25℃, 并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(200-300 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯, 二氯甲烷/甲醇= 5/1, 10/1), 得到 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺(2.87 克, 68.8%收率), 为褐色固体。MS (ESI) M/Z : 464 ($M+1$)。

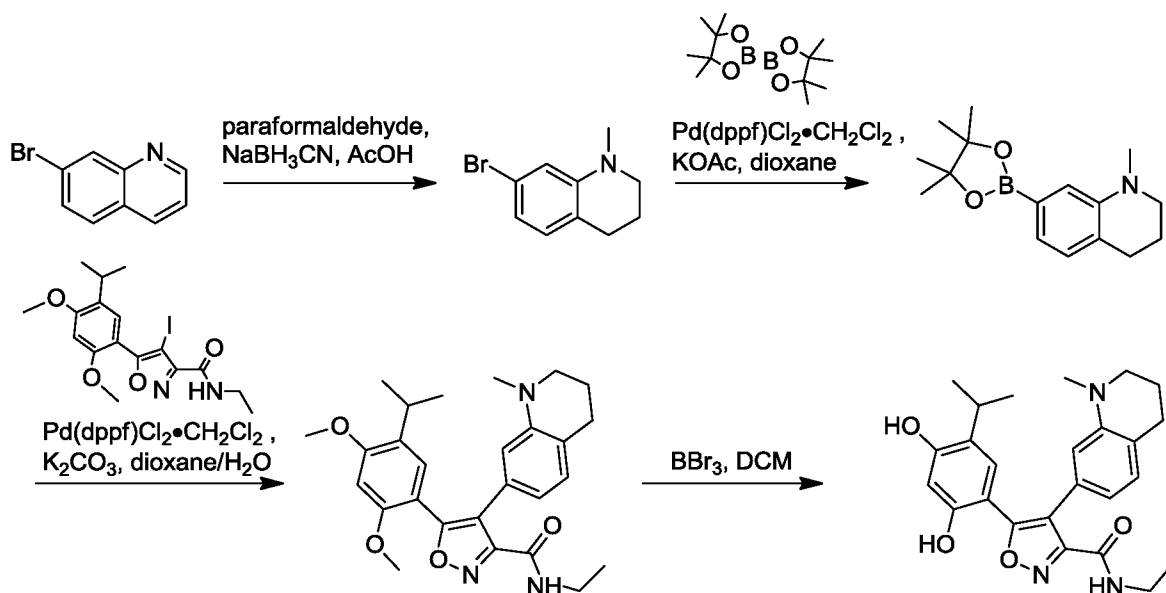
步骤 K: 在-78 摄氏度氮气保护下, 向 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺(1.70 克, 3.67 毫摩尔)的 DCM 溶液(16.00 毫升)中缓慢加入 BBr_3 (9.19 克, 36.67 毫摩尔), 历时 2 小时。将反应混合物历时 1 小时升温至 0 摄氏度, 然后将反应混合物在 25℃再搅拌 16 小时。反应加入 MeOH (10 mL)淬灭, 在 25℃搅拌 1 小时, 然后将混合物缓慢滴入饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液并在 0℃过滤。水相用二氯甲烷: 甲醇= 10: 1 (10 毫升 x 3)萃取。将合并的有机相用饱和盐水(10 mL x 2)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法(100~200 目硅胶, 二氯甲烷/甲醇= 10/0~1/1)纯化, 得到 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺(566.0 毫克, 35.4%产率)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 9.92-9.78 (m, $J= 4.0$ Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.6-4.42 (d, $J= 16.0$ Hz, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 4H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.88-2.87 (m, 4H), 1.11-1.08 (t, $J= 8.0$ Hz, 3H), 1.03-0.98 (m, 6H)。MS (ESI) m/z : 436 ($M+1$)。

实施例 2

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在 25℃ 下, 向溶有 7-溴喹啉 (100.00 毫克, 480.65 微摩尔) 和多聚甲醛 (433 毫克, 4.8 毫摩尔) 的 AcOH (3 mL) 中混合物中, 加入 NaBH_3CN (151 毫克, 2.4 毫摩尔)。将混合物在 25℃ 下搅拌 40 分钟后, 用 NaOH 中和。将整个反应液用 DCM 萃取 (3 毫升 $\times$ 3), 合并有机相并用饱和食盐水 (3 毫升 $\times$ 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩。得到的粗产物 7-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉 (155 毫克), 为棕色油状物, 无需进一步纯化直接用于下步反应。MS (ESI) M/Z : 226 ($M+1$)。

步骤 B: 在 25℃ 氮气保护下, 向 7-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉 (250 毫克, 1.11 毫摩尔) 的二氧六环 (7 毫升) 溶液中加入双联片呐醇硼酸酯 (318 毫克, 1.25 毫摩尔) 和 KOAc (144 毫克, 1.47 毫摩尔), 随后加入催化剂 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (272 毫克, 333 微摩尔)。将混合物在 25℃ 搅拌 10 分钟, 然后加热至 90 摄氏度搅拌 17 小时。将混合物冷却至 25℃, 并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化 (100-200 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1) 提纯, 得到粗品 1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉 (316 毫克), 为黄色油状物。MS (ESI) m/z : 274 ($M+1$)。

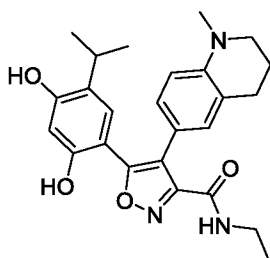
步骤 C: 在 25℃ 氮气保护下, 向溶有 1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉 (221 毫克, 810.3 微摩尔) 和 *N*-乙基-4-碘-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基) 异恶唑-3-甲酰胺 (360 毫克, 810 微摩尔) 的二氧六环 (9.9 毫升) 和 H_2O (2.1 毫升) 混合溶液中加入 K_2CO_3 (224 毫克, 1.6 毫摩尔) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (66 毫克, 81 微摩尔)。混合物在 25℃ 下搅拌 20 分钟, 然后加热至 90℃ 并搅拌 17 小时。将混合物冷却至 25℃, 并在减压下浓缩。将残余物倒入水 (5 mL) 中, 并搅拌 10 分钟。水相用乙酸乙酯萃取 (5 毫升 $\times$ 3)。将合并的有机相用饱和盐水 (5 mL $\times$ 2), 用无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩。将残余物通过薄层层析板纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯 = 5/1), 得到 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (72 毫克, 19.2% 产率), 为棕色油状物。MS (ESI) M/Z : 464 ($M+1$)。

步骤 D: 在 -78 摄氏度下, 向 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-

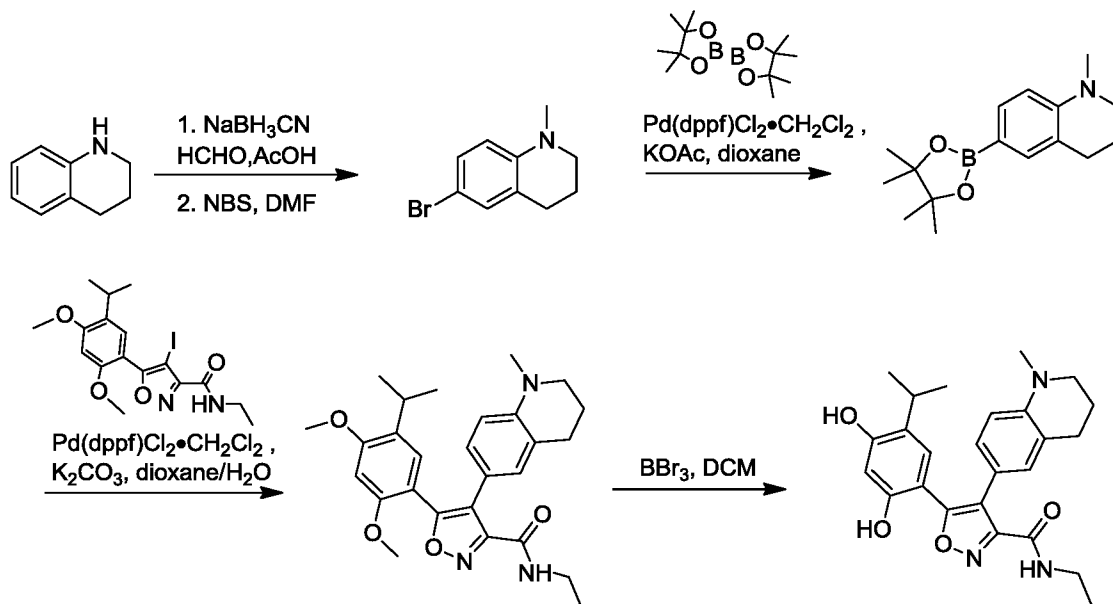
基) 异恶唑-3-甲酰胺 (83 毫克, 184.6 微摩尔) 的 DCM 溶液 (5 毫升) 中加入 BBr_3 (462 毫克, 1.85 毫摩尔), 历时 15 分钟。在此期间, 温度保持在 -78 摄氏度。加完后将反应混合物升温至 0 摄氏度搅拌 30 分钟。然后将反应混合物在 25°C 再搅拌 16 小时。反应物用饱和的 NaHCO_3 水溶液缓慢猝灭, 并过滤。将滤液在真空下蒸馏除去。粗产物通过制备型 HPLC 进一步纯化, 得到 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (23 毫克, 29.8% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.73 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.83 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.43-6.42 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.65-2.63 (m, 5H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.09 (t, $J=4.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J=4.0$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 436 ($M+1$).

实施例 3

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在 25°C 下, 向溶有 1,2,3,4-四氢喹啉 (2.0 克, 15.0 毫摩尔) 和多聚甲醛 (6.77 克, 75.1 毫摩尔) 的 MeOH (20mL) 混合物中, 一次性加入 AcOH (210 毫克, 3.5 毫摩尔)。将混合物在 25°C 搅拌 1 小时, 然后加入 NaBH_3CN (1.89 克, 30.0 毫摩尔), 并继续搅拌 16 小时。将混合物在减压下浓缩。残余物倒入水 (15 毫升) 中, 并搅拌 10 分钟。水相用乙酸乙酯萃取 (10 毫升 $\times$ 3)。将合并的有机相用饱和盐水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩, 得到 1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉 (1.17 克,

52.9%), 为黄色油状物。MS (ESI) M/Z : 148 ($M+1$)。

步骤 B: 将 1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉 (300 毫克, 2.04 毫摩尔) 的 DMF 溶液 (5 毫升) 冷却至 0°C, 然后加入 NBS (363.1 毫克, 2.0 毫摩尔)。反应在 0°C 下搅拌 2 小时, 然后升温至 25°C 并搅拌 16 小时。然后将反应物倾入 5 mL 水中, 悬浮液用乙酸乙酯 (5 毫升 $\times$ 3) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩, 得到粗品 6-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉 (485 毫克), 为棕色固体, 无需进一步纯化将其用于下一步反应。MS (ESI) M/Z : 226 ($M+1$)。

步骤 C: 在 25°C 氮气保护下, 向溶有 6-溴-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉 (250 毫克, 1.1 毫摩尔), 双联片啉醇硼酸酯 (318 毫克, 1.2 毫摩尔) 和 KOAc (325 毫克, 3.3 毫摩尔) 的二氧六环溶液 (7 毫升) 中加入 Pd (dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (271 毫克, 331.7 微摩尔)。将混合物在 25°C 搅拌 10 分钟, 然后加热至 90 摄氏度并搅拌 17 小时。将混合物冷却至 25°C, 并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化 (100-200 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯= 50/1), 得到 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉 (187 毫克), 为黄色油状物。MS (ESI) M/Z : 274 ($M+1$)。

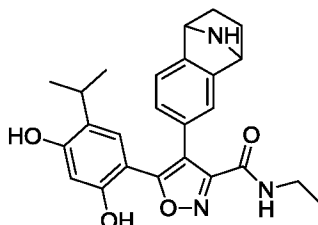
步骤 D: 在 25°C 氮气保护下, 向溶有 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉 (92 毫克, 337.6 微摩尔) 和 *N*-乙基-4-碘-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基) 异恶唑-3-甲酰胺 (100 毫克, 225.1 微摩尔) 的二氧六环 (6.6 毫升) 和 H_2O (1.4 毫升) 混合溶液中加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15.8 mg, 22.5 μ mol) 和 NaHCO₃ (37.8 mg, 450.2 μ mol)。混合物在 25°C 下搅拌 10 分钟, 然后加热至 90°C 并搅拌 17 小时。将混合物冷却至 25°C, 并在减压下浓缩。将残余物倒入水 (8 mL) 中, 并搅拌 10 分钟。水相用乙酸乙酯萃取 (5 毫升 $\times$ 3)。将合并的有机相用饱和盐水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩。将残余物通过薄层层析板纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯= 3/1), 得到 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (51 毫克, 48.9% 产率), 为棕色油状物。MS (ESI) M/Z : 464 ($M+1$)。

步骤 E: 在 -78 摄氏度下, 向 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (50 毫克, 107.9 微摩尔, 1.00 当量) 的 DCM 溶液 (5 毫升) 中加入 BBr₃ (270 毫克, 1.08 毫摩尔, 10.00 当量), 历时 15 分钟。在此期间, 温度保持在 -78 摄氏度。加完后将反应混合物升温至 0 摄氏度搅拌 30 分钟。然后将反应混合物在 25°C 再搅拌 16 小时。反应物用饱和的 NaHCO₃ 水溶液缓慢猝灭, 并过滤。将滤液在真空下蒸馏除去。粗产物通过制备型 HPLC 纯化, 得到 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (26.8 毫克, 57.0%)。

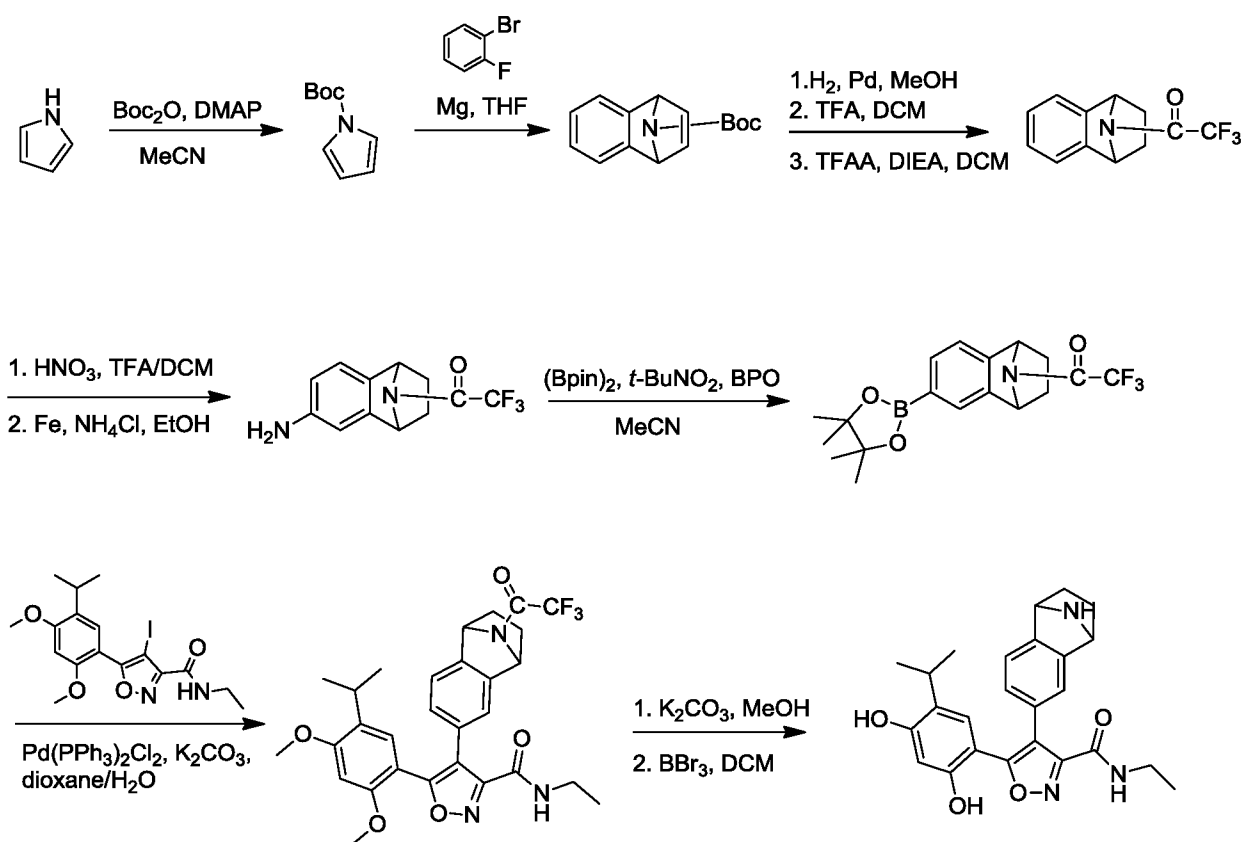
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.73 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.56 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.09 (t, J = 4.0 Hz, 3H), 1.02-0.99 (m, 6H). MS (ESI) m/z : 356 ($M+1$).

实施例 4

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 向溶有吡咯 4.00 克, 59 毫摩尔, 1.00 当量) 和 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (15.60 克, 71.5 毫摩尔, 1.20 当量) 的乙腈溶液 (200 毫升) 中加入 DMAP (1.00 克, 8.2 毫摩尔, 0.14 当量)。将混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时。混合物浓缩并将残余物通过硅胶柱纯化 (洗脱剂为 PE), 得到吡咯-1-甲酸叔丁酯 (7.80 克, 46.7 毫摩尔, 78.3% 产率), 为无色液体。

步骤 B: 将吡咯-1-甲酸叔丁酯 (4.60 克, 27.5 毫摩尔, 1.00 当量) 和镁粉 (720 毫克, 27.5 毫摩尔, 1.0 当量) 的 THF (20 mL) 混合溶液油浴加热至 66℃。1-溴-2-氟-苯 (4.88 克, 27.89 毫摩尔, 1.0 当量) 在 20 分钟内缓慢加入, 加完后将混合物在 66℃ 下搅拌 8 小时。减压移除溶剂并加入 0.5N HCl 水溶液, DCM 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩, 得到的残余物通过柱层析纯化 (PE/EA = 20/1), 得到 1,4-二氢-1,4-桥亚胺萘-9-甲酸叔丁酯 (2.43 克, 10 毫摩尔, 36.3% 产率), 为黄色液体。

步骤 C: 在 H_2 气氛下, 加有 1,4-二氢-1,4-桥亚胺萘-9-甲酸叔丁酯 (2.43 克, 10 毫摩尔, 1.00 当量) 和干 Pd/C (200 毫克) 的 MeOH (50 毫升) 溶液搅拌在 25℃ 下搅拌 2 小时。将混合物通过硅藻土垫过滤并将滤液浓缩, 得到 1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-9-甲酸叔丁酯 (2.33 克, 9.5 毫摩尔, 95.1% 产率), 为黄色油状物。

步骤 D: 在 0℃ 下, 将 1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-9-甲酸叔丁酯 2.33 克, 9.5 毫摩尔, 1.0 当量) 加入 DCM (1.2 毫升) 和 TFA (4.5 毫升) 的混合溶液。将该混合物在 0℃ 搅拌 0.5 小时后在 25℃ 下再搅拌 4.5 小时。减压移除溶剂后加入 2N NaOH 水溶液, 用 DCM 萃取水相。有机层经无水硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到 1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘 (1.38 克, 9.5 毫摩尔, 100% 产率), 为黄色固体。

步骤 E: 将 1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘 (1.38 克, 9.5 毫摩尔, 1.00 当量) 和 DIEA (1.37 克, 10.6 毫摩尔, 1.12 当量) 的无水 DCM (20.00 毫升) 混合物冷却至 0℃, 加入 TFAA (2.27 克, 10.8 毫摩尔, 1.14 当量)。将反应混合物在氮气保护下缓慢地升至 25℃ 并搅拌 5 小时后, 将所得反应混合物冷却至 0℃, 并加入水 (2 毫升) 淬灭剩余的酸酐。使用 NaOH 水溶液 (1N) 调节水相 pH 为中性后, 分离出有机相。水相用 DCM 萃取两次, 将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩得到 2,2,2-三氟-1-(1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-9-基)乙酮 (2.24 克, 9.29 毫摩尔, 97.8% 产率), 为棕色油状物。

步骤 F: 将 2,2,2-三氟-1-(1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-9-基)乙酮 (2.24 克, 9.29 毫摩尔, 1.00 当量) 的 TFA 溶液 (5.00 毫升) 冷却至 0℃, 逐滴加入发烟硝酸 (1 毫升)。将所得反应混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时, 然后在 25℃ 再搅拌 1 小时。该混合物倒入 300 毫升冰水中, 并用 DCM 萃取三次。将合并的有机相依次用饱和 $NaHCO_3$ 和饱和 NaCl 水溶液洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱层析纯化 (DCM 洗脱), 得到目标产物 2,2,2-三氟-1-(6-硝基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-9-基)乙酮 (1.86 克, 6.50 毫摩尔, 67.0% 产率), 为黄色固体。

步骤 G: 向溶有 2,2,2-三氟-1-(6-硝基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-9-基)乙酮 (3.5 克, 12.23 毫摩尔, 1.00 当量) 的二氧六环 (20.00 毫升) / 乙醇 (16.00 毫升) / H_2O (12.00 毫升) 混合溶液中依次加入 NH_4Cl (2.63 克, 49.2 毫摩尔, 4.02 当量) 和铁粉 (3.43 克, 61.4 毫摩尔, 5.02 当量)。将所得混合物在氮气保护下加热至 80℃ 并搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至 25℃, 用 EtOAc 和 H_2O 稀释, 并通过垫硅藻土过滤。分液收集有机相并用硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 2,2,2-三氟-1-(6-氨基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-9-基)乙酮 (2.7 克, 10.5 毫摩尔, 86.2% 产率), 其不需要进一步纯化直接用于下一步反应。

步骤 H: 将溶有 2,2,2-三氟-1-(6-氨基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-9-基)乙酮 (2.7 克, 10.5 毫摩尔, 1.0 当量), 双联频哪醇硼酸酯 (2.68 克, 10.5 毫摩尔, 1.0 当量), BPO (76 毫克, 316 微摩尔, 0.03 当量) 和亚硝酸叔丁酯 (1.63 克, 15.8 毫摩尔, 1.5 当量) 的 MeCN (15.0 毫升) 溶液在 25℃ 下搅拌 16 小时。将混合物减压浓缩, 粗残留物通过柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 40: 1~5: 1), 得到 2,2,2-三氟-1-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-9-基)乙酮 (2.2 克, 6.0 毫摩尔,

56.9%产率), 为黄色油状物。

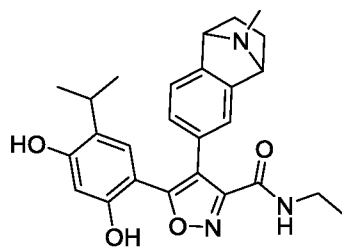
步骤 I: 将加有 *N*-乙基-4-碘-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-异恶唑-3-甲酰胺 (500 毫克, 1.13 毫摩尔, 1.00 当量), 2,2,2-三氟-1-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-9-基)乙酮 (539 毫克, 1.47 毫摩尔, 1.3 当量), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (158 毫克, 225.1 微摩尔, 0.20 当量) 和 NaHCO₃ (283 毫克, 3.38 毫摩尔, 3.0 当量) 的 THF (5.00 毫升) 溶液置换为氮气氛围, 然后微波加热至 120°C 并反应 30 分钟。将反应混合物倒入水 (15 毫升) 中。混合物用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (15 mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤后真空浓缩得到残余物。将其经硅胶色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 50/1~5/1), 得到 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(9-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (500 毫克, 807 微摩尔, 71.4%产率, 90%纯度)。

步骤 J: 在 30°C 下, 向 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(9-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (500 毫克, 762.3 微摩尔, 1.0 当量) 在 MeOH (4.2 毫升) 和 H₂O (1.8 毫升) 的混合溶液中加入 K₂CO₃ (526 毫克, 3.8 毫摩尔, 5.0 当量)。反应液在 30°C 下搅拌 18 小时后倾入水 (10 毫升) 中, 水相用 EA (10 mL×3) 萃取。将合并的有机相用饱和盐水 (10 mL×2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物用薄层层析板 (DCM/甲醇 = 15: 1) 纯化, 得到 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (220 毫克, 476.7 微摩尔, 62.5%产率), 为白色固体。

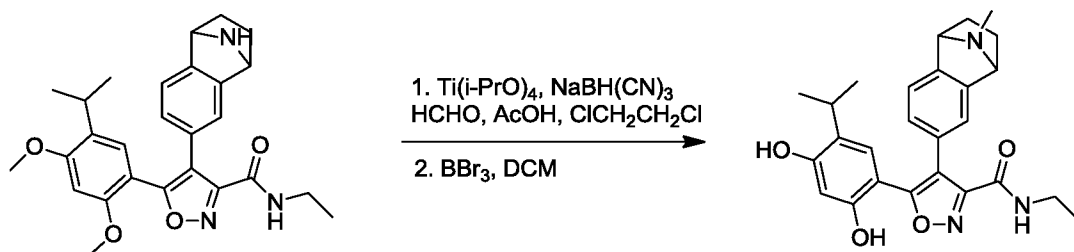
步骤 K: 在 -78°C 下, 向 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (50 毫克, 108.3 微摩尔, 1.0 当量) 的无水 DCM (2.0 mL) 溶液中缓慢滴入 BBr₃ (271 毫克, 1.08 毫摩尔, 10.00 当量)。加完后, 将溶液升温至 30°C 并搅拌 18 小时。将溶液冷却至 -78°C, 并加入 MeOH (1 毫升), 然后再加入饱和 NaHCO₃ (3 毫升) 水溶液, 并将混合物在 30°C 下搅拌 5 分钟。将混合物用 DCM (10 mL×3) 萃取, 有机层合并, 用盐水 (10 mL×2) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。残余物采用高效液相色谱法 (甲酸体系) 纯化, 得到 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (30 毫克, 69.2 微摩尔, 63.9%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.83 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.31 (brs, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.72 - 4.57 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 1.95 (brs, 2H), 1.18 - 1.04 (m, 5H), 0.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 6H)。

实施例 5

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(9-甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



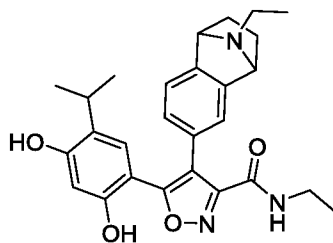
步骤 A: 向 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (20 毫克, 43.3 微摩尔, 1.0 当量) 的 1,2-二氯乙烷 (3 mL) 溶液中加入多聚甲醛 (39 毫克, 433.3 微摩尔, 10.00 当量), 乙酸 (1.3 毫克, 21.7 微摩尔, 0.50 当量), 四异丙基氧钛 (6.2 毫克, 21.7 微摩尔, 0.50 当量)。将混合液在 30℃ 下搅拌 18 小时后加入 NaBH₃CN (8.2 毫克, 130 微摩尔, 3.00 当量), 并将该混合物再搅拌 2 小时。向反应液加入水 (10 毫升), 并过滤, 滤液用 DCM (10 mL x 3) 萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤 (5 mL x 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基)-4-(9-甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (20 毫克, 42.1 微摩尔, 97.1% 产率), 为黄色油状物。

步骤 B: 在 -78℃ 下, 向 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基)-4-(9-甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (30 毫克, 63.1 微摩尔, 1.0 当量) 的无水 DCM (2 mL) 中缓慢滴入 BBr₃ (158 毫克, 630.8 微摩尔, 10 当量)。加完后, 将溶液升温至 30℃ 并搅拌 18 小时。将溶液冷却至 -78℃, 并缓慢加入 MeOH (1 毫升), 然后加入饱和 NaHCO₃ (3 毫升) 水溶液, 并将该混合物在 30℃ 下搅拌 5 分钟。将混合物用 DCM (10 mL x 3) 萃取, 将有机层合并, 用盐水 (10 mL x 2) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。得到的残余物通过制备型 HPLC 纯化, 得到 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(9-甲基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (10 毫克, 22.3 微摩尔, 35.4% 产率)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 19.8 Hz, 2H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.05 - 1.80 (m, 5H), 1.10 - 0.97 (m, 6H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

实施例 6

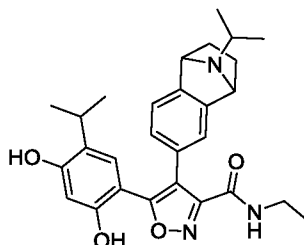
5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(9-乙基-1,2,3,4-四氢-1,4-桥亚胺萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



步骤 A: 根据实施例 5 步骤 A 和 B 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 A 中将多聚甲醛替换为乙醛。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (t, *J*= 5.5 Hz, 1H), 8.24 (brs, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 6.98 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.22 (d, *J*= 19.8 Hz, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 2.95 (td, *J*= 6.8, 13.7 Hz, 1H), 2.17 - 1.86 (m, 4H), 1.06 (t, *J*= 7.2 Hz, 5H), 0.95 - 0.84 (m, 9H).

实施例 7

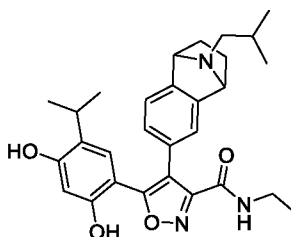
5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(9-异丙基-1,2,3,4-四氢-1,4-氨基萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



步骤 A: 根据实施例 5 步骤 A 和 B 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 A 中将多聚甲醛替换为丙酮。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (t, *J*= 5.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 6.98 (d, *J*= 7.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.40 (d, *J*= 16.6 Hz, 2H), 3.22 (q, *J*= 6.7Hz, 2H), 2.95 (td, *J*= 6.9, 13.6 Hz, 1H), 1.98 (brs, 3H), 1.06 (t, *J*= 7.2 Hz, 5H), 0.96 - 0.79 (m, 12H).

实施例 8

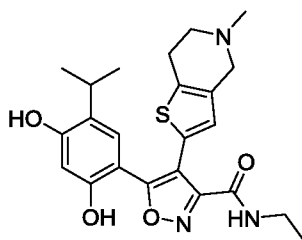
5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(9-异丁基-1,2,3,4-四氢-1,4-氨基萘-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



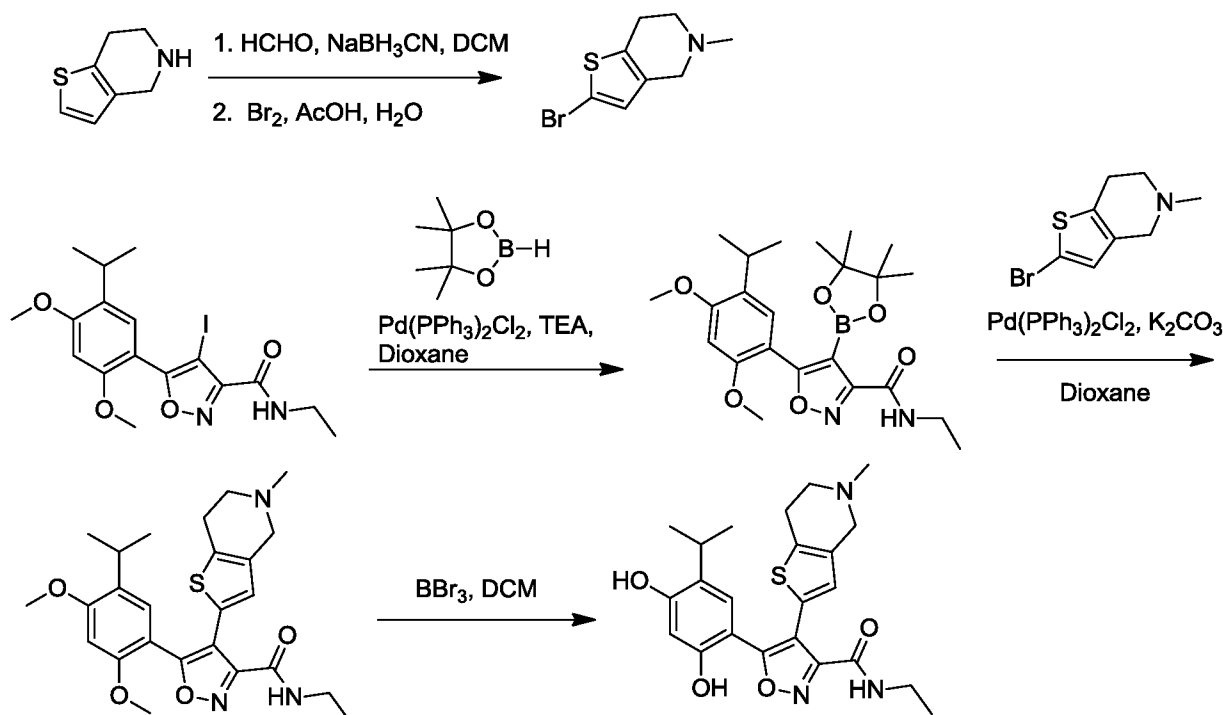
步骤 A: 根据实施例 5 步骤 A 和 B 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 A 中将多聚甲醛替换为异丁醛。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (t, *J*= 5.5 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.96 (d, *J*= 7.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 3H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 1.96 (brs, 2H), 1.83 (d, *J*= 7.0 Hz, 2H), 1.53 (td, *J*= 6.7, 13.3 Hz, 1H), 1.09 - 0.95 (m, 5H), 0.87 (d, *J*= 6.0 Hz, 6H), 0.80 (dd, *J*= 1.8, 6.3 Hz, 6H).

实施例 9

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-*c*]吡啶-2-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤A: 向4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-*c*]吡啶(10.0克, 71.8毫摩尔, 1.0当量)的DCM溶液(120.0 mL)中加入4Å分子筛(10.00克), 四异丙基氧钛(1.02克, 3.59毫摩尔, 0.05当量)和AcOH(215.67毫克, 3.59毫摩尔, 0.05当量)。将混合物在25℃下搅拌16小时, 然后加入NaBH₃CN(9.03克, 143.66毫摩尔, 2.00当量), 并在25℃下继续搅拌3小时。将混合物倾入水(300毫升)中, 用EA萃取(100 mL×2), 合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物通过硅胶色谱法纯化(DCM/甲醇=50/1~10/1), 得到5-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-*c*]吡啶(2.50克, 16.31毫摩尔, 22.71%产率), 为黄色油状物。

步骤B: 在0℃下, 向溶有5-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-*c*]吡啶(2.00克, 13.05毫摩尔, 1.0当量)的AcOH(20.00毫升)和水(20.00毫升)混合溶液中加入Br₂(1.88克, 11.75毫摩尔, 0.90当量)。混合物在0℃下搅拌1小时后倾入水(100 mL)中, 并用NaOH(10 N)碱化至pH = 8~9, 然后用EA萃取(100 mL×2)。合并的有机层浓缩, 得到2-溴-5-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-*c*]吡啶(2.70克, 11.6毫摩尔, 89.1%产率), 直接用于下一步骤。

步骤C: 氮气保护下, 向溶有*N*-乙基-4-碘-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)异恶唑-3-甲酰胺(900毫克, 2.03毫摩尔, 1.00当量)的二氧六环溶液(20.00毫升)中加入Pd(PPh₃)₂Cl₂(142.5毫克, 203.0

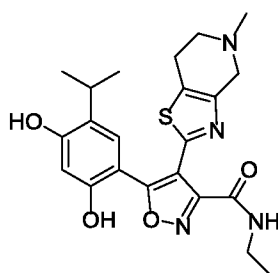
微摩尔, 0.10 当量), TEA (616 毫克, 6.1 毫摩尔, 3.0 当量) 和 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷 (779 毫克, 6.1 毫摩尔, 3.0 当量)。将混合物在 80℃ 搅拌 16 小时。冷却后将混合物倾入水 (60 毫升) 中, 用 EA 萃取 (60 毫升×2), 合并有机层。浓缩有机层, 得到 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) -4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (1.0 克, 粗品), 为黑褐色油状物, 直接用于下一步。

步骤 D: 氮气保护下, 向 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) -4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (500 毫克, 1.13 毫摩尔, 1.00 当量) 和 2-溴-5-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-*c*]吡啶 (268 毫克, 1.13 毫摩尔, 1.00 当量) 的二氧六环 (10.00 毫升) 和水 (2.00 毫升) 混合溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (91.9 毫克, 112.5 微摩尔, 0.10 当量) 和 K₂CO₃ (466 毫克, 3.4 毫摩尔, 3.00 当量)。将混合物在 80℃ 搅拌 16 小时。混合物冷却后倾入水 (80 毫升) 中, 用 EA 萃取 (80 毫升×2)。合并有机层, 并浓缩。残余物通过硅胶色谱 (PE/EA = 1/1~0/1) 纯化。获得 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) -4-(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-*c*]吡啶-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (430 毫克, 915.7 微摩尔, 81.0% 产率), 为黑色棕色固体。

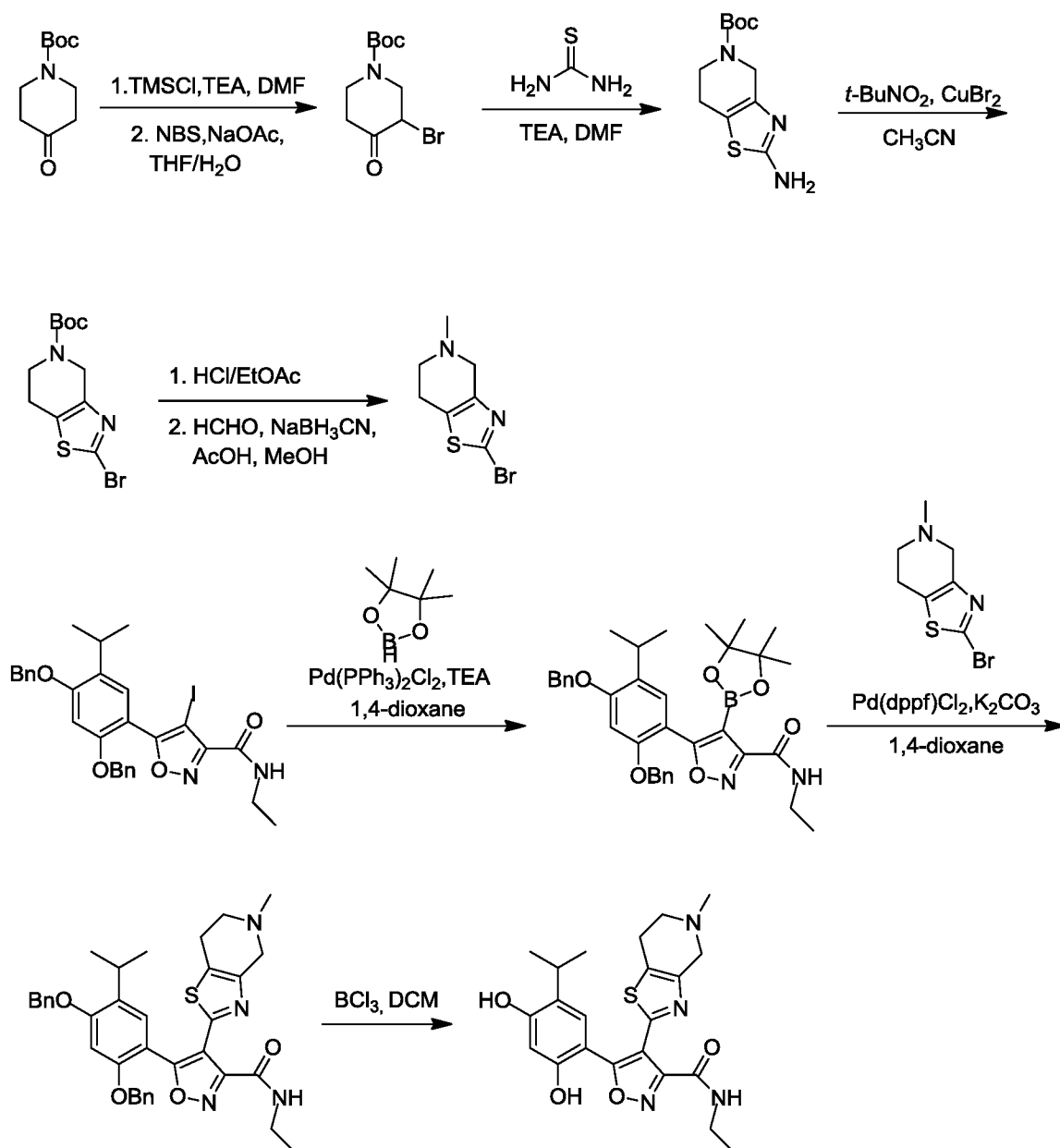
步骤 E: 在 -78℃ 下, 向溶有 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) -4-(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-*c*]吡啶-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (560 毫克, 1.19 毫摩尔, 1.00 当量) 的 DCM (15 毫升) 溶液中缓慢加入 BBr₃ (1.49 克, 5.96 毫摩尔, 5.0 当量)。将混合物在 25℃ 下搅拌 16 小时, 加入 MeOH (20 mL) 并浓缩混合物。将残余物通过制备型 HPLC (甲酸体系) 纯化。获得产物 5-(2,4-二羟基-5-异丙基 - 苯基) -*N*-乙基-4-(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-*c*]吡啶-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (243 毫克, 550.3 微摩尔, 46.1% 产率)。¹ HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.73 (m, 2H), 8.91 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.27-3.24 (m, 2H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 2H), 2.65-2.63 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.16-1.04 (s, 9H).

实施例 10

5-(2,4-二羟基-5-异丙基 - 苯基) -*N*-乙基-4-(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[4,5-*c*]吡啶-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤A：向4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯（10.0克，50.2毫摩尔，1.0当量）的DMF溶液（100.00毫升）中，加入TEA（10.2克，100.4毫摩尔，2.0当量）。随后在20℃下将TMSCl（6.27克，57.7毫摩尔，1.15当量）滴加到溶液中，并换气为氮气氛围。将混合物在80℃搅拌16小时后，加入300毫升饱和NaHCO₃水溶液。该混合物由EA（150毫升×3）萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到粗品。该粗产物通过硅胶柱色谱法纯化，得到4-三甲基甲硅烷基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯（9.2克，67%收率），为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.77 (brs, 1H), 3.85 (brs, 2H), 3.5 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.08 (brs, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.17 (s, 9H)。

步骤B：在0℃下，向4-三甲基甲硅烷基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯（13.9克，51.2毫摩尔，1.0当量）的THF（150毫升）和水（150毫升）混合溶液中加入NaOAc（420毫克，5.1毫摩尔，0.1当量）和NBS（13.67克，76.8毫摩尔，1.5当量）。将混合物在20℃下搅拌12小时。用100 mL饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭反应，然后用200 mL饱和NaHCO₃水溶液洗涤中和。混合物用EA（2×500毫升）萃

取, 将合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗品。粗品通过硅胶柱色谱法纯化, 得到产物 3-溴-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (7 克, 49%收率), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 4.28-4.31 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.57-3.77 (m, 2H), 2.97-3.00 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

步骤 C: 向 3-溴-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (7.0 克, 25.2 毫摩尔, 1.0 当量) 的 DMF (70 毫升) 溶液中加入 TEA (7.64 克, 75.5 毫摩尔, 3.0 当量) 和硫脲 (2.11 克, 27.7 毫摩尔, 1.1 当量)。将该混合物在 110°C 下搅拌 12 小时后倒入 300 毫升水中, 并过滤固体。固体用 100 mL 水洗涤获得 4.5 克红色粗品 2-氨基-4,5,6,7-四氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯。将粗产物直接用于下一步骤。MS (ESI) m/z : 256.0(M+1).

步骤 D: 在 0°C 下, 向 2-氨基-4,5,6,7-四氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯 (4.70 克, 18.4 毫摩尔, 1.0 当量) 的 CH_3CN 溶液 (50 毫升) 中加入的 CuBr_2 (4.52 克, 20.3 毫摩尔, 1.1 当量) 和亚硝酸叔丁酯 (2.09 克, 20.3 毫摩尔, 1.1 当量)。将混合物在 0°C 搅拌 1 小时, 加入 3 毫升 0.5 摩尔/L 的 HCl 溶液淬灭, 然后加入 50 毫升饱和 NaHCO_3 水溶液中和。将混合物过滤, 滤液由 EA (50 毫升 $\times$ 2) 萃取, 通过无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到粗品。将粗产物通过硅胶柱色谱法 (PE: EA= 5:1) 纯化, 得到 2-溴-4,5,6,7-四氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯 (1.7 克, 29%收率), 为白色固体产物。MS (ESI) m/z : 318.9, 320.9 (M +1, M+3)。

步骤 E: 将 2-溴-4,5,6,7-四氢噻唑并[4,5-c]吡啶-5-羧酸叔丁酯 (1.70 克, 5.33 毫摩尔, 1.00 当量) 加入盐酸乙酸乙酯 (4 N, 30 毫升) 中, 混合物在 20°C 搅拌 2 小时。将混合物真空浓缩得到 1.35 克 2-溴-4,5,6,7-四氢噻唑并[4,5-c]吡啶粗品, 为白色固体产物, 直接用于下一步。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (brs, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.39-3.41 (m, 2H), 2.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

步骤 F: 向 2-溴-4,5,6,7-四氢噻唑并[4,5-c]吡啶 (550.00 毫克, 2.15 毫摩尔, 1.00 当量) 的 MeOH 溶液 (10.00 毫升) 中加入甲醛 (194 毫克, 6.46 毫摩尔, 3.00 当量) 和 AcOH (258 毫克, 4.3 毫摩尔, 2.0 当量)。将混合物在 20°C 搅拌 1 小时, 然后加入 NaBH_3CN (406 毫克, 6.5 毫摩尔, 3.0 当量), 并将该混合物在 20°C 继续搅拌 4 小时。将反应物用 0.5 摩尔/L 的 HCl 溶液 (2 mL) 淬灭, 再加入饱和 NaHCO_3 (20 mL) 进行中和。然后将混合物用 EA (20 毫升 $\times$ 2) 萃取, 合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 2-溴-5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并 (4,5-c) 吡啶 (490 毫克, 97%收率), 为白色固体的产物。MS (ESI) m/z : 232.8, 234.8 (M +1, M+3)。

步骤 G: 在氮气保护下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基 - 苯基)-*N*-乙基-4-碘 - 异恶唑-3-甲酰胺 (1.00 克, 1.68 毫摩尔, 1.0 当量) 的 1,4-二氧六环 (15 毫升) 溶液中加入 TEA (510 毫克, 5.04 毫摩尔, 3.0 当量) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (117.9 毫克, 168.00 微摩尔, 0.1 当量)。最后加入 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环 (1.08 克, 8.4 毫摩尔, 5.0 当量) 溶液, 并将混合物在 90°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物用 EA (20mL) 稀释, 并通过硅藻土过滤。将滤液用 30 毫升水洗涤, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得

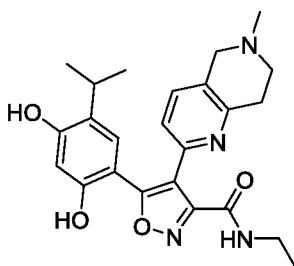
到 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)异恶唑-3-甲酰胺(1.7 克, LCMS 60%纯度), 为橙色胶状的粗产物, 粗产物直接用于下一步反应。MS (ESI) m/z: 597.3 (M+1)。

步骤 H: 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)异恶唑-3-甲酰胺(800 毫克, 1.34 毫摩尔, 1.0 当量)的 1,4-二氧六环(20 毫升)和水(4 毫升)混合溶液中加入 2-溴-5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[4,5-c]吡啶(313 毫克, 1.34 毫摩尔, 1.0 当量)和 K_2CO_3 (371 毫克, 2.7 毫摩尔, 2.0 当量)。该混合物置换为氮气氛围, 然后加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (196 毫克, 268.2 微摩尔, 0.2 当量)。将混合物在 95°C 下搅拌 8 小时, 用 20 毫升 EA 稀释反应物, 通过硅藻土过滤。将滤液用 EA (20 毫升×2) 萃取, 合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗品。该粗产物通过硅胶柱色谱纯化(DCM: 甲醇= 20: 1), 得到 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)异恶唑-3-甲酰胺(60 毫克, 7.2%收率), 为白色固体产物。MS (ESI) m/z: 623.3 (M+1)。

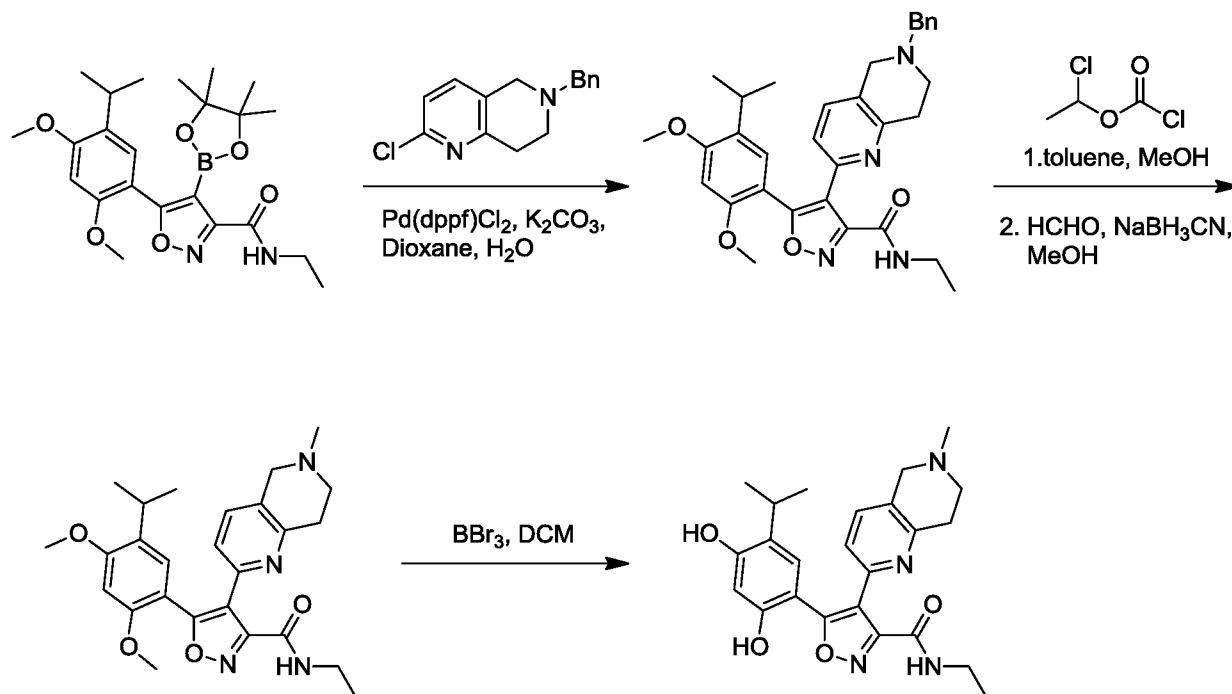
步骤 I: 在 0°C 下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)异恶唑-3-甲酰胺(60 毫克, 96.3 微摩尔, 1.0 当量)的 DCM (2 毫升)溶液中加入 BCl_3 (34 毫克, 289 微摩尔, 3.0 当量)。将混合物在 0°C 搅拌 1 小时后, 加入 2 mL 的 MeOH 淬灭, 并将该混合物倾入 5 毫升饱和 $NaHCO_3$ 水溶液。然后将混合物通过萃取 DCM (5 毫升 x 3), 将合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗品。粗产物通过制备型 HPLC(formic acid, Column: Welch Ultimate AQ-C18 150*30mm*5um, Condition: 0.225%FA-ACN, FlowRate: 25)纯化, 得到 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)异恶唑-3-甲酰胺(17 毫克, 34%收率)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.93 (brs, 2H), 9.09 (brs, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.71 (brs, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.07-1.12 (m, 9H)。

实施例 11

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 向 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (700 毫克, 1.58 毫摩尔, 1.0 当量) 和 6-苄基-2-氯-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘 (409 毫克, 1.58 毫摩尔, 1.0 当量) 的二氧六环 (3 毫升) 和水 (500 微升) 混合溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (115 毫克, 157.5 微摩尔, 0.1 当量) 和 K₂CO₃ (435 毫克, 3.2 毫摩尔, 2.0 当量)。将混合物在 80℃ 下搅拌 16 小时后, 混合物倾入水 (80 毫升) 中, 用 EA 萃取 (60 毫升×2)。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤和浓缩, 得到的粗品用硅胶色谱 (PE / EA = 1:1 ~ EA) 纯化, 得到 4-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)-*N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-异恶唑-3-甲酰胺 (250 毫克, 462.4 微摩尔, 29.3% 产率), 为黄色固体。

步骤 B: 室温下, 向 4-(6-苄基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)-*N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-异恶唑-3-甲酰胺 (250 毫克, 462.4 微摩尔, 1.00 当量) 的甲苯 (8 毫升) 溶液中加入 1-氯乙基碳酰氯 (264 毫克, 1.85 毫摩尔, 4.0 当量), 然后将混合物在 110℃ 下搅拌 8 小时。将混合物浓缩, 残余物溶解于 MeOH (8 毫升) 中, 并将该混合物加热至 80℃ 并搅拌 12 小时。浓缩混合物, 得到粗产物 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (200.00 毫克, 粗品), 为黄色固体, 直接用于下一步。

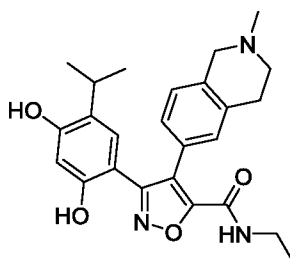
步骤 C: 向 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (200 毫克, 443.9 微摩尔, 1.0 当量) 的 DCE (8 毫升) 溶液中加入多聚甲醛 (200 毫克, 2.2 毫摩尔, 5.0 当量), 四异丙基氧钛 (126 毫克, 443.9 微摩尔, 1.0 当量), 乙酸 (27 毫克, 444 微摩尔, 1.0 当量) 和 4Å 分子筛 (300 毫克, 444 微摩尔, 1.0 当量)。将混合物在 25℃ 下搅拌 8 小时, 然后加入 NaBH₃CN (56 毫克, 887.8 微摩尔, 2.0 当量)。将该混合物在 25℃ 下再搅拌 12 小时。混合物过滤, 浓

缩滤液，粗产物用薄层层析板 (DCM / MeOH= 10:1) 纯化，得到 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基)-4-(6-甲基-7,8-二氢-5*H*-1,6-二氮杂萘-2-基)异恶唑-3-甲酰胺 (120 毫克, 258.3 微摩尔, 58.2% 产率)，为黄色固体。

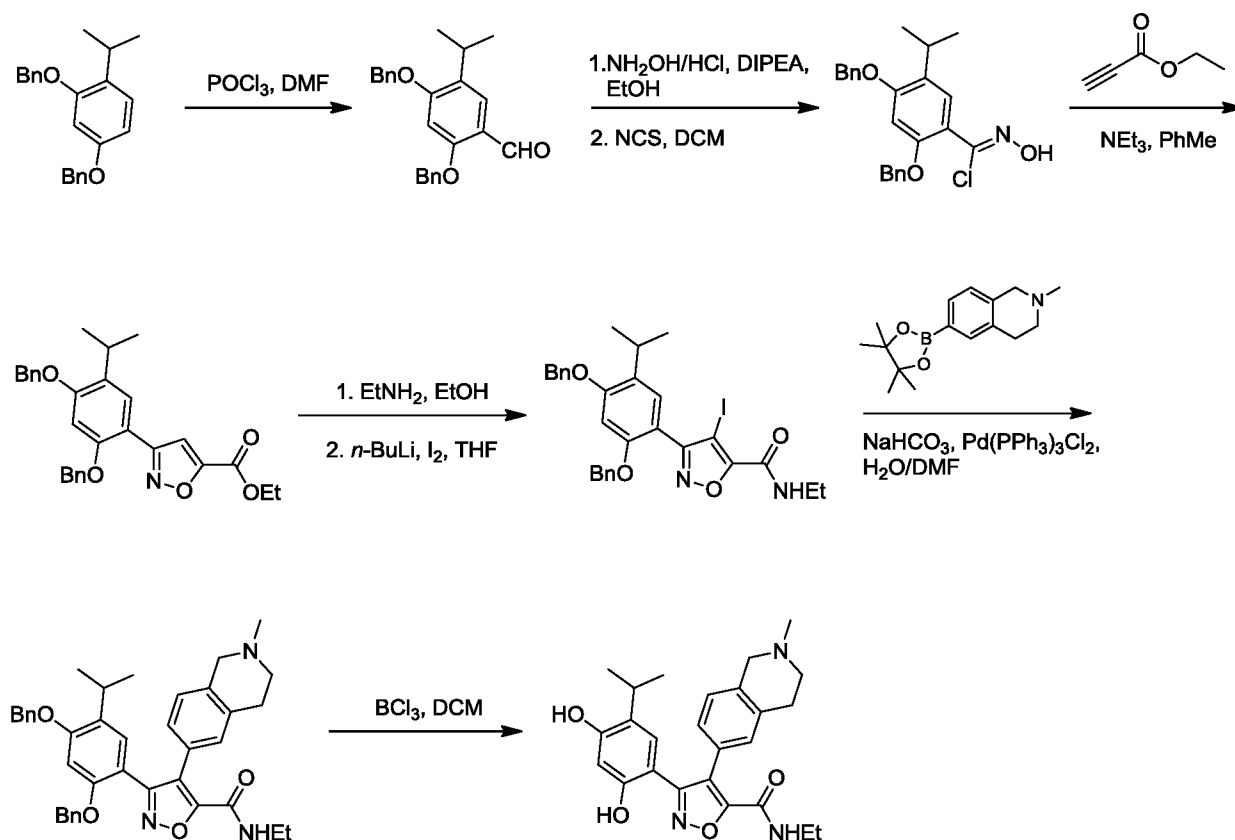
步骤 D: 在 0℃ 下，向 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基)-4-(6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-基)异恶唑-3-甲酰胺 (60 毫克, 129.2 微摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (8 毫升) 溶液中缓慢加入 BBr₃ (323.6 毫克, 1.3 毫摩尔, 10.0 当量)。将混合物在 25℃ 下搅拌 16 小时，混合物缓慢加入 MeOH (15mL)，然后将混合物浓缩。粗品通过制备型 HPLC (Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 10u, 0.225%FA-ACN) 纯化，得到 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)异恶唑-3-甲酰胺 (3.1 毫克, 6.4 微摩尔, 5.0% 产率)。¹HNMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.99-8.95 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.26-3.19 (m, 4H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.13-1.03 (m, 9H).

实施例 12

3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺



反应流程:



步骤A：在 0℃下，将 POCl_3 （6.25 克，40.8 毫摩尔，1.5 当量）加入到 DMF（60 毫升）中，并在 0℃ 搅拌 10 分钟。然后在 0℃ 下加入 2,4-二苄氧基-1-异丙基苯（9.0 克，27.1 毫摩尔，1.0 当量），加完后继续在 0℃ 下搅拌 10 分钟。升温至 15 - 25℃，搅拌 10 分钟后，再升至 100℃ 下搅拌 2.5 小时。将反应混合物冷却到 15 - 25℃，倒入冰水（120 毫升）中，并加入 10% 的 NaOAc 水溶液调节 pH= 6 中并用 EA 萃取（120 毫升×3）。将合并的有机层干燥，过滤并浓缩，得到 2,4-二苄氧基-5-异丙基 - 苯甲醛（9.70 克，粗品），为黄色固体，直接用于下一步。

步骤B：在 15~25℃下，向溶有 2,4-二苄基-5-异丙基 - 苯甲醛（9.5 克，26.4 毫摩尔，1.0 当量）的 EtOH（100 毫升）溶液中加入 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ （3.66 克，52.7 毫摩尔，2.0 当量），随后加入 DIEA（5.11 克，39.5 毫摩尔，1.5 当量），并升温至 80℃ 下搅拌 16 小时。将反应混合物冷却到 15 - 25℃，并真空浓缩，得到残余物。将残余物溶解于 EA（80 mL）中，并用水（80 毫升）洗涤。有机层干燥，过滤并浓缩，得到粗品。将粗品通过硅胶色谱纯化（PE: EA = 10: 1 至 5: 1）。得到 (1E)-2,4-二苄基-5-异丙基 - 苯甲醛肟（7.00 克，18.6 毫摩尔，70.7% 产率），为黄色固体。

步骤C：在 0 - 5℃下，向 (1E)-2,4-二苄基-5-异丙基 - 苯甲醛肟（3.00 克，7.99 毫摩尔，1.0 当量）的 DCM（30.00 毫升）溶液中加入 NCS（1.28 克，9.59 毫摩尔，1.2 当量），并在 0℃- 5℃ 下搅拌 2 小时，后在 15 - 25℃ 下继续搅拌 16 小时。将反应混合物浓缩，得到 2,4-二苄氧基-N-羟基-5-异丙基苯并亚氨酰氯（4.0 克，粗品），为黄色油状物。将粗产物直接用于下一步。

步骤D：在 15 - 25℃下，向 2,4-二苄氧基-N-羟基-5-异丙基苯并亚氨酰氯（1.64 克，4.00 毫摩尔，1.0 当

量)的甲苯(15.00 毫升)溶液中加入丙-2-炔酸乙酯(588.60 毫克, 6.00 毫摩尔, 1.50 当量),随后在 15 - 25℃下 0.5 小时内逐滴加入 TEA (445.24 毫克, 4.40 毫摩尔, 1.10 当量)。加完后在 15 - 25℃下搅拌 0.5 小时, 再在 80℃下搅拌 3 小时。将反应混合物冷却到 15 - 25℃, 倒入水(20 毫升)中并用 EA 萃取(20 毫升×2)。将合并的有机层干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品。将粗品通过硅胶色谱纯化(PE: EA = 20: 1~5: 1)。得到 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基 - 苯基)异恶唑-5-羧酸乙酯(1.20 克, 粗品), 为黄色固体。

步骤 E: 在 15 - 25℃下, 向溶有 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基 - 苯基)异恶唑-5-羧酸乙酯(600 毫克, 1.27 毫摩尔, 1.00 当量)的 EtOH (10.00 毫升)溶液中加入乙胺(573.6 毫克, 12.7 毫摩尔, 10.0 当量), 并在 80℃下搅拌 16 小时。将反应混合物冷却到 15 - 25℃, 并浓缩, 得到粗品。将粗品通过硅胶色谱纯化(PE: EA = 10: 1~3: 1)。得到 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基 - 苯基)-N-乙基 - 异恶唑-5-甲酰胺(150 毫克, 318.8 微摩尔, 25.1%产率), 为黄色固体。

步骤 F: -78℃下, 向 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基 - 苯基)-N-乙基 - 异恶唑-5-甲酰胺(50 毫克, 106.3 微摩尔, 1.0 当量)的 THF (2 毫升)溶液中加入正丁基锂(2M, 132 微升, 2.5 当量), 加完后在-78℃下搅拌 1 小时, 随后在-78℃下加入 I₂ (40.5 毫克, 159.4 微摩尔, 1.5 当量)的 THF (1 毫升)溶液, 继续在-78℃下搅拌 1 小时。反应液升温至 15 - 25℃下, 并搅拌 16 小时。将反应混合物倒入饱和的 NH₄Cl (10 毫升)水溶液, 用 EA 萃取(10 毫升×3)。将合并的有机层干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品。粗品使用制备型 TLC (PE: EA = 3: 1)纯化, 得到 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基 - 苯基)-N-乙基-4-碘-异恶唑-5-甲酰胺(15 毫克, 25.2 微摩尔, 23.7%产率), 为黄色固体。 MS (ESI) M/Z: 597 (M + 1)。

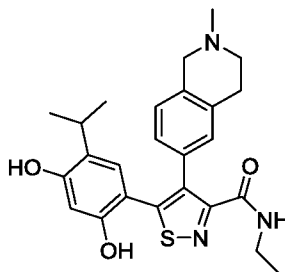
步骤 G: 在 15 - 25℃氮气保护下, 向 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基 - 苯基)-N-乙基-4-碘 - 异恶唑-5-甲酰胺(15 毫克, 25.15 微摩尔, 1.00 当量)的 DMF (2.5 毫升)溶液中加入 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(13.7 毫克, 50.3 微摩尔, 2.00 当量), 水(500.00 UL), 碳酸氢钠(6.34 毫克, 75.5 微摩尔, 3.0 当量), 随后加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3.5 毫克, 5.0 微摩尔, 0.2 当量)。混合物在 80℃下搅拌 16 小时。将反应混合物冷却到 15 - 25℃, 倒入水(10 毫升)中并用 EA 萃取(10 毫升×3)。将合并的有机层干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品。使粗品通过制备型 TLC (DCM: 甲醇= 15: 1)纯化。得到 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基 - 苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺(10.00 毫克, 16.24 微摩尔, 64.57%产率), 为黄色固体。(ESI) M/Z: 616 (M + 1)。

步骤 H: 在 0℃下, 向 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基 - 苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺(10 毫克, 16.2 微摩尔, 1.0 当量)的 DCM (1 毫升)溶液中加入 BCl₃ (1M, 324.8 微升, 20.0 当量)的 DCM 溶液, 在 0℃下搅拌 2 小时后, 升温至 15 - 25℃下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至 0℃, 加入 MeOH (2 mL), 并在 0℃下搅拌 0.5 小时, 15 - 25℃下再搅拌 0.5 小时。将混合物浓缩, 得到粗品。粗品通过制备型 HPLC(0.225%FA-ACN; Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 10u)纯

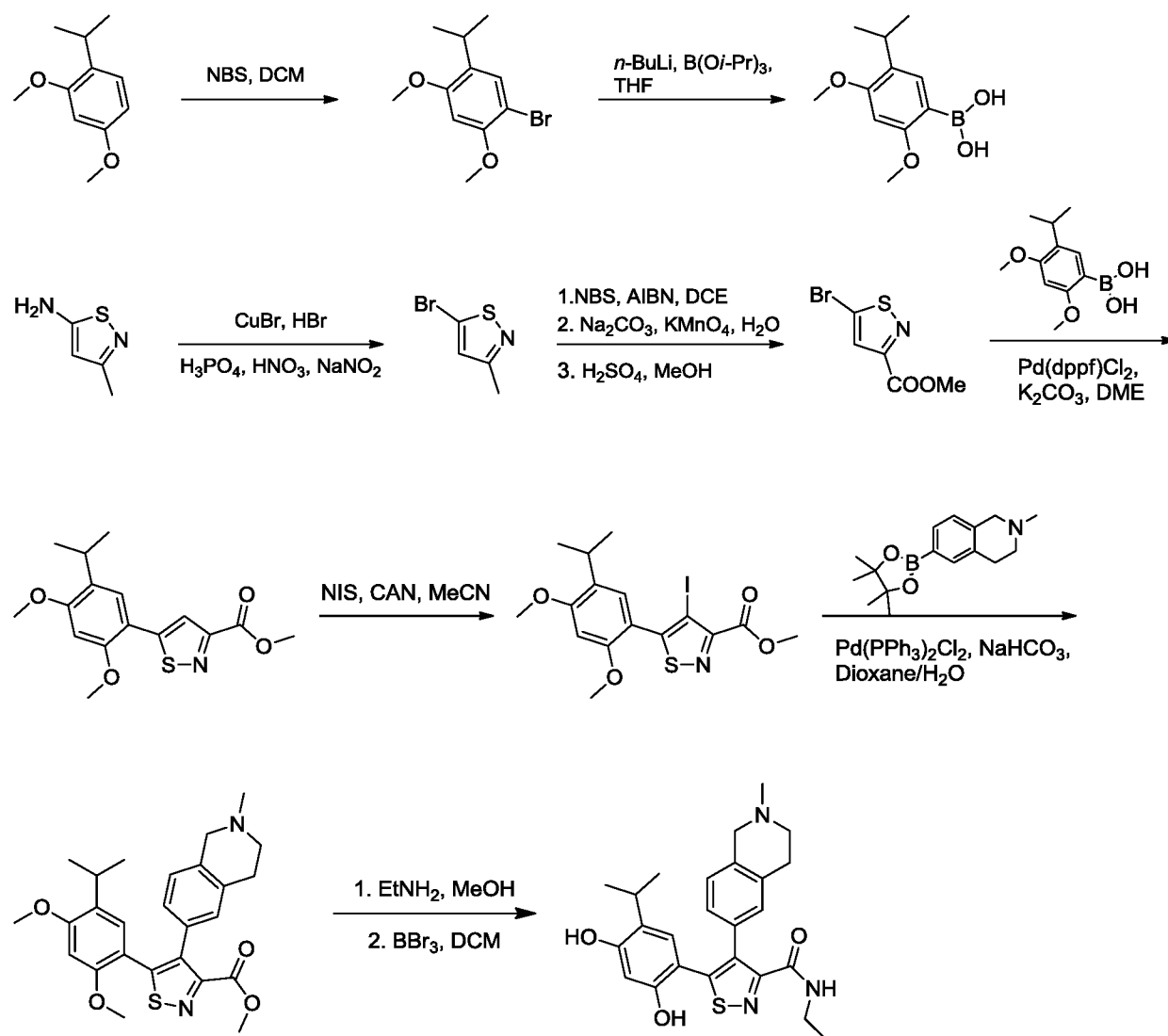
化, 得到 3-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异噻唑-5-甲酰胺 (3.5 毫克, 8.0 微摩尔, 49.5% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.87 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.00-6.98 (m, 1 H), 6.95-6.90 (m, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 3.26-3.19 (m, 2 H), 3.06-2.98 (m, 1 H), 2.69-2.66 (m, 2 H), 2.55-2.50 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 6 H). MS (ESI) m/z : 436(M+1).

实施例 13

5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异噻唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在 0℃ 下, 向 1-异丙基-2,4-二甲氧基-苯 (2.0 克, 11.1 毫摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (40 毫升) 溶液中加入 NBS (2.21 克, 12.42 毫摩尔, 1.12 当量)。将混合物在 0℃ 搅拌 3 小时, 然后在 25℃ 下搅拌 1 小时。将混合物浓缩并将残余物通过柱层析纯化 (PE / EA = 10/1), 得到 1-溴-5-异丙基 - 2,4-二甲氧基 - 苯 (2.77 克, 10.69 毫摩尔, 96.30 % 产率), 为黄色固体。

步骤 B: 在 -78℃ 下, 向 1-溴-5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯 (2.77 克, 10.69 毫摩尔, 1.0 当量) 的无水 THF (100 mL) 溶液中加入 *n*-BuLi (2.5M, 6.00 毫升, 1.40 当量)。将混合物在 -78℃ 搅拌 1 小时。然后缓慢加入溶有硼酸三异丙酯 (6.03 克, 32.07 毫摩尔, 3.0 当量) 的无水 THF (10 mL) 溶液, 温度保持在 -78℃。加入后, 将反应物在 25℃ 下搅拌 4 小时。将混合物倒入冰水中, 用 1N 盐酸调节 pH 至 3~4。将所得混合物用 EA 萃取三次, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物由 PE 中重结晶, 得到目标产物 (5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) - 硼酸 (1.60 克, 7.14 毫摩尔, 66.8% 产率), 为白色固体。MS (ESI) *m/z*: 225.2 (M + H)。

步骤 C: 将 3-甲基异噻唑-5-胺盐酸盐 (8.00 克, 53.11 毫摩尔, 1.00 当量) 加入 EA 中 (100 毫升), 用 10% 的碳酸钠水溶液洗涤。将有机相干燥并浓缩, 得到游离碱, 将其溶解于磷酸 (20 毫升) 中, 并冷却至 0℃。混合液逐滴加入硝酸 (10 毫升), 接着滴加亚硝酸钠的饱和水溶液 (4.17 克, 60.4 毫摩尔, 1.14 当量), 期间温度保持在 0~5℃。将反应混合物在 10℃ 下搅拌 30 分钟, 然后滴加到溶有溴化亚铜 (9.50 克, 66.2 毫摩尔, 1.25 当量) 的 48% HBr 水溶液 (100 毫升), 并将所得的混合物在室温下搅拌 2 小时。用 4N 的 NaOH 水溶液和水 (200 毫升) 调整反应液 pH 至 6~7。水相用 MTBE 萃取, 将有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到 5-溴-3-甲基异噻唑 (8.0 克, 粗品), 直接用于下一步。

步骤 D: 将 5-溴-3-甲基异噻唑 (8.0 克, 44.9 毫摩尔, 1.0 当量), NBS (16.0 克, 89.9 毫摩尔, 2.0 当量) 和 AIBN (1.40 克, 8.53 毫摩尔, 0.19 当量) 的 DCE (150 毫升) 混合物加热至 90℃, 并置于 150W 卤灯照射下, 搅拌 48 小时。该混合物用饱和 NaHSO₃ 水溶液洗涤, 并用 DCM 萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过柱层析 (PE / DCM = 100/0~1/2) 纯化, 得到目标产物 5-溴-3- (溴甲基) 异噻唑 (4.60 克, 17.9 毫摩尔, 39.8% 产率)。

步骤 E: 将 5-溴-3- (溴甲基) 异噻唑 (4.10 克, 15.96 毫摩尔, 1.0 当量) 和碳酸钠 (1.92 克, 18.11 毫摩尔, 1.14 当量) 的水 (90 毫升) 混合物加热至回流, 然后分多个小批次加入高锰酸钾 (3.28 g, 20.76 毫摩尔, 1.3 当量)。将反应混合物在回流下搅拌 1 小时, 冷却后过滤。将滤液用 1N HCl 酸化, 用 EA 萃取三次。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到 5-溴异噻唑-3-羧酸 (1.26 克, 6.06 毫摩尔, 38.0% 产率), 为白色固体。

步骤 F: 向 5-溴异噻唑-3-羧酸 (1.26 克, 6.06 毫摩尔, 1.0 当量) 的 MeOH (50 毫升) 溶液中加入硫酸 (0.5 mL)。将反应混合物在 65℃ 下回流 16 小时。将混合物冷却至室温, 并用饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭, 然后将水层用 EA 萃取。有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到 5-溴异噻唑-3-羧酸甲酯 (1.30 克,

5.85 毫摩尔, 96.6%产率), 为黄色油状物。

步骤 G: 将 5-溴异噻唑-3-羧酸甲酯 (1.00 克, 4.50 毫摩尔), (5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) - 硼酸 (1.20 克, 5.36 毫摩尔, 1.19 当量), Pd(dppf)Cl₂ (340.00 毫克, 464.67 微摩尔, 0.10 当量) 和 K₂CO₃ (1.29 克, 9.33 毫摩尔, 2.07 当量) 加入 DME (30 mL) 和水 (0.12 毫升) 的混合溶液中。反应液在 100℃ 氮气气氛中搅拌 16 小时。将混合物通过硅藻土过滤并将滤液浓缩。残余物通过柱层析 (PE / EA = 6/1 ~ 3/1) 纯化, 得到目标产物 5- (5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) 异噻唑-3-羧酸甲酯 (1.10 克, 3.42 毫摩尔, 76.1%产率), 为白色固体。MS (ESI) m/z: 322.1 (M + H)

步骤 H: 将 5- (5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) - 异噻唑-3-羧酸甲酯 (300 毫克, 933 微摩尔, 1.0 当量), NIS (24 毫克, 1.07 毫摩尔, 1.14 当量) 和 CAN (55 毫克, 100.3 微摩尔, 0.11 当量) 加入 MeCN (20 mL) 中。混合物在 82℃ 下搅拌 16 小时。将混合物浓缩。将残余物溶解在 DCM 中, 用水和盐水洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过制备型 TLC 纯化 (PE/EA = 3/1), 得到 4-碘-5- (5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) 异噻唑-3-羧酸甲酯 (300 毫克, 670.7 微摩尔, 71.9%产率), 为黄色油状物。MS (ESI) m/z: 448.0 (M + H)。

步骤 I: 在氮气保护下, 将 4-碘-5- (5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基) 异噻唑-3-羧酸甲酯 (120 毫克, 268.3 微摩尔, 1.00 当量), 2-甲基-6- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) -1,2,3,4-四氢异喹啉 (100 毫克, 366.1 微摩尔, 1.36 当量), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (30 毫克, 57 微摩尔, 0.21 当量) 和 NaHCO₃ (50 毫克, 595.2 微摩尔, 2.22 当量) 加入二氧六环 (10 mL) 和 H₂O (1 mL) 的混合溶液中。混合物在 80℃ 下搅拌 16 小时。冷却后, 将混合物通过硅藻土垫过滤并将滤液浓缩。残余物通过制备型 TLC (DCM / 甲醇 = 20/1) 纯化, 得到目标产物 5- (5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) -4- (2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异噻唑-3-羧酸甲酯 (80 毫克, 171.5 微摩尔, 63.9%产率), 为黄色固体。MS (ESI) m/z: 467.2 (M + H)

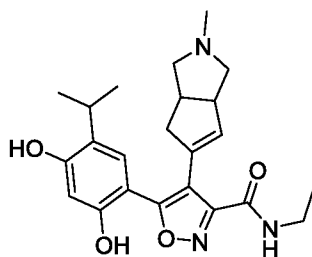
步骤 J: 将 5- (5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) -4- (2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异噻唑-3-羧酸甲酯 (80 毫克, 171.5 微摩尔, 1.0 当量) 和乙胺 (1 毫升, 15.3 毫摩尔, 89 当量) 加入 MeOH (10 mL) 中。混合物在 65℃ 下搅拌 16 小时。将混合物真空浓缩, 得到目标产物 *N*-乙基-5- (5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) -4- (2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异噻唑-3-甲酰胺 (82 毫克, 171 微摩尔, 99.7%产率), 为黄色固体。MS (ESI) m/z: 480.2 (M + H)

步骤 K: 在 -78℃ 下, 向 *N*-乙基-5- (5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) -4- (2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异噻唑-3-甲酰胺 (80 毫克, 166.8 微摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (1 mL) 溶液中加入 BBr₃ (1 毫升, 10.4 毫摩尔, 62 当量)。将混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时。向该混合物中加入 0.1 毫升水和 1 克的 NaHCO₃ 固体, 混合物在 25℃ 下搅拌 10 分钟。将混合物过滤并将残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到目标产物 5- (2,4-二羟基-5-异丙基 - 苯基) -*N*-乙基-4- (2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异噻唑-3-甲酰胺 (16 毫克, 35.4 微摩尔, 21.2%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (brs, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),

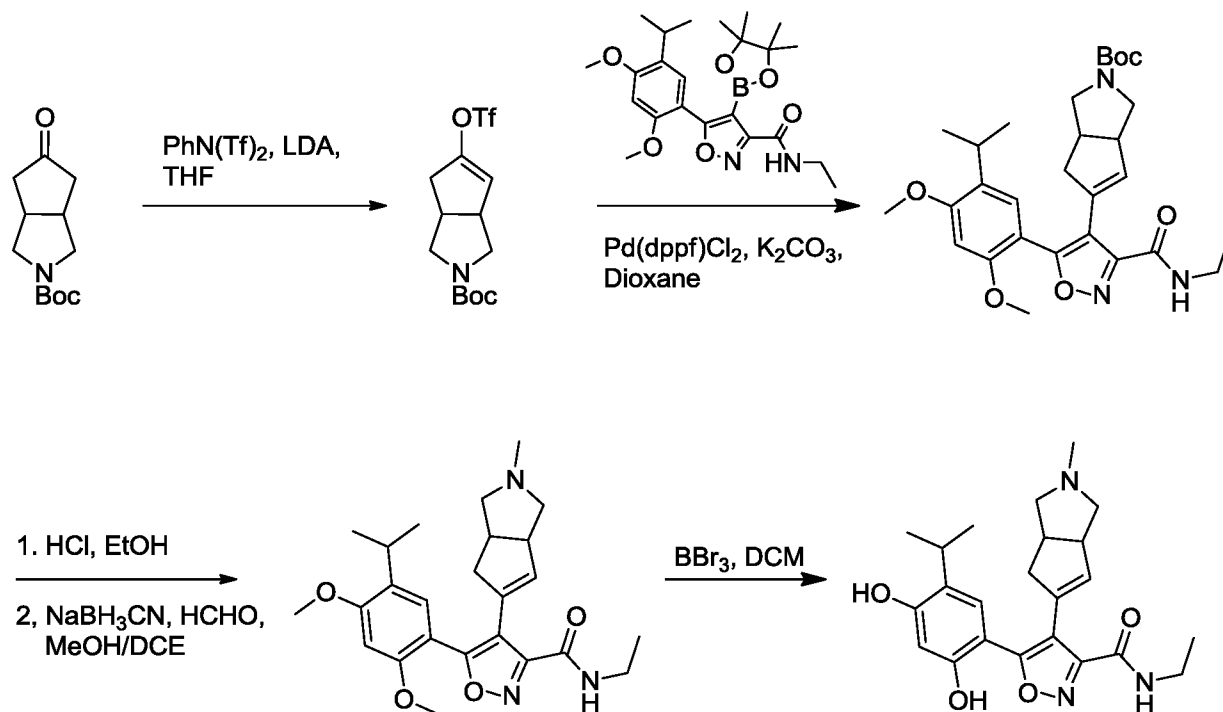
6.94-6.91 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.06 (brs, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.13-3.07 (m, 3H), 2.82-2.78 (m, 4H), 2.59 (brs, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 452.2 ($M + H$).

实施例 14

5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊[*c*]吡咯-5-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在-78℃下, 向 5-氧代-1,3,3a,4,6,6a-六氢环戊并[*c*]吡咯-2-羧酸叔丁酯 (226 毫克, 1.0 毫摩尔, 1.0 当量) 的无水 THF (20 mL) 溶液中加入 LDA (2M, 1.0 毫升, 2.0 当量)。将所得混合物在-78℃下搅拌 1 小时, 继续加入 *N,N*-双(三氟甲磺酰基)苯胺 (467 毫克, 1.2 毫摩尔, 1.2 当量) 的无水 THF (20 毫升) 溶液。然后将混合物升温至室温并搅拌 16 小时。将混合物浓缩至干, 残余物溶于 DCM 中, 依次用饱和的 NaHCO_3 水溶液洗涤, 经无水 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到 5-(三氟甲基磺酰氧基)-3,3a,6,6-四氢-1*H*-环戊二烯并[*c*]吡咯-2-羧酸叔丁酯 (360 毫克, 粗品), 为褐色油状物, 直接用于下一步。

步骤 B: 在氮气保护下, 将 5-(三氟甲基磺酰氧基)-3,3a,6,6-四氢-1*H*-环戊二烯并[*c*]吡咯-2-羧酸叔丁酯 (350 毫克, 979.43 微摩尔, 1.0 当量), *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)异恶唑-3-甲酰胺 (440 毫克, 990.3 微摩尔, 1.01 当量), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (140

毫克, 191.3 微摩尔, 0.2 当量) 和 K_2CO_3 (280 毫克, 2.03 毫摩尔, 2.07 当量) 加入二氧六环 (20 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液。混合物在 80°C 下搅拌 16 小时。冷却后, 将混合物通过硅藻土过滤并将滤液浓缩。残余物通过柱层析 (PE / EA = 5/1 ~ 1/1) 纯化, 得到目标产物 5-[3-(乙基氨基甲酰基)-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-异恶唑-4-基]-3,3a,6,6a-四氢-1*H*-环戊二烯并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯 (290 毫克, 551.7 微摩尔, 56.3% 产率), 为灰白色固体。MS (ESI) m/z : 426.2 (M-99)。

步骤 C: 向 5-[3-(乙基氨基甲酰基)-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-异恶唑-4-基]-3,3a,6,6a-四氢-1*H*-环戊二烯并[c]吡咯-2-羧酸叔丁酯 (290 毫克, 551.7 微摩尔, 1.0 当量) 的 EA (10 mL) 溶液中加入盐酸乙酸乙酯 (4 N, 1 mL)。将混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。浓缩混合物, 得到目标产物 4-(1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊[c]吡咯-5-基)-*N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-异恶唑-3-甲酰胺 (234 毫克, 549.9 微摩尔, 99.7% 产率), 为黄色固体。MS (ESI) m/z : 426.2 (M + H)。

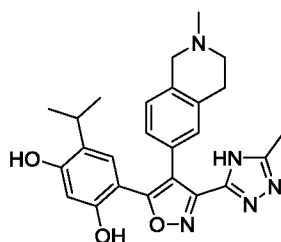
步骤 D: 向 4-(1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊[c]吡咯-5-基)-*N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-异恶唑-3-甲酰胺 (234 毫克, 549.9 微摩尔, 1.00 当量) 的 DCE (12 毫升) 和 MeOH (4 毫升) 混合溶液中加入甲醛 (500 微升, 18.2 毫摩尔, 33.0 当量), 将混合物在 25°C 搅拌 16 小时, 然后加入 $NaBH(OAc)_3$ (500 毫克, 2.36 毫摩尔, 4.3 当量), 并在 25°C 下将混合物继续搅拌 2 小时。反应用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液淬灭, 并用 DCM 萃取三次。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物通过制备型 TLC (DCM / 甲醇 = 10/1) 纯化, 得到目标产物 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊[c]吡咯-5-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (160 毫克, 364.0 微摩尔, 66.2% 产率)。MS (ESI) m/z : 440.2 (M + H)。

步骤 E: 在 -78°C 下, 向 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊[c]吡咯-5-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (160 毫克, 364.0 微摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (1 mL) 溶液中加入 BBr_3 (1 毫升, 10.4 毫摩尔, 28.5 当量)。将混合物在 25°C 下搅拌 2 小时, 向该混合物中加入 0.1 毫升水和 1 克 $NaHCO_3$, 将得到的混合物在 25°C 下搅拌 10 分钟。混合物过滤并将残余液体通过制备型 HPLC (甲酸体系) 纯化, 得到目标产物 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,3a,4,6a-六氢环戊[c]吡咯-5-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (75.5 毫克, 165.0 微摩尔, 45.3% 产率)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.82 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.28-3.23 (m, 4H), 3.11-3.09 (m, 1H), 2.75 (br, 1H), 2.63-2.59 (m, 3H), 2.31-2.26 (m, 5H), 2.15-2.13 (m, 1H), 1.11 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 9H)。MS (ESI) m/z : 412.2 (M + H)。

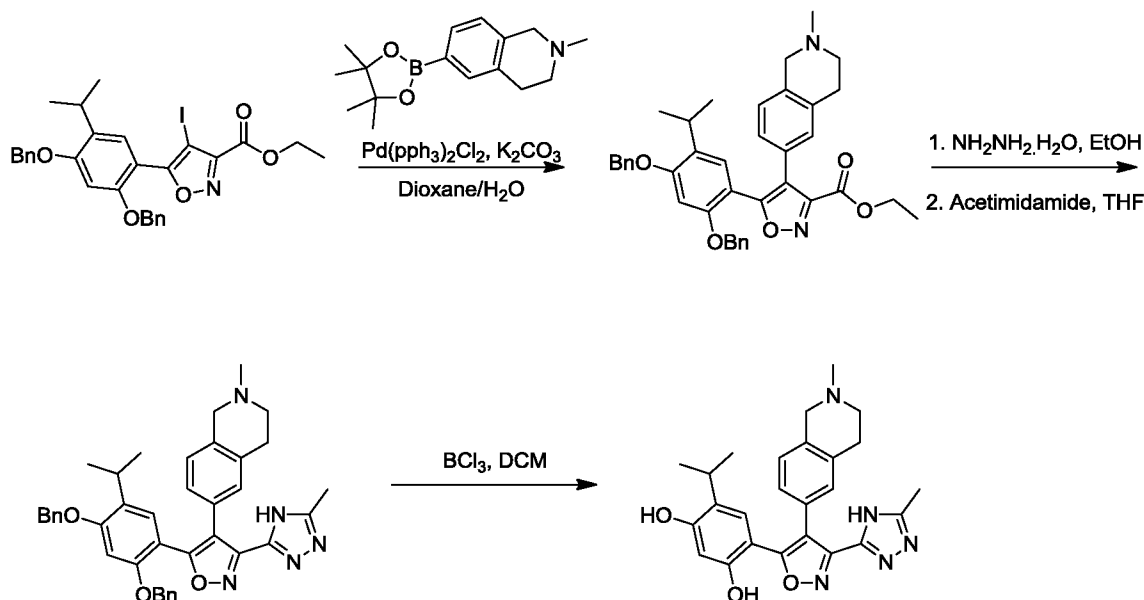
实施例 15

4-异丙基-6-[4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-3-(5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基) 异恶唑-5-基]苯-1,3-

二醇



反应流程:



步骤 A: 在氮气保护下, 将 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (3.66 克, 8.7 毫摩尔, 1.3 当量), 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-碘-异恶唑-3-羧酸乙酯 (4.00 克, 6.7 毫摩尔, 1.0 当量), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (470 毫克, 670.0 微摩尔, 0.1 当量) 和 K_2CO_3 (1.85 克, 13.4 毫摩尔, 2.0 当量) 加入二氧六环 (30 毫升) 和水 (6 毫升) 的混合溶液中。混合物在 N_2 保护下加热至 80°C 搅拌 18 小时。冷却后, 将反应混合物倒入水 (15 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL x 2) 萃取。将有机相用饱和盐水 (15 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到残余物。残余物经硅胶色谱 (石油醚/乙酸乙酯= 50/1~5/1) 纯化, 得到 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-羧酸乙酯 (2.90 克, 3.5 毫摩尔, 52.6% 产率, 75% 纯度), 为黄色油状物。

步骤 B: 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-羧酸乙酯 (2.90 克, 4.1 毫摩尔, 1.0 当量) 的 EtOH (30 毫升) 溶液中加入水合肼 (1.20 克, 24.1 毫摩尔, 5 当量)。将溶液加热至 90°C 并搅拌 18 小时。将溶液真空浓缩, 然后加入水 (20 mL), 将混合物用 EA (15 mL x 3) 萃取。将有机层合并, 并用盐水 (10 mL x 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 将其通过硅胶色谱 (DCM/甲醇= 60/1, 10/1) 纯化, 得到 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-碳酰肼 (1.50 克, 2.5 毫摩尔, 51.7% 产率), 为黄色固体。

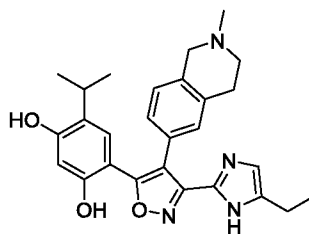
步骤 C: 向加有 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-

碳酰肼（1.50 克溶液，2.49 毫摩尔，1.00 当量）和乙脒盐酸盐（352.93 毫克，3.73 毫摩尔，1.50 当量）的 THF（4.00 毫升）溶液中加入 NaOH（149.32 毫克，3.73 毫摩尔，1.50 当量）。将溶液加热至 80℃ 并搅拌 18 小时。将溶液冷却，浓缩，加入乙二醇（4.00 毫升）。得到的混合物加热至 120℃ 并搅拌 2 小时。混合物冷却后加入水（10 毫升），该溶液用 EA（10 mL x 3）萃取。将有机层合并，用盐水（10 mL x 2）洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到残余物。残余物通过硅胶色谱（DCM / 甲醇 = 60/1，10/1）纯化，得到 5-（2,4-二苄氧基-5-异丙基 - 苯基）-4-（2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基）-3-（5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）异恶唑（1.10 克，1.76 毫摩尔，70.6% 产率），为黄色固体。

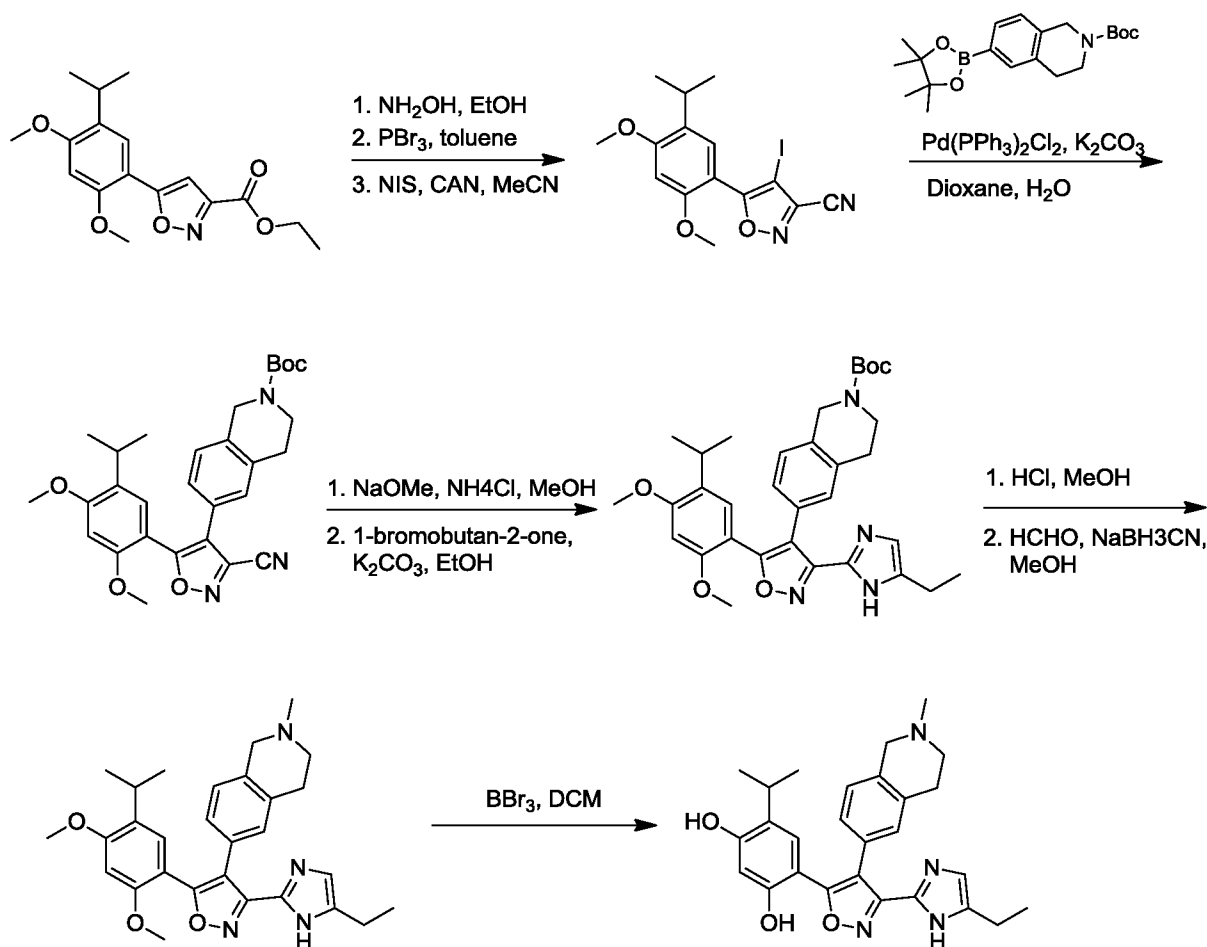
步骤 D：在 0℃ 下，向 5-（2,4-二苄氧基-5-异丙基 - 苯基）-4-（2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基）-3-（5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）异恶唑（120 毫克，191.77 微摩尔，1.0 当量）的 DCM（2.0 毫升）溶液中滴入 BCl₃ 的 DCM 溶液（1M，1.92 毫升，10.0 当量），用时 5 分钟。将悬浮液在 0℃ 下搅拌 30 分钟，然后升温至 25℃ 并搅拌 2 小时。将混合物冷却至 -78℃，并缓慢加入 MeOH（2 毫升）淬灭，用饱和 NaHCO₃ 水溶液碱化至 pH = 8，然后用 DCM（10 mL x 3）萃取。合并有机相并用盐水（10 mL x 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩，得到残余物。残余物用制备型 TLC（DCM / 甲醇 = 5/1）纯化，得到 4-异丙基-6-[4-（2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基）-3-（5-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基）异恶唑-5-基]苯-1,3-二醇（30 毫克，67.3 微摩尔，35.1% 产率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.17 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.77 (brs, 4H), 2.38 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 7H).

实施例 16

4-(3-(5-乙基-1*H*-咪唑-2-基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-基)-6-异丙基苯-1,3-二醇



反应流程：



步骤A：在 0°C 下，向溶有 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.16 g, 16.74 mmol, 100Eq) 的 MeOH (6 mL) 溶液中滴加 KOH (1.41 g, 25.1mmol, 150 Eq) 的 MeOH (3 mL) 溶液。混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟后过滤掉固体，剩余的甲醇溶液中加入 5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基)异恶唑-3-甲酸乙酯 (100.00 mg, 333.38 μmol , 1.0 Eq)，并在 5°C 下搅拌 30 分钟。混合物用 1.2 M 的稀盐酸调节 pH 至 4，减压浓缩，加入水，用 EA (10 mL x 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL x 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基)异恶唑-3-甲酰胺 (97mg, 330 μmol , 98% 收率)，为白色固体，直接用于下一步。

步骤B：在 29°C 氮气保护下，向 *N*-羟基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基)异恶唑-3-甲酰胺 (3.40 g, 11.1 mmol, 1.0eq) 的甲苯 (80 mL) 溶液中一次性加入 PBr_3 (6.01 g, 22.2 mmol, 2.0eq)。混合物在 29°C 下搅拌 10 分钟后升温至 110°C 并搅拌 8 小时。混合物冷至 29°C 后倒入饱和 NaHCO_3 水溶液 (60 mL) 并搅拌 5 分钟。水相用 EA (100 mL x 3) 萃取，合并有机相并用盐水 (30 mL x 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩。得到的粗品通过柱层析 (PE/EA = 10/1~5/1) 纯化，得到 5-(异丙基-2,4-二甲氧基苯基)异恶唑-3-腈 (1.0 g, 3.67 mmol, 33.1% 收率)，为白色固体。

步骤C：在 28°C 氮气保护下，向 5-(异丙基-2,4-二甲氧基苯基)异恶唑-3-甲腈 (1.80 g, 6.6 mmol, 1.0eq) 的 MeCN (32 mL) 溶液中加入 NIS (1.93 g, 8.59 mmol, 1.3eq) 和 CAN (362mg, 661 μmol , 0.1eq)。混合物在 28°C 下搅拌 10 分钟，然后升温至 80°C 并搅拌 4 小时。混合物冷却至 28°C 后减压浓缩。剩余物倒入饱

和 NaHCO_3 水溶液(50 mL)中并搅拌 5 分钟。水相用乙酸乙酯(5 mL x 3)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(10 mL x 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。得到的粗品通过柱层析(PE/EA = 20/1~10/1) 纯化, 得到 4-碘-5-(异丙基-2,4-二甲氧基苯基)异恶唑-3-腈(1.30 g, 3.26 mmol, 49.4% yield), 为浅黄色固体。

步骤 D: 氮气保护下, 向 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羧酸叔丁酯(2.30 克, 6.40 毫摩尔, 1.0 当量) 的二氧六环(30 毫升) 溶液中加入 4-碘-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) - 异恶唑-3-腈(2.04 克, 5.12 毫摩尔, 0.80 当量), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (314.45 毫克, 448.00 微摩尔, 0.07 当量) 和 K_2CO_3 (1.77 克, 12.80 毫摩尔, 2.0 当量)。将混合物在 80℃ 搅拌 16 小时。将混合物倒入水(100 毫升) 中, 用 EA (100 mL x 2) 萃取。合并的有机层浓缩, 残余物用硅胶色谱(PE/EA = 5/1, 2/1) 纯化, 得到 6-[3-氰基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) - 异恶唑-4-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羧酸叔丁酯(2.00 克, 3.97 毫摩尔, 62.1% 产率), 为黑褐色固体。

步骤 E: 在 25℃ 下, 向 6-[3-氰基-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) - 异恶唑-4-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羧酸叔丁酯(2.00 克, 3.97 毫摩尔, 1.0 当量) 的 MeOH (15 毫升) 溶液中加入甲醇钠(2.14 克, 39.7 毫摩尔, 10 当量)。混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时, 然后加入氯化铵(2.12 克, 39.71 毫摩尔, 10 当量)。反应混合物在 25℃ 下继续搅拌 14 小时。将混合物倾入水(80 毫升) 中, 用 EA (60 毫升 x 2) 萃取, 合并有机层并浓缩。粗产物通过柱层析(PE/EA = 30/1) 纯化, 得到 6-[3-甲脒基 - 5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) - 异恶唑-4-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羧酸叔丁酯(1.50 克, 2.88 毫摩尔, 72.6% 产率), 为白色固体。

步骤 F: 向 6-[3-甲脒基 - 5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基 - 苯基) - 异恶唑-4-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羧酸叔丁酯(1.00 克, 1.92 毫摩尔, 1.0 当量) 的 EtOH (15 毫升) 溶液中加入 K_2CO_3 (265 毫克, 1.92 毫摩尔, 1.0 当量) 和 1-溴-2-丁酮(290 毫克, 1.92 毫摩尔, 1.0 当量)。混合物在 80℃ 下搅拌 10 小时后倾入水(80 毫升) 中, 用 EA (60 mL x 2) 萃取, 合并有机层并浓缩。残余物用硅胶色谱(PE/EA = 5/1, 2/1) 纯化, 得到 6-[3-(5-乙基-1*H*-咪唑-2-基)-5-(5-异丙基 - 2,4-二甲氧基 - 苯基) 异恶唑-4-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羧酸叔丁酯(850 毫克, 1.48 毫摩尔, 77.3% 产率), 为白色固体。

步骤 G: 将 6-[3-(5-乙基-1*H*-咪唑-2-基)-5-(5-异丙基 - 2,4-二甲氧基 - 苯基) 异恶唑-4-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-羧酸叔丁酯(600 毫克, 1.05 毫摩尔, 1.00 当量) 的 HCl/MeOH (4M, 15.00 毫升) 混合物在 25℃ 下搅拌 30 分钟。在 40℃ 浓缩该混合物, 得到产物 3-(5-乙基-1*H*-咪唑-2-基)-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑(50 毫克, 982.2 微摩尔, 93.6% 产率), 为黄色固体。

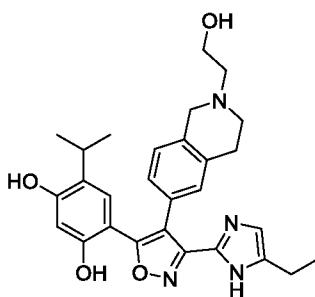
步骤 H: 向 3-(5-乙基-1*H*-咪唑-2-基)-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑(500 毫克, 1.06 毫摩尔, 1.0 当量) 的 MeOH (8 毫升) 溶液中加入多聚甲醛(476 毫克, 5.29

毫摩尔, 5.0 当量) 和 AcOH (63.7 毫克, 1.06 毫摩尔, 1.0 当量)。将混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时, 然后加入 NaBH₃CN (133 毫克, 2.12 毫摩尔, 2.0 当量)。将反应在 25℃ 下继续搅拌 14 小时, 混合物倾入水 (80 毫升) 中, 用 EA (80 毫升 x 2) 萃取, 合并有机层并浓缩, 得到产物 3-(5-乙基-1*H*-咪唑-2-基)-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑 (450 毫克, 924.8 微摩尔, 87.2% 产率), 为黄色固体。

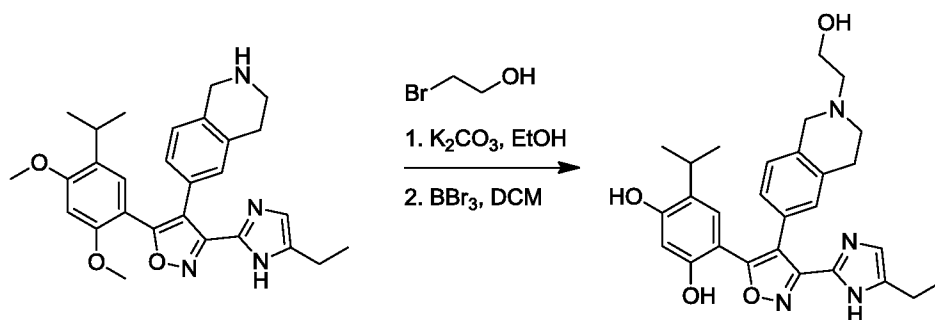
步骤 I: 在 -78℃ 下, 向 3-(5-乙基-1*H*-咪唑-2-基)-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑 (600 毫克, 1.23 毫摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (12 毫升) 中加入 BBr₃ (1.54 克, 6.15 毫摩尔, 5.0 当量)。将混合物在 25℃ 下搅拌 16 小时, 缓慢加入 MeOH (20 mL) 淬灭。浓缩混合物, 残余物通过制备型 HPLC (甲酸体系) 纯化, 得到产物 4-[3-(5-乙基-1*H*-咪唑-2-基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-5-基]-6-异丙基-苯-1,3-二醇 (262 毫克, 571.4 微摩尔, 46.5% 产率)。¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.55 (m, 1H), 9.65 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.07-6.81 (brs, 5H), 6.41 (d, 1H), 3.52-3.50 (m, 4H), 3.11-2.97 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.15 (t, *J* = 3.6 Hz, 3H), 0.96-0.94 (m, 6H)。

实施例 17

4-(3-(5-乙基-1*H*-咪唑-2-基)-4-(2-(2-羟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-5-基)-6-异丙基-苯-1,3-二醇



反应流程:



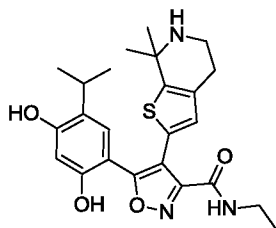
步骤 A: 向 3-(5-乙基-1*H*-咪唑-2-基)-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑 (130 毫克, 275.1 微摩尔, 1.0 当量) 的 EtOH (6 毫升) 溶液中加入 2-溴乙醇 (137.5 毫克, 1.1 毫摩尔, 4.0 当量) 和 K₂CO₃ (114 毫克, 825.3 微摩尔, 3.0 当量)。将混合物在 50℃ 搅拌 16 小时后

倾入水(30 毫升)中,用 EA(30 毫升×2)萃取。合并有机层并浓缩,粗产物用制备型 TLC(DCM / MeOH=10:1)纯化,得到 2-[6-[3-(5-乙基-1*H*-咪唑-2-基)-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-异恶唑-4-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙醇(80 毫克,154.9 微摩尔,56.3%产率),为黄色固体。

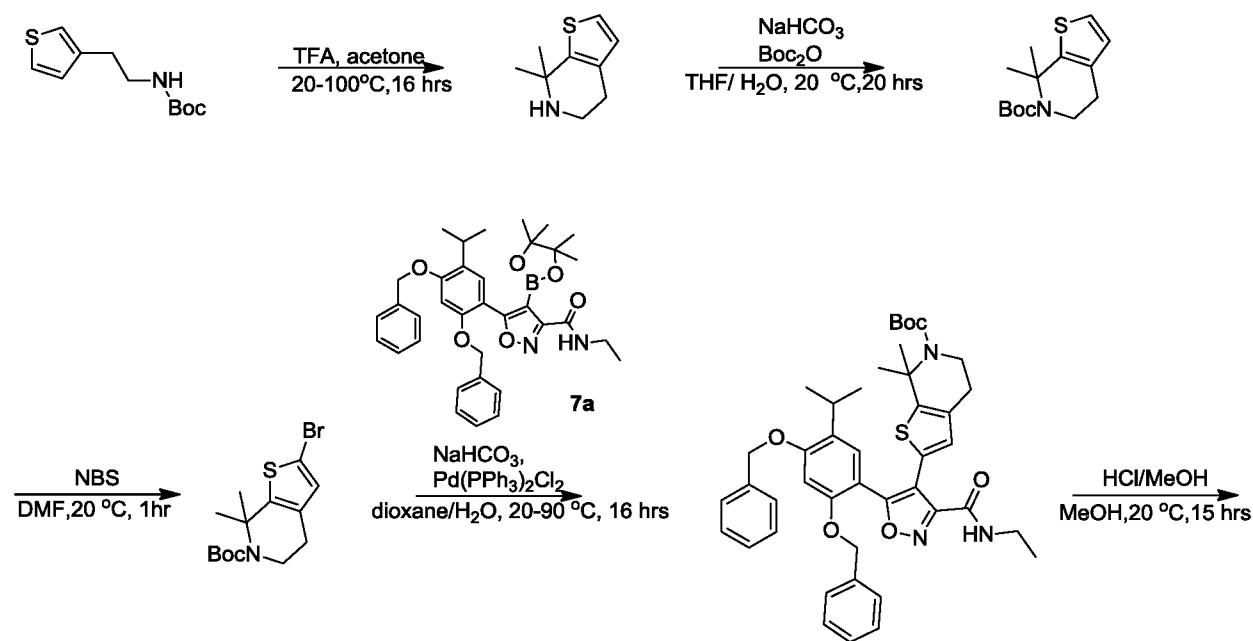
步骤 B: 在 0℃下,向 2-[6-[3-(5-乙基-1*H*-咪唑-2-基)-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-异恶唑-4-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙醇(80 毫克,154.9 微摩尔,1.0 当量)的 DCM(8 毫升)溶液中加入 BBr₃(387.9 毫克,1.55 毫摩尔,10.0 当量)。将混合物在 25℃下搅拌 16 小时,加入 MeOH(15 mL)中淬灭后,将混合物浓缩。粗产物通过制备型 HPLC(Phenomenex Synergi C18 250*21.2mm*4um, 0.05% HCl-ACN)纯化,得到 4-(3-(5-乙基-1*H*-咪唑-2-基)-4-(2-(2-羟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-基)-6-异丙基苯-1,3-二醇(24.5 毫克,50.2 微摩尔,32.4%产率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (brs, 1H), 10.05-9.99 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.18-7.03 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.55-4.34 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 2H), 3.27-3.01 (m, 7H), 2.88-2.82 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)。

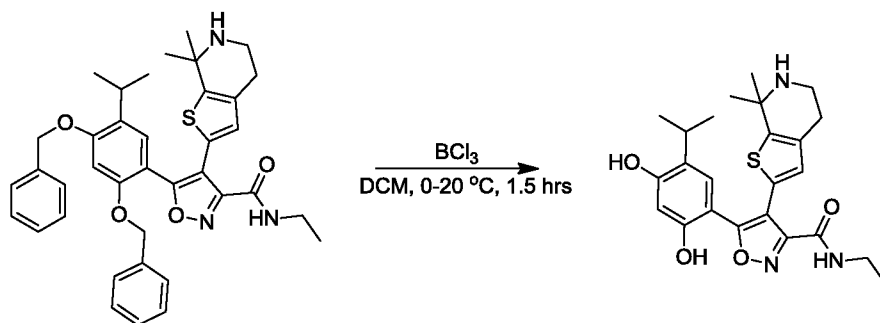
实施例 18

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(7,7-二甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-*c*]吡啶-2-基)-*N*-乙基异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:





步骤 A: 在氮气保护 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 下, 向溶有叔丁基[2-(噻吩-3-基)乙基]氨基甲酸酯 (2.40 克, 10.56 毫摩尔, 1.0 当量) 的丙酮 (9.48 克, 163.22 毫摩尔, 15.46 当量) 溶液中逐滴加入三氟乙酸 (18.36 克, 161.01 毫摩尔, 15.25 当量)。加完后将反应混合物在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌 16 小时。反应液冷却到 $20\text{ }^\circ\text{C}$, 然后在 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 温度下浓缩得到 7,7-二甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶 (10.05 g, 粗品)。得到的粗品用 2M NaOH 溶液调节 $\text{pH}=10$, 调碱后的溶液用于下一步反应。

步骤 B: 在氮气保护 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 下, 向溶有 7,7-二甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶 (10.05 g, 粗品) 的四氢呋喃 (10 毫升) 溶液中逐滴加入 Boc_2O (2.31 克, 10.57 毫摩尔, 1 当量)。加完后将反应混合物在 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌 20 小时。反应液倒入到 20 毫升水中并搅拌 5 分钟, 水相每次用 10 毫升乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相每次用 10 毫升食盐水洗 3 次, 然后用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到粗品。粗品残余物用硅胶色谱法 (100~200 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 400/1 ~ 90/1) 纯化得到黄色油状的叔丁基 7,7-二甲基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-6(7H)-氨基甲酸酯 (733 毫克, 2.74 毫摩尔, 25.93% 收率)。

步骤 C: 在氮气保护 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 下, 向溶有叔丁基 7,7-二甲基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-6(7H)-氨基甲酸酯 (733 毫克, 2.74 毫摩尔, 1 当量) 的 N,N -二甲基甲酰胺 (7 毫升) 溶液中分批加入 NBS (487.67 毫克, 2.74 毫摩尔, 1 当量)。反应液在 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应一个小时。反应液倒入到 20 毫升水中并搅拌 5 分钟, 水相每次用 10 毫升乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相每次用 10 毫升食盐水洗 3 次, 然后用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤浓缩得到黄色油状的叔丁基 2-溴-7,7-二甲基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-6(7H)-氨基甲酸酯 (840 毫克, 2.43 毫摩尔, 88.53% 收率)。

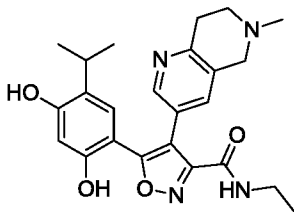
步骤 D: 在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 氮气保护下, 向叔丁基 2-溴-7,7-二甲基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-6(7H)-氨基甲酸酯 (1.02 克, 2.95 毫摩尔, 1 当量) 和 5-(2,4-二甲氧基-5-异丙基-苯基)- N -乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (1.76 克, 2.95 毫摩尔, 1 当量) 的二氧六环 (20 毫升) 和水 (4 毫升) 溶液中加入碳酸氢钠 (743.49 毫克, 8.85 毫摩尔, 3 当量) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (414.12 毫克, 590.00 微摩尔, 0.20 当量)。反应液在 $90\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 16 小时。反应液冷却到室温然后浓缩得到粗品, 粗品残余物用硅胶色谱法 (100~200 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 ~ 3/1) 得到棕色固体叔丁基 2-[5-(2,4-二甲氧基-5-异丙基-苯基)-3-(乙基甲酰胺) 异恶唑-4-基]-7,7-二甲基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-6(7H)-氨基甲酸酯 (841.00 毫克, 719.95 微摩尔, 24.40% 收率, 63% 纯度)。

步骤D: 在 20 °C 环境下, 向叔丁基 2-[5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-3-(乙基甲酰胺) 异恶唑-4-基]-7,7-二甲基-4,5-二氢噻吩并[2,3-c]吡啶-6(7H)-氨基甲酸酯 (840 毫克, 719.09 微摩尔, 1 当量) 的甲醇 (8 毫升) 溶液中滴加 HCl/MeOH (4 摩尔/升, 8 毫升, 44.50 当量)。反应液在 20°C 下搅拌 15 小时。反应液浓缩得到粗品, 然后经过硅胶色谱法 (100~200 目硅胶, 二氯甲烷/甲醇= 1/0 ~ 10/1) 得到浅棕色的固体 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-(7,7-二甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺 (442.00 毫克, 695.18 微摩尔, 96.67% 收率)。

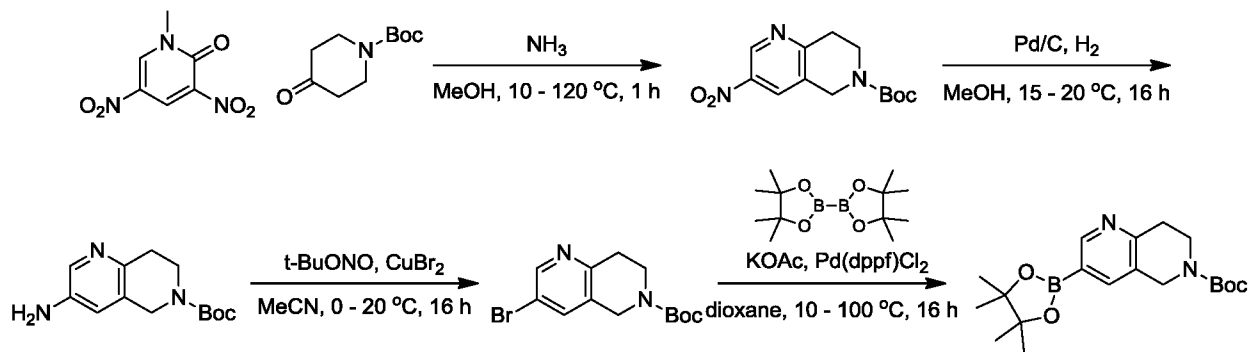
步骤E: 在氮气 0°C 的环境下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-(7,7-二甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺 (300 毫克, 471.84 微摩尔, 1 当量) 的无水二氯甲烷 (20 毫升) 溶液中缓慢滴加三氯化硼 (1 摩尔/升, 4.72 毫升, 10 当量)。反应液在 0°C 反应一个小时, 然后升温到 20°C 反应 0.5 小时。反应结束后, 将反应液冷却到 0°C 缓慢滴加甲醇 (30 毫升), 然后搅拌 0.5 小时。有机相浓缩得到粗品。粗品通过 pre-HPLC (Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 10u, 0.225%FA-ACN) 得到白色固体 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(7,7-二甲基-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-2-基)-N-乙基-异恶唑-3-甲酰胺 (150.00 毫克, 311.43 微摩尔, 66.00% 收率) ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.94 (t, *J*= 5.5 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 3.31-3.24 (m, 2 H), 3.09-3.03 (m, 3 H), 2.56-2.54 (m, 2 H), 1.38 (s, 6 H), 1.11 (t, *J*= 7.2 Hz, 3 H), 1.04 (d, *J*= 7 Hz, 6 H)。

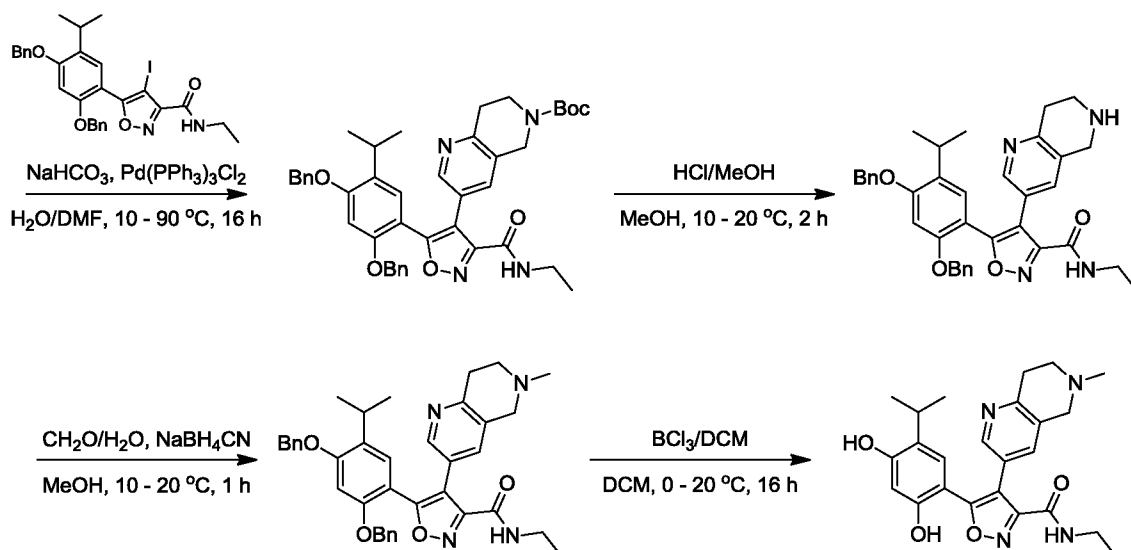
实施例 19

5-(2,4-羟基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-(6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-3-基) 异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:





步骤 A: 在室温下, 向 1-甲基-3,5-二硝基-吡啶-2-酮 (2 克, 10.04 毫摩尔, 1 当量) 和叔丁基 4-哌啶酮-1-羧酸酯的甲醇 (50 毫升) 溶液中加入氨气 (1.37 克, 80.32 毫摩尔, 8 当量), 反应液在密封罐中 120 °C 搅拌 1 小时。反应液冷却到室温, 浓缩得到粗品。粗品通过硅胶色谱柱纯化 (PE / EA= 10/1~3/1) 得到灰白色固体叔丁基 3-硝基-7,8-二氢-5H-1,6-二氮杂萘-6-羧酸酯 (1.9 克, 6.8 毫摩尔, 67.76% 收率)

步骤 B: 在氢气 (40Psi) 室温环境下, 向叔丁基 3-硝基-7,8-二氢-5H-1,6-二氮杂萘-6-羧酸酯 (3 克, 10.74 毫摩尔, 1 当量) 的甲醇 (100 毫升) 溶液中加入 Pd/C (1.00 克), 反应液在室温下搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液过滤浓缩得到白色固体叔丁基 3-氨基-7,8-二氢-5H-1,6-二氮杂萘-6-羧酸酯 (2.5 克, 10.03 毫摩尔, 93.37% 收率)

步骤 C: 在室温下, 向叔丁基 3-氨基-7,8-二氢-5H-1,6-二氮杂萘-6-羧酸酯 (300 毫克, 1.2 毫摩尔, 1 当量) 的乙腈 (6 毫升) 溶液中加入 CuBr₂ (402.03 毫克, 1.8 毫摩尔, 1.5 当量), 然后在 0 - 5 °C 下滴加亚硝酸叔丁酯 (148.49 毫克, 1.44 毫摩尔, 1.2 当量) 反应 1 个小时, 升温到室温搅拌 15 小时。反应液倒入水中 (20 毫升), 过滤, 每次用 20 毫升乙酸乙酯萃取 3 次。有机相每次用 30 毫升水洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。粗品通过硅胶色谱柱纯化 (PE / EA= 10/1~3/1) 得到无色透明的油状物叔丁基 3-溴-7,8-二氢-5H-1,6-二氮杂萘-6-羧酸酯 (180 毫克, 534.5 微摩尔, 44.54% 收率, 93% 纯度)

步骤 D: 在 25 °C 氮气保护下, 向叔丁基 3-溴-7,8-二氢-5H-1,6-二氮杂萘-6-羧酸酯 (160 毫克, 510.87 微摩尔, 1 当量) 的二氧六环 (3 毫升) 溶液中加入双联片呐醇硼酸酯 (194.60 毫克, 766.31 微摩尔, 1.50 当量) 和 KOAc (150.41 毫克, 1.53 毫摩尔, 3 当量), 随后加入催化剂 Pd (dppf) Cl₂·CH₂Cl₂ (74.76 毫克, 102.17 微摩尔, 0.20 当量)。混合物在 25 °C 下搅拌 10 分钟, 然后加热至 100 °C 并搅拌 16 小时。将混合物冷却至 25 °C, 并在减压下浓缩得粗品直接用于下一步。

步骤 E: 在 25℃ 氮气保护下, 向叔丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-7,8-二氢-5*H*-1,6-二氮杂萘-6-羧酸酯(181.20 毫克, 502.98 微摩尔, 2.00 当量)和 *N*-乙基-4-碘-5-(5-异丙基-2,4-二甲氧基苯基)异恶唑-3-甲酰胺(150.00 毫克, 251.49 微摩尔, 1.00 当量)的二氧六环(5 毫升)混合物溶液中加入 NaHCO₃ (63.38 毫克, 754.46 微摩尔, 3.00 当量), H₂O (1 毫升)和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35.30 毫克, 50.30 微摩尔, 0.2 当量)。将混合物在 25℃ 下搅拌 10 分钟, 然后加热至 90℃ 并搅拌 16 小时。混合物冷却至 25℃, 并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(200-300 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯, 二氯甲烷/甲醇=30/1, 15/1), 得到叔丁基 3-[5-(2,4-苄氧基-5-异丙基-苯基)-3-(乙基甲酰胺)异恶唑-4-基]-7,8-二氢-5*H*-1,6-二氮杂萘-6-羧酸酯(90.00 毫克, 粗品), 为黄色固体。

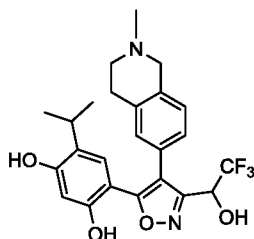
步骤 F: 在 20℃ 环境下, 向叔丁基 3-[5-(2,4-苄氧基-5-异丙基-苯基)-3-(乙基甲酰胺)异恶唑-4-基]-7,8-二氢-5*H*-1,6-二氮杂萘-6-羧酸酯(90 毫克, 128.05 微摩尔, 1 当量)的甲醇(2 毫升)溶液中滴加 HCl/MeOH (4 摩尔/升), 2.00 毫升, 62.4 当量), 反应液在室温下搅拌 2 小时。反应液减压浓缩得粗品, 粗品在室温下溶解到二氯甲烷(10 毫升)中, 然后添加碳酸氢钠(1 克), 混合液在室温下搅拌 1 小时, 过滤浓缩。粗品通过 TLC 大板(二氯甲烷/甲醇=20/1)进行分离纯化得到黄色固体 5-(2,4-苄氧基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-3-基)异恶唑-3-羧酸酯(50.00 毫克, 82.96 微摩尔, 64.79% 收率)

步骤 G: 在 20℃ 氮气保护下, 向 5-(2,4-苄氧基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-3-基)异恶唑-3-羧酸酯(50.00 毫克, 82.96 微摩尔, 1.00 当量)的甲醇(5 毫升)的溶液中滴加甲醛水溶液(62.28 毫克, 829.6 微摩尔, 10 当量), 反应液在室温下搅拌 10 分钟, 然后在室温下添加 NaBH₃CN (15.64 毫克, 248.88 微摩尔, 3.00 当量), 并继续搅拌 50 分钟。反应液直接浓缩得到粗品, 粗品通过 TLC 大板(二氯甲烷/甲醇=10/1)进行分离纯化得到白色固体 5-(2,4-苄氧基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-3-基)异恶唑-3-羧酸酯(40.00 毫克, 64.86 微摩尔, 78.18% 收率)。

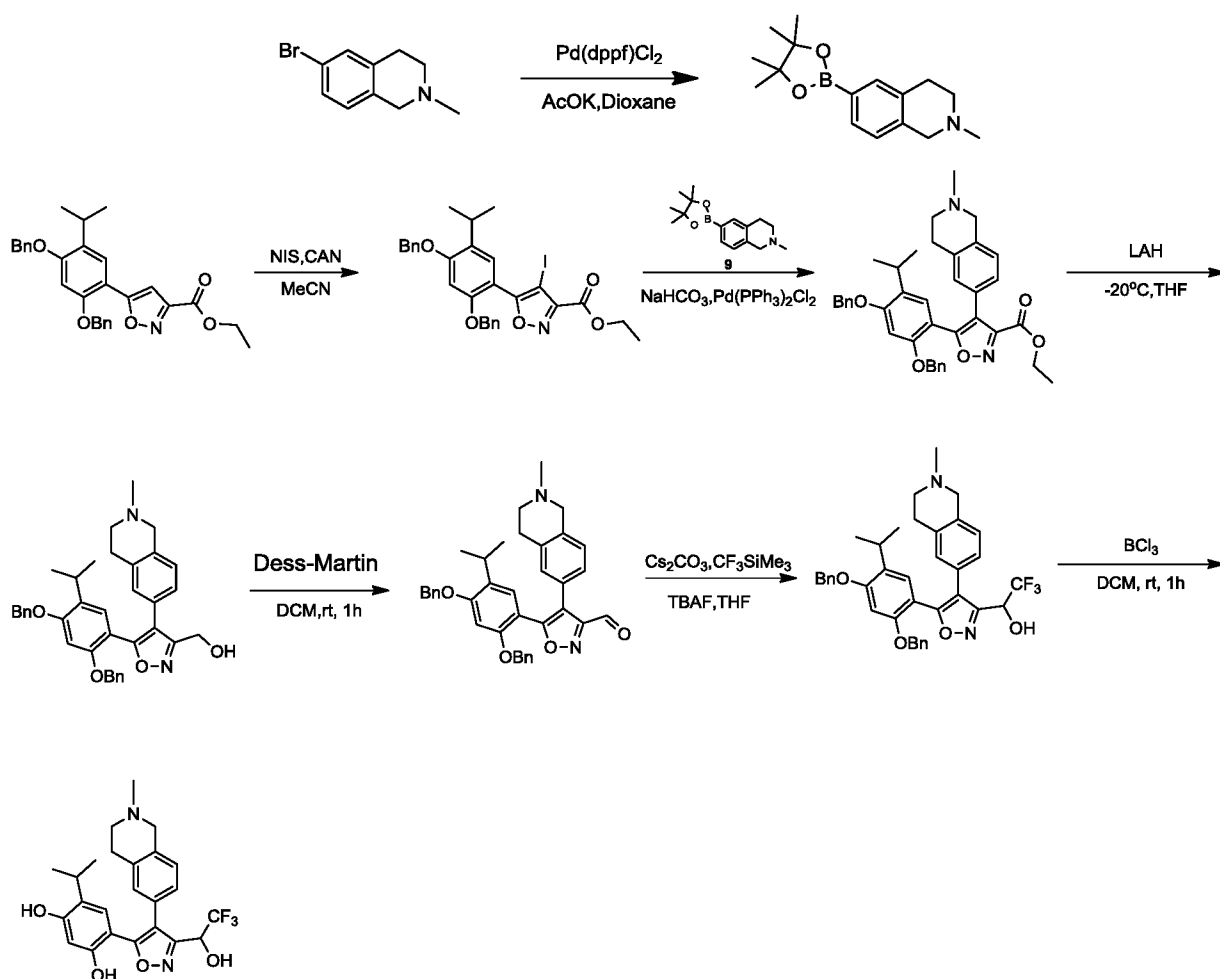
步骤 H: 在氮气 0℃ 的环境下, 向 5-(2,4-苄氧基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-3-基)异恶唑-3-羧酸酯(40 毫克, 64.86 微摩尔, 1 当量)的无水二氯甲烷(2.5 毫升)溶液中缓慢滴加三氯化硼(1 摩尔/升, 0.648 毫升, 10 当量)。反应液在 0℃ 反应一个小时, 然后升温到 20℃ 反应 14 小时。反应结束后, 将反应液冷却到 0℃ 缓慢滴加甲醇(1 毫升), 然后搅拌 0.5 小时。有机相浓缩得到粗品。粗品通过 pre-HPLC (Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 10u, 0.225%FA-ACN)得到 5-(2,4-羟基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-3-基)异恶唑-3-甲酰胺的甲酸盐(18 毫克, 37.3 微摩尔, 57.00% 收率) ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.88 (t, *J*= 5.6 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J*= 1.6 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*= 1.6 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 3.42 (s, 2 H), 3.27-3.19 (m, 2 H), 3.07-2.99 (m, 1 H), 2.85 (t, *J*= 6.0 Hz, 2 H), 2.67 (t, *J*= 6.0 Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.10 (t, *J*= 7.2 Hz, 3 H), 1.01 (d, *J*= 6.8 Hz, 6 H). MS (ESI) *m/z*: 437(*M*+1).

实施例 20

4-异丙基-6-(4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-3-(2,2,2-三氟-1-羟乙基) 异恶唑-5-基) 苯-1,3-二醇



反应流程:



步骤 A: 在 25℃ 氮气保护下, 向 6-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉 (1.00 克, 4.42 毫摩尔, 1.0 当量) 的二氧六环 (10 毫升) 溶液中加入双联片呐醇硼酸酯 (1.68 克, 6.63 毫摩尔, 1.5 当量) 和 KOAc (1.30 克, 13.26 毫摩尔, 3.0 当量), 随后加入催化剂 Pd (dppf) Cl₂ (323.41 毫克, 442.00 微摩尔)。混合物加热至 90℃ 并搅拌 2 小时。将混合物通过硅藻土过滤并在减压下浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1~0/1), 得到 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (1.0 克, 3.66 毫摩尔, 82.82% 产率), 为黄色油状物。

步骤 B: 在室温 N₂ 保护下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-异恶唑-3-羧酸乙酯 (2.00 克, 4.24 毫摩尔, 1.0 当量) 的 MeCN (25 mL) 溶液中, 加入 CAN (232.52 毫克, 549 微摩尔, 0.10 当量) 和 NIS

(2.83 克, 8.48 毫摩尔, 2.00 当量)。混合物加热至 80 摄氏度并搅拌 16 小时。将混合物冷却至室温并倾入水 (40 毫升) 中, 水相用 EA (40 毫升 x 3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩。得到 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-碘-异恶唑-3-羧酸乙酯 (2.00 克, 3.35 毫摩尔, 78.95% 产率), 为黄色固体。

步骤 C: 在 25°C 氮气保护下, 向 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (6.15 克, 13.5 毫摩尔) 和 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-碘-异恶唑-3-羧酸乙酯 (1.50 克, 2.51 毫摩尔, 1.0 当量) 的二氧六环 (15 毫升) 混合物溶液中加入 NaHCO_3 (632.60 毫克, 7.53 毫摩尔, 3.0 当量), H_2O (3.00 毫升) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (176.18 毫克, 251.00 毫摩尔, 0.10 当量)。将混合物在加热至 90°C 并搅拌 1.5 小时。将混合物通过硅藻土过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化 (二氯甲烷/甲醇=20/1), 得到 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-羧酸乙酯 (600 毫克, 972.86 微摩尔, 38.76% 收率), 为黄色固体。直接用于下一步。MS (ESI) M/Z : 617.2 ($M+1$)。

步骤 D: 在 -20°C 氮气保护下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-羧酸乙酯 (500.00 毫克, 810.71 微摩尔, 1.0 当量) 的四氢呋喃 (2.0 毫升) 混合物溶液中加入四氢铝锂 (153.83 毫克, 4.05 毫摩尔, 5.0 当量)。将混合物在冷却至 -20°C 并搅拌 0.5 小时。向混合物中滴加 15% 的 NaOH 溶液 0.3 mL 后过滤得到有机相并在减压下浓缩。残余物通过薄层色谱 (prep-TLC) (二氯甲烷/甲醇=10/1), 得到 (5-(2,4-二苄氧基)-5-异丙基苯)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲醇 (300 毫克, 522.00 微摩尔, 64.39% 收率), 为黄色固体。直接用于下一步。MS (ESI) M/Z : 575.2 ($M+1$)。

步骤 E: 在 5°C N_2 保护下, 向 (5-(2,4-二苄氧基)-5-异丙基苯)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲醇 (200.00 毫克, 348.00 微摩尔, 1.0 当量) 的二氯甲烷 (5.0 mL) 溶液中, 加入 Dess-Martin (221.40 毫克, 522.00 微摩尔, 1.5 当量)。混合物在 5 摄氏度搅拌 1 小时。向混合物中加入饱和 NaHCO_3 溶液 (1.0 毫升) 和饱和 Na_2SO_3 水溶液 (1.0 毫升) 中搅拌 5 分钟。加入 15 毫升水稀释, 水相用二氯甲烷 (15 毫升 x 2) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩干燥。得到 (5-(2,4-二苄氧基)-5-异丙基苯)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲醛 (200 毫克, 粗品), 为黄色固体。MS (ESI) M/Z : 573.2 ($M+1$)。

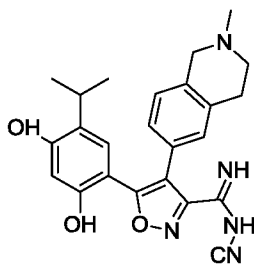
步骤 F: 在 5°C N_2 保护下, 向 (5-(2,4-二苄氧基)-5-异丙基苯)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲醛 (200.00 毫克, 349.23 微摩尔, 1.0 当量) 的四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液中, 加入碳酸铯 (5.69 毫克, 17.465 微摩尔, 0.05 当量) 和三甲基 (三氟甲基) 硅 (60 毫克, 419 微摩尔, 1.2 当量)。混合物于 5 摄氏度并搅拌 4 小时。将四丁基氟化铵 (136.96 毫克, 523.85 微摩尔, 1.50 当量) 于 5 摄氏度加入混合物并搅拌 12 小时。将混合物倾入水 (15 毫升) 中, 水相用二氯甲烷 (15 毫升 x 2) 萃取。合并

的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤和真空浓缩干燥。残余物通过薄层色谱（DCM/ MeOH= 8/1）纯化，得到 1-（5-（2,4-二苄氧基）-5-异丙基苯）-4-（2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基）异恶唑-3-基）-2,2,2-三氟乙醇（100.0 毫克，155.59 毫摩尔，44.55% 产率），为黄色固体。MS (ESI) M/Z: 643.2 (M+1)。

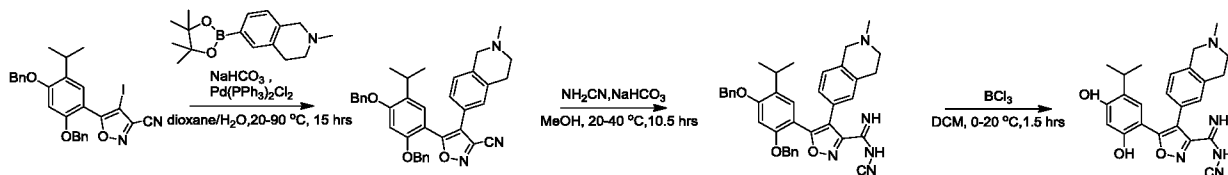
步骤 G：在 -20℃ 下，向 1-（5-（2,4-二苄氧基）-5-异丙基苯）-4-（2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基）异恶唑-3-基）-2,2,2-三氟乙醇（100.00 毫克，155.59 微摩尔，1.0 当量）的 DCM（8 毫升）溶液中加入 1mol/L 的 BCl₃.DCM（2 毫升）。将混合物在 -20℃ 搅拌 1 小时后，加入 1 mL 的 MeOH 淬灭后真空浓缩，得到粗品。粗产物通过薄层色谱（DCM/ MeOH= 8/1）纯化两次，得到 4-异丙基-6-（4-（2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基）-3-（2,2,2-三氟-1-羟乙基）异恶唑-5-基）苯-1,3-二醇（20.10 毫克，27.93% 收率）。¹H NMR B000139948 EW2407-16-P1A (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.77 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (brs, 2H), 2.85-3.05 (m, 5H), 2.59 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 9H). MS (ESI) m/z: 623 (M+1).

实施例 21

N-腈基-5-（2,4-二羟基-5-异丙基苯基）-4-（2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基）异恶唑-3-甲腈



反应流程：



步骤 A：在 15 - 25℃ 氮气保护下，向 5-（2,4-二羟基-5-异丙基苯基）-4-碘-异恶唑-3-甲腈（300 毫克，545 微摩尔，1.00 当量）的二氧六环（4.5 毫升）溶液中加入 2-甲基-6-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基）-1,2,3,4-四氢异喹啉（372 毫克，818 微摩尔，1.5 当量），水（900.00 微升），碳酸氢钠（224 毫克，2.7 毫摩尔，4.9 当量），随后加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂（77 毫克，109 微摩尔，0.2 当量）。混合物在 90℃ 下搅拌 15 小时。将反应混合物冷却到 15 - 25℃，倒入水（50 毫升）中并用 EA 萃取（50 毫升×升）。将合并的有机层干燥，过滤并浓缩，得到粗品。使粗品通过柱层析纯化（DCM：甲醇= 20：1）纯化。得到 5-（2,4-二羟基-5-异丙基苯基）-4-（2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基）异恶唑-3-甲腈（306 毫克，376 微摩尔，70% 产率），为黄色固体。（ESI）M/Z: 570 (M+1)。

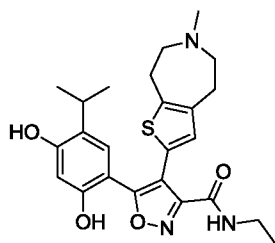
步骤 B：向 5-（2,4-二羟基-5-异丙基苯基）-4-（2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基）异恶唑-3-甲腈（150

毫克, 263 微摩尔, 1.0 当量) 的 MeOH (4 毫升) 溶液中加入 NaHCO_3 (221 毫克, 2.6 毫摩尔, 10.0 当量)。将混合物在 40°C 下搅拌 6.5 小时。随后加入氨基脒 (221 毫克, 5 毫摩尔, 20.0 当量) 并在后 40°C 下搅拌 4 小时。反应液倾入水 (20 毫升) 中, 用 EA (10 毫升 $\times$ 3) 萃取。合并有机层用 Na_2SO_4 干燥后过滤并浓缩, 得到粗品。粗产物用制备型 TLC (DCM / MeOH = 15:1) 纯化, 得到 N-脒基-5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲脒 (125 毫克, 204 微摩尔, 77% 产率), 为白色固体。MS (ESI) m/z : 612 (M+1).

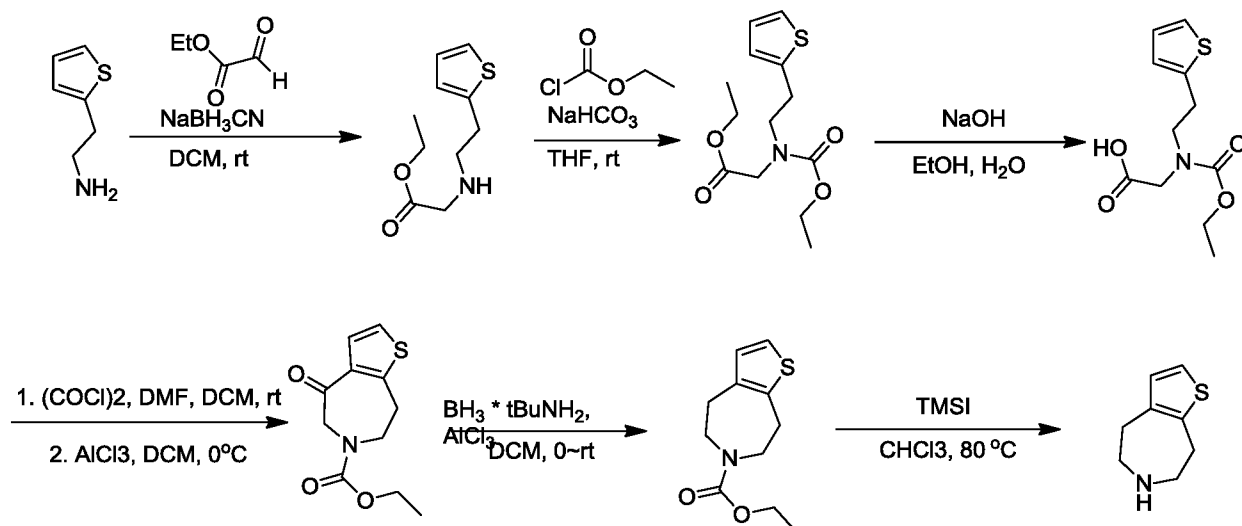
步骤 C: 在 0°C 下, 向 N-脒基-5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲脒 (78 毫克, 127 微摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (6 毫升) 溶液中加入 BCl_3 (1M, 1.3 毫升, 10.0 当量) 的 DCM 溶液, 在 0°C 下搅拌 2 小时后, 升温至 $15 - 25^\circ\text{C}$ 下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至 0°C , 加入 MeOH (3 mL), 并在 0°C 下搅拌 0.5 小时, $15 - 25^\circ\text{C}$ 下再搅拌 0.5 小时。将混合物浓缩, 得到粗品。粗品通过制备型 HPLC (0.225% FA-ACN; Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 10u) 纯化, 得到 N-脒基-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲脒 (17 毫克, 39 微摩尔, 30% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.26 (s, 1 H), 7.05-6.83 (m, 4 H), 6.44 (s, 1 H), 3.02-2.98 (m, 1 H), 2.72-2.55 (m, 6 H), 2.33 (s, 1 H), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 6 H). MS (ESI) m/z : 432 (M+1).

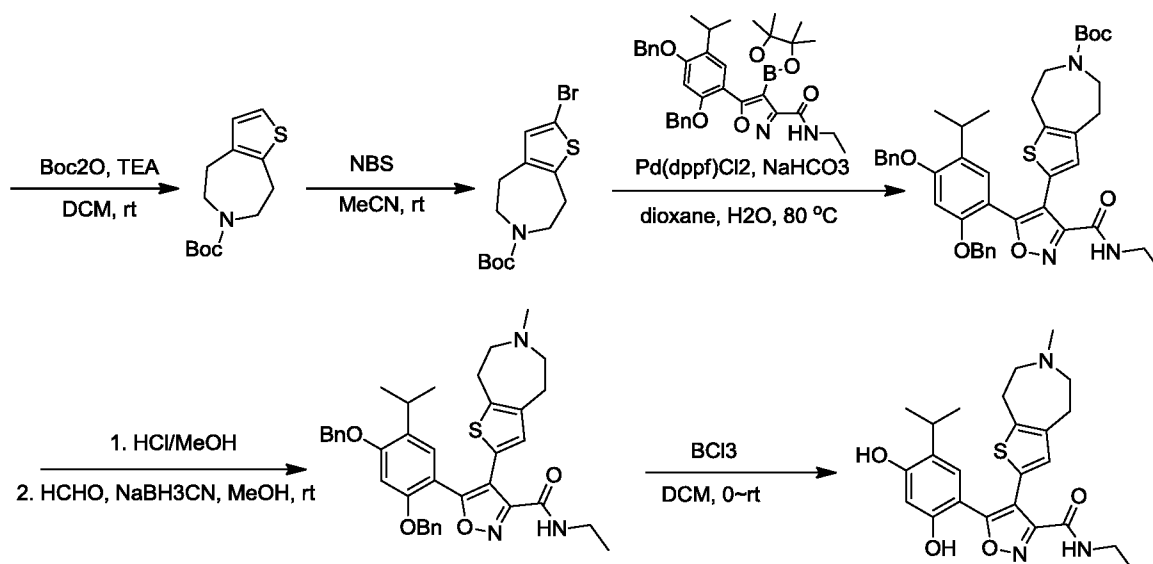
实施例 22

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(6-甲基-5,6,7,8-四氢-4H-噻唑并[2,3-d] 氮杂卓-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:





步骤 A: 在 15 - 25℃ 下, 向 2-(噻吩-2-基)乙胺 (3.0 克, 23.6 毫摩尔, 1.00 当量) 和 2-甲醛基甲酸乙酯 (4.8 克, 23.6 毫摩尔, 1.00 当量) 的 DCM (40.0 毫升) 溶液中加入醋酸 (1.4 克, 23.6 毫摩尔, 1.0 当量), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (10.0 克, 47.2 毫摩尔, 2.0 当量)。混合物在 25℃ 下搅拌 16 小时。将反应混合物倒入水 (60 毫升) 中并用 EA 萃取 (50 毫升 $\times$ 2)。将合并的有机层干燥, 过滤并浓缩, 得到乙基 2-((2-(噻吩-2-基)乙基)氨基)乙酸酯 (5.0 克, 粗品)。直接用于下一步。

步骤 B: 在 0℃ 下, 向乙基 2-((2-(噻吩-2-基)乙基)氨基)乙酸酯 (3.2 克, 15.0 毫摩尔, 1.00 当量) 和 NaHCO_3 (3.8 克, 45.0 毫摩尔, 3.00 当量) 的 THF (40.0 毫升) 溶液中滴加氯甲酸乙酯 (1.6 克, 15.0 毫摩尔, 1.00 当量)。混合物在 25℃ 下搅拌 16 小时。将反应混合物倒入饱和 NaHCO_3 水溶液 (80 毫升) 中, 并用 EA 萃取 (60 毫升 $\times$ 升)。将合并的有机层干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品。使粗品通过柱层析纯化 (PE: EA = 5: 1 到 1:1) 纯化, 得到乙基 2-((乙氧基甲酰基)(2-(噻吩-2-基)乙基)氨基)乙酸酯 (2.9 克, 10.2 毫摩尔, 68% 产率), 为黄色油状物。

步骤 C: 在 0℃ 下, 向乙基 2-((乙氧基甲酰基)(2-(噻吩-2-基)乙基)氨基)乙酸酯 (2.9 克, 10.2 毫摩尔, 1.00 当量) 的 EtOH (20.0 毫升) 溶液中滴加 $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ (20.3 毫升, 20.4 毫摩尔, 2.00 当量, 1M)。混合物在 25℃ 下搅拌 16 小时。将反应混合物倒入水 (80 毫升) 中, 用 1M 的盐酸水溶液调节 PH 到 1, 并用 EA 萃取 (80 毫升 $\times$ 升)。将合并的有机层干燥, 过滤并浓缩, 得到 2-((乙氧基甲酰基)(2-(噻吩-2-基)乙基)氨基)乙酸 (2.0 克, 粗品), 为白色固体。

步骤 D: 在 0℃ 下, 向 2-((乙氧基甲酰基)(2-(噻吩-2-基)乙基)氨基)乙酸 (1.0 克, 3.9 毫摩尔, 1.00 当量) 的 DCM (15.0 毫升) 溶液中加入 DMF (14 毫克, 195 微摩尔, 0.05 当量), $(\text{COCl})_2$ (987 毫升, 7.8 毫摩尔, 2.00 当量)。混合物在 25℃ 下搅拌 16 小时。将反应混合物浓缩, 得到乙基 (2-氯-2-乙氧基) (2-(噻吩-2-基)乙基)氨基甲酸酯 (1.1 克, 粗品), 为黄色油状物。

步骤 E: 在 0℃ 下, 向乙基 (2-氯-2-乙氧基) (2-(噻吩-2-基)乙基)氨基甲酸酯 (4.8 克, 17 毫摩尔, 1.00

当量)的 DCM (50.0 毫升)溶液中加入 AlCl_3 (5.8 克, 43 毫摩尔, 2.5 当量)。混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。向反应液中加入 EtOH (5.0 毫升)将反应混合物倒入冰中并搅拌 1 小时。混合液用 DCM (60 毫升×升)萃取。将合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品。粗品通过柱层析纯化 (PE: EA= 5: 1 到 1:1) 纯化, 得到乙基 4-氧代-7,8-二氢-4*H*-噻吩[2,3-*d*]氮杂卓-6(5*H*)-甲酸酯 (1.1 克, 4.6 毫摩尔, 26%产率), 为黄色油状物。

步骤 F: 在 0℃ 下, 向 AlCl_3 (2.0 克, 15 毫摩尔, 3.0 当量)的 DCM (20.0 毫升)溶液中加入硼烷/2-甲基丙烷-2-胺 (2.6 克, 30 毫摩尔, 6.0 当量)。混合物在 0℃ 下搅拌 5 分钟。随后加入乙基 4-氧代-7,8-二氢-4*H*-噻吩[2,3-*d*] 氮杂卓-6(5*H*)-甲酸酯 (1.2 克, 5.0 毫摩尔, 1.0 当量)的 DCM (10.0 毫升)溶液。反应混合物在 25℃ 搅拌 12 小时。将反应混合物倒入 HCl 水溶液 (60 ML, 1 M)中, 混合液用 DCM (50 毫升×3)萃取。将合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品。粗品通过柱层析纯化 (PE: EA= 10: 1 到 5:1) 纯化, 得到乙基 7,8-二氢-4*H*-噻吩[2,3-*d*] 氮杂卓-6(5*H*)-甲酸酯 (700 毫克, 3.1 毫摩尔, 62%产率), 为黄色油状物。

步骤 G: 在 25℃ 下, 向乙基 7,8-二氢-4*H*-噻吩[2,3-*d*] 氮杂卓-6(5*H*)-甲酸酯 (700 毫克, 3.1 毫摩尔, 1.00 当量)的 CHCl_3 (15.0 毫升)溶液中加入 TMSI (12.4 克, 62.毫摩尔, 20.0 当量)。混合物在 80℃ 下搅拌 12 小时。向反应混合液中加入 NaOH (10.0 毫升, 2 M)并倒入饱和 NaHCO_3 水溶液 (100 毫升)中, 混合液用 DCM (60 毫升×升)萃取。将合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到产物 5,6,7,8-四氢-4*H*-噻吩[2,3-*d*] 氮杂卓 (550 毫克, 粗品), 为黄色固体。

步骤 H: 在 25℃ 下, 向 5,6,7,8-四氢-4*H*-噻吩[2,3-*d*] 氮杂卓 (550 毫克, 3.6 毫摩尔, 1.00 当量)的 DCM (10.0 毫升)溶液中加入 Et₃N (1.1 克, 11.毫摩尔, 3.0 当量)和 Boc_2O (1.2 克, 5.4 毫摩尔, 1.5 当量)。混合物在 25℃ 下搅拌 12 小时。向反应混合液倒入水 (60 毫升)中, 混合液用 DCM (60 毫升×2) 萃取。将合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品。粗品通过柱层析纯化 (PE: EA= 5:1) 纯化, 得到得到产物叔丁基 7,8-二氢-4*H*-噻吩[2,3-*d*] 氮杂卓-6(5*H*)-甲酸酯 (500 毫克, 2.0 毫摩尔, 55% 产率), 为黄色油状物。

步骤 I: 在 25℃ 下, 向叔丁基 7,8-二氢-4*H*-噻吩[2,3-*d*] 氮杂卓-6(5*H*)-甲酸酯 (500 毫克, 2.0 毫摩尔, 1.00 当量)的 MeCN (5.0 毫升)溶液中加入 NBS (245 毫克, 1.4 毫摩尔, 0.7 当量)。混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时。向反应混合液倒入饱和 NaHSO_3 水溶液 (30 毫升)中, 混合液用 DCM (30 毫升×升) 萃取。将合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品。粗品通过柱层析纯化 (PE: EA=10:1 到 6:1) 纯化, 得到产物叔丁基 2-溴-7,8-二氢-4*H*-噻吩[2,3-*d*] 氮杂卓-6(5*H*)-甲酸酯 (470 毫克, 1.4 毫摩尔, 72%产率), 为黄色油状物。

步骤 J: 氮气保护下, 向 *N*-乙基-5-(5-异丙基-2,4-二苯氧基 - 苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)异恶唑-3-甲酰胺 (1.1 克, 1.8 毫摩尔, 1.40 当量), 叔丁基 2-溴-7,8-二氢-4*H*-噻吩[2,3-*d*]

氮杂卓-6(5*H*)-甲酸酯 (420 毫克, 1.3 毫摩尔) 的二氧六环 (20.00 毫升) 和水 (4.00 毫升) 混合溶液中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (88 毫克, 126 微摩尔, 0.10 当量) 和 NaHCO_3 (212 毫克, 2.5 毫摩尔, 2.00 当量)。将混合物在 80°C 搅拌 12 小时。混合物冷却后倾入水 (100 毫升) 中, 用 EA 萃取 (80 毫升 $\times$ 升)。合并有机层, 并浓缩。残余物通过硅胶色谱 (PE/EA = 10/1~3/1) 纯化。获得叔丁基 2-(5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-3-(乙基氨基甲酰基) 异恶唑-4-基)-4,5,7,8-四氢噻吩[2,3-*d*] 氮杂卓-甲酸酯 (800 毫克, 1.1 毫摩尔, 88.0% 产率), 为黄色固体。

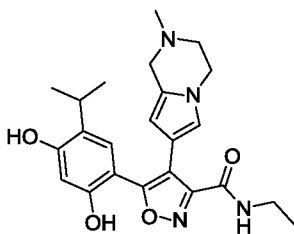
步骤 K: 将 HCl/ MeOH (4M, 10.00 毫升) 加入到叔丁基 2-(5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-3-(乙基氨基甲酰基) 异恶唑-4-基)-4,5,7,8-四氢噻吩[2,3-*d*] 氮杂卓-甲酸酯 (880 毫克, 1.2 毫摩尔, 1.00 当量) 的 MeOH (10.00 毫升) 溶液中, 并在 25°C 下搅拌 1 小时。在 40°C 浓缩该混合物, 得到产物 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(5,6,7,8-四氢-4*H*-噻吩[2,3-*d*] 氮杂卓-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (800 毫克, 1.2 微摩尔, 99% 产率), 为黄色固体。

步骤 L: 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(5,6,7,8-四氢-4*H*-噻吩[2,3-*d*] 氮杂卓-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (730 毫克, 1.2 毫摩尔, 1.0 当量) 的 MeOH (15 毫升) 溶液中加入多聚甲醛 (7.93 克, 98 毫摩尔, 83.5 当量) 和 AcOH (70 毫克, 1.2 毫摩尔, 1.0 当量)。将混合物在 25°C 下搅拌 2 小时, 然后加入 NaBH_3CN (147 毫克, 2.3 毫摩尔, 2.0 当量)。将反应在 25°C 下继续搅拌 12 小时, 混合物倾入水 (80 毫升) 中, 用 EA (80 毫升 $\times$ 2) 萃取, 合并有机层并浓缩得到粗品。粗品通过柱层析纯化 (PE/EA = 1/1, 0/1), 得到产物 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(6-甲基-4,5,7,8-四氢噻吩[2,3-*d*] 氮杂卓-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (340 毫克, 535 微摩尔, 46% 产率), 为黄色固体。

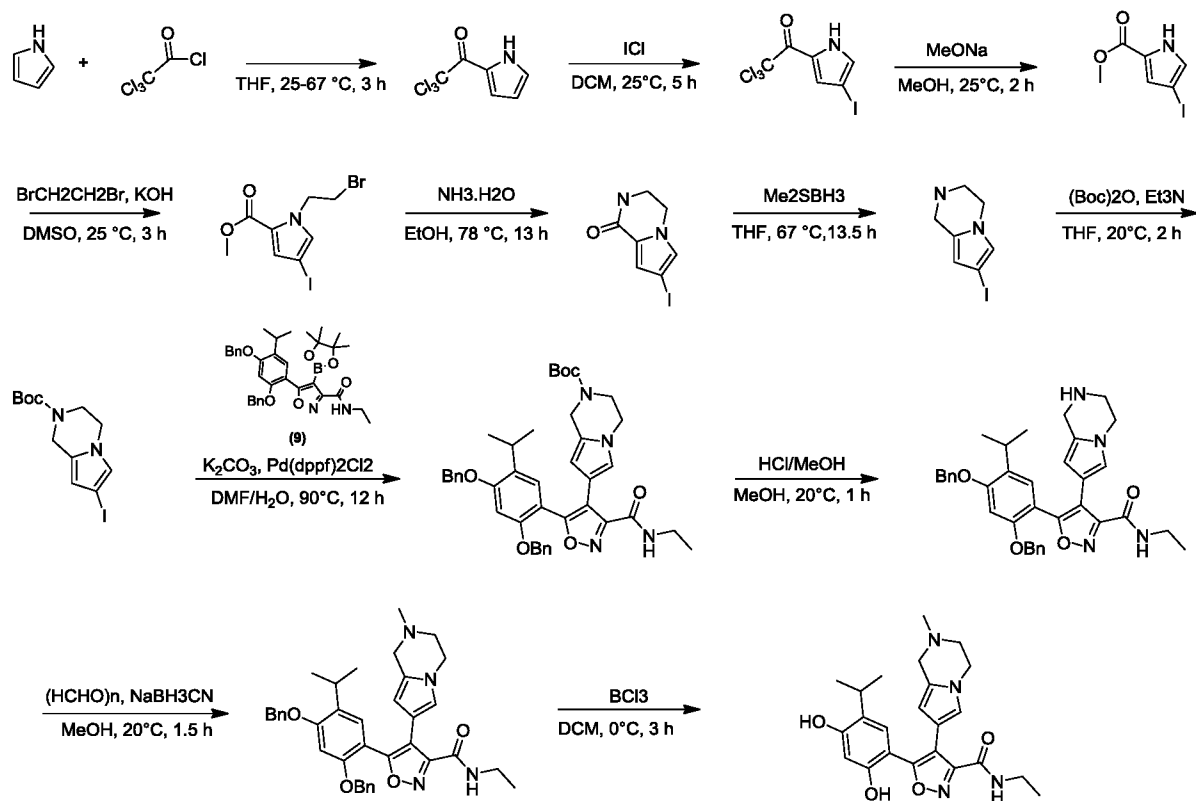
步骤 M: 在 0°C 下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(6-甲基-4,5,7,8-四氢噻吩[2,3-*d*] 氮杂卓-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (100 毫克, 157 微摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (8 毫升) 溶液中加入 BCl_3 (1M, 0.8 毫升, 5.0 当量) 的 DCM 溶液, 在 0°C 下搅拌 2 小时后, 升温至 15 - 25°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至 0°C, 加入 MeOH (3 mL), 并在 0°C 下搅拌 0.5 小时, 15 - 25°C 下再搅拌 0.5 小时。将混合物浓缩, 得到粗品。粗品通过制备型 HPLC (0.225% FA-ACN; Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 10u) 纯化, 得到 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(6-甲基-4,5,7,8-四氢噻吩[2,3-*d*] 氮杂卓-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (20 毫克, 44 微摩尔, 28% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.05 (m, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.97-8.94 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 3H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.82-2.81 (m, 3H), 1.13-1.05 (m, 9H). MS (ESI) m/z : 456($M+1$).

实施例 23

5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢吡咯并[1,2-*a*] 吡嗪-7-基) 异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在 25°C 氮气保护下, 向 2,2,2-三氯乙酰氯(19.51 克, 107.32 毫摩尔, 1.20 当量)的四氢呋喃 (36 毫升) 溶液中缓慢滴加溶有吡咯(6.00 克, 89.43 毫摩尔, 1.00 当量)的四氢呋喃 (120 毫升)。反应液在 25°C 下搅拌 5 分钟, 然后升温到 67 °C 并搅拌 2 小时。反应液冷却到室温, 碳酸氢钠 (10 克) 的水 (50 毫升) 溶液缓慢滴加到反应液中。水相每次用乙酸乙酯 (50 毫升) 萃取 3 次, 合并有机相并用水 (80 毫升) 洗三次, 饱和食盐水 (40 毫升) 洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到 2,2,2-三氯-1-(1H-吡咯-2-基) 乙酮(18.00 克, 84.72 毫摩尔, 94.74% 收率)

步骤 B: 在 20°C 氮气保护下, 向 2,2,2-三氯-1-(1H-吡咯-2-基) 乙酮(22.00 克, 103.55 毫摩尔, 1.00 当量)的二氯甲烷 (250 毫升) 溶液中滴加氯化碘(16.81 克, 103.55 毫摩尔, 1.00 当量), 反应液在 20°C 下搅拌 5 小时。反应液用 10% K₂CO₃ (100 毫升) 溶液洗涤, 用二氯甲烷 (300 毫升) 萃取 3 次。有机相合并用水 (50 毫升), 1 摩尔/升的硫代硫酸钠 (100 毫升) 和饱和食盐水 (100 毫升), 并用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得白色固体 2,2,2-三氯-1-(4-碘-1H-吡咯-2-基) 乙酮(33.00 克, 97.53 毫摩尔, 94.19% 收率)

步骤 C: 在 25°C 氮气保护下, 向 2,2,2-三氯-1-(4-碘-1H-吡咯-2-基) 乙酮(34.60 克, 102.26 毫摩尔, 1.0 当量)的甲醇 (200 毫升) 溶液中滴加甲醇钠 (6.63 克) 的甲醇 (50 毫升) 的溶液。反应液在 25°C 下反应 2 小时。反应结束后, 将反应液倒入水 (150 毫升) 中, 水相用乙酸乙酯 (600 毫升) 萃取 3 次。合并有机相并用饱和食盐水 (200 毫升) 洗涤两次。用无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到灰白色固体 甲基 4-碘-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(24.00 克, 95.61 毫摩尔, 93.50% 收率)

步骤 D: 在 20°C 氮气保护下, 向甲基 4-碘-1H-吡咯-2-羧酸甲酯(9.00 克, 35.85 毫摩尔, 1.00 当量)的二甲基亚砜 (80 毫升) 的溶液中加入氢氧化钾(14.08 克, 250.95 毫摩尔, 7.00 当量)。反应液在 20°C 下反应 3 小时, 然后向反应液中滴加二溴乙烷(53.88 克, 286.80 毫摩尔, 8.00 当量)。反应液在 20°C 下反应 10 小时。反应结束后, 反应液倒入水 (100 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (450 毫升) 萃取 3 次, 合并有机相并用水 (150 毫升) 洗涤 3 次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品, 粗品通过硅胶色谱法 (100~200 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯= 30/1-20/1) 纯化得到黄色油状甲基 1-(2-溴乙基)-4-碘-1H-吡咯-2-羧酸酯 (9.50 克, 26.54 毫摩尔, 74.03% 收率)。

步骤 E: 在 20°C 氮气保护下, 向甲基 1-(2-溴乙基)-4-碘-1H-吡咯-2-羧酸酯(4.00 克, 11.17 毫摩尔, 1.00 当量)的乙醇 (20 毫升) 溶液中滴加氨水(14.56 克, 124.55 毫摩尔, 11.15 当量), 反应液在 20°C 下搅拌 1 小时, 然后反应液升温到 78°C 搅拌 12 小时。反应结束后, 反应液减压浓缩, 粗品用水 (20 毫升) 稀释然后用乙酸乙酯 (150 毫升) 萃取 3 次。合并有机相用饱和食盐水 (40 毫升) 洗 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品通过硅胶色谱法 (100~200 目硅胶, 二氯甲烷/甲醇= 10/1) 纯化得到白色固体 7-碘-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮(1.00 克, 3.82 毫摩尔, 34.16% 收率)

步骤 F: 在 0°C 氮气保护下, 向 7-碘-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮(1.90 克, 7.25 毫摩尔, 1.00 当量)的四氢呋喃 (40 毫升) 溶液中滴加 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10 M, 7.25 毫升, 10.00 当量)。反应液在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后升温到 20°C 搅拌 1 小时, 最后将温度升温到 67°C 搅拌 12 小时。反应结束后, 反应液冷却到 0°C 并用甲醇 (5 毫升) 进行淬灭, 然后在 67°C 下回流 4 小时。反应液减压浓缩得到黄色固体 7-碘-1,2,3,4-四氢吡咯并[1,2-a] 吡嗪(1.80 g, 粗品)

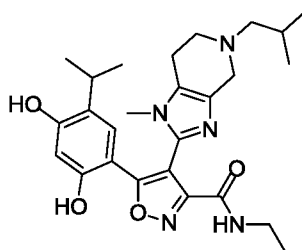
步骤 G: 在 20°C 氮气保护下, 向 7-碘-1,2,3,4-四氢吡咯并[1,2-a] 吡嗪 (1.80 g, 7.26 mmol, 1.00 eq)的四氢呋喃 (20 毫升) 溶液中加入三乙胺(3.67 克, 36.30 毫摩尔, 5.0 当量)和 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.17 克, 14.52 毫摩尔, 2.00 当量), 反应液在 20°C 下搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液倒入水 (30 毫升) 中, 并用乙酸乙酯 (150 毫升) 萃取 3 次, 合并有机相用饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤 2 次。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品通过硅胶色谱法 (100~200 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯= 20/1-10/1) 纯化得到 黄色油状物叔丁基 7-碘-3,4-二氢吡咯并[1,2-a] 吡嗪-2(1H)-甲酸酯 (800.00 毫克, 2.30 毫摩尔 31.65% 收率)

步骤 H: 根据实施例 22 步骤 J、K、L 和 M 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 J 中将叔丁基 2-溴-7,8-二氢-4H-噻吩[2,3-d]氮杂卓-6(5H)-甲酸酯替换为叔丁基 7-碘-3,4-二氢吡咯并[1,2-a] 吡嗪

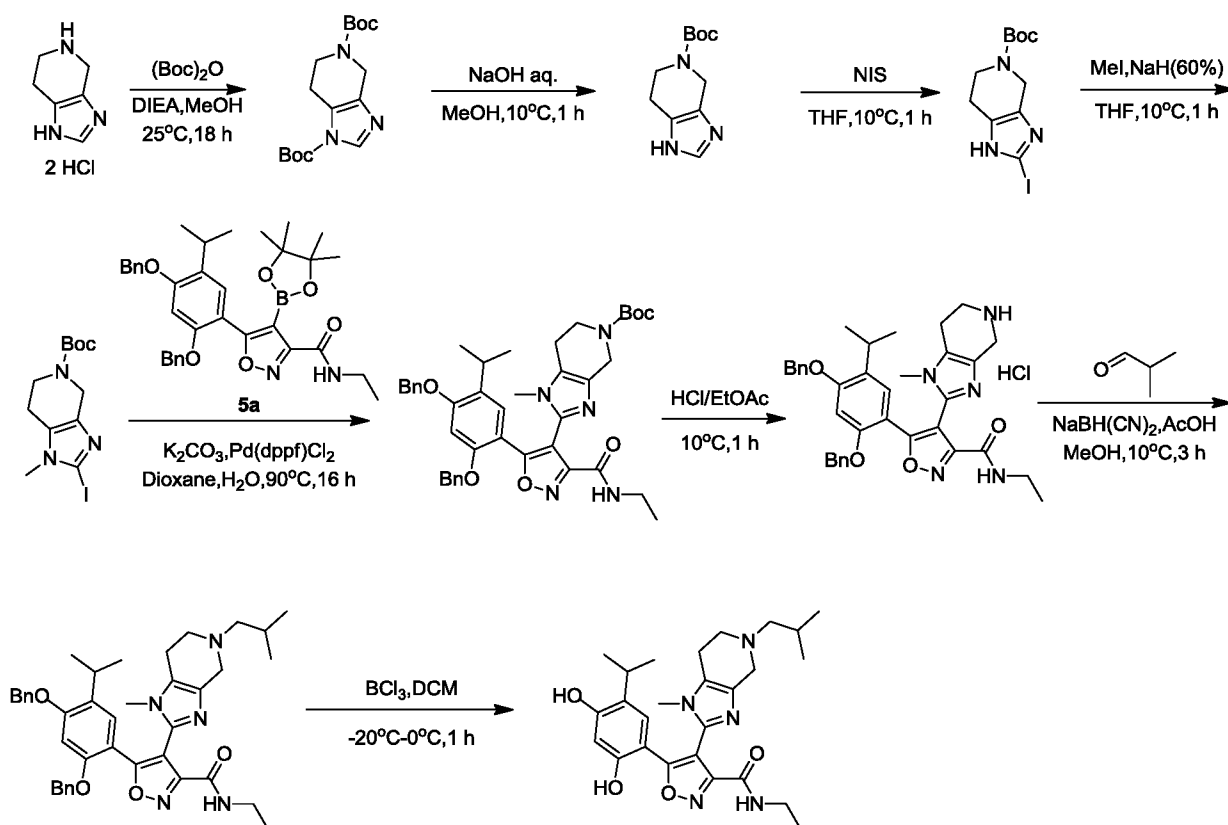
-2(1H)-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ 1.01 - 1.15 (m, 9 H); 2.29 (s, 3 H); 2.64 (t, *J* = 5.40 Hz, 2 H); 3.19 - 3.30 (m, 5 H); 3.83 (t, *J* = 5.46 Hz, 2 H); 5.61 (s, 1 H) ;6.47 (s, 1 H); 6.69 (d, *J* = 1.51 Hz, 1 H) ;6.90 (s, 1 H) ;8.79 (t, *J* = 5.52 Hz, 1 H) ;9.56 (s, 1 H) ;9.70 (s, 1 H). *m/z*: 425.1 [M+1].

实施例 24

5- (2,4-二羟基-5-异丙基苯基) - *N*-乙基-4- (5-异丁基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶 -2-基) 异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在氮气保护 25 摄氏度下, 向溶有 4,5,6,7-四氢-1*H*-咪唑[4,5-*c*]吡啶 (4.5 克, 22.95 毫摩尔, 1.00 当量) 的甲醇 (50.00 毫升) 溶液中加入 DIPEA (7.42 克, 57.37 毫摩尔, 2.50 当量) 和 (Boc)₂O (12.52 克, 57.37 毫摩尔, 2.50 当量)。加完后将反应混合物在 25°C 下搅拌 18 小时。反应液用水 (20 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯萃取 (20 毫升×升)。将合并的有机相无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗制物用柱层析纯化 (PE: EA = 2: 1), 得到产物双叔丁基 6,7-二氢-1*H*-咪唑[4,5-*c*]吡啶-1,5 (4*H*)-二甲酸酯 (5.4 克, 16.70 毫摩尔, 72.76% 产率), 为白色固体。

步骤 B: 在氮气保护 25 摄氏度下, 向溶有双叔丁基 6,7-二氢-1*H*-咪唑[4,5-*c*]吡啶-1,5 (4*H*)-二甲酸酯 (5.40 克, 16.70 毫摩尔, 1.00 当量) 的甲醇 (40.00 毫升) 溶液中加入 1 摩尔/升 的 NaOH (20 毫升)。加完后将反应混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。反应液用水 (50 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯萃取 (50 毫升×升)。将合并的有机相无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。得到产物叔丁基 1,4,6,7-四氢-咪唑[4,5-*c*]吡啶-5-甲酸酯 (3.30 克, 14.78 毫摩尔, 88.50% 产率), 为黄色固体。

步骤 C: 在氮气保护 10 摄氏度下, 向溶有 1,4,6,7-四氢-咪唑[4,5-*c*]吡啶-5-甲酸酯 (3.30 克, 14.78 毫摩尔, 1.00 当量) 的四氢呋喃 (30.00 毫升) 溶液中加入 NIS (4.99 克, 22.17 毫摩尔, 1.50 当量)。加完后将反应混合物在 10℃ 下搅拌 1 小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液 (15 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯萃取 (15 毫升×升)。将合并的有机相用水 (10 毫升) 洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。得到产物叔丁基 2-碘-1,4,6,7-四氢-咪唑[4,5-*c*]吡啶-5-甲酸酯 (4.30 克, 12.31 毫摩尔, 83.32% 产率), 为黄色固体。

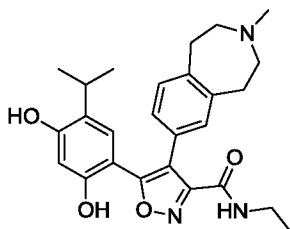
步骤 D: 在氮气保护 10 摄氏度下, 向溶有叔丁基 2-碘-1,4,6,7-四氢-咪唑[4,5-*c*]吡啶-5-甲酸酯 (150 毫克, 429.59 毫摩尔, 1.00 当量) 的四氢呋喃 (3.00 毫升) 溶液中加入氢化钠 (34.37 毫克, 859.18 微摩尔, 2.00 当量) 和碘甲烷 (630.00 毫克, 4.44 毫摩尔, 10.33 当量)。加完后将反应混合物在 10℃ 下搅拌 16 小时。反应液用水溶液 (20 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯萃取 (20 毫升×升)。将合并的有机相无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。得到产物叔丁基 2-碘-1-甲基-6,7-二氢-4*H*-咪唑[4,5-*c*]吡啶-5-甲酸酯 (150.00 毫克, 粗品), 为黄色固体。该粗品直接用于下一步。MS (ESI) *M*/*Z*: 363.9 (*M*+1)。

步骤 E: 根据实施例 22 步骤 J、K、L 和 M 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 J 中将叔丁基 2-溴-7,8-二氢-4*H*-噻吩[2,3-*d*]氮杂卓-6(5*H*)-甲酸酯替换为叔丁基 2-碘-1-甲基-6,7-二氢-4*H*-咪唑[4,5-*c*]吡啶-5-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (brs, 2H), 9.96 (s, 1H), 9.96-10.03 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.23-3.26 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 5H), 3.00 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.50-2.55 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 2H), 1.75-1.90 (brs, 1H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 0.99 (d, *J* = 3.6 Hz, 6H), 0.83 (d, *J* = 3.6 Hz, 6H).. *m/z*: 482[*M*+1]。

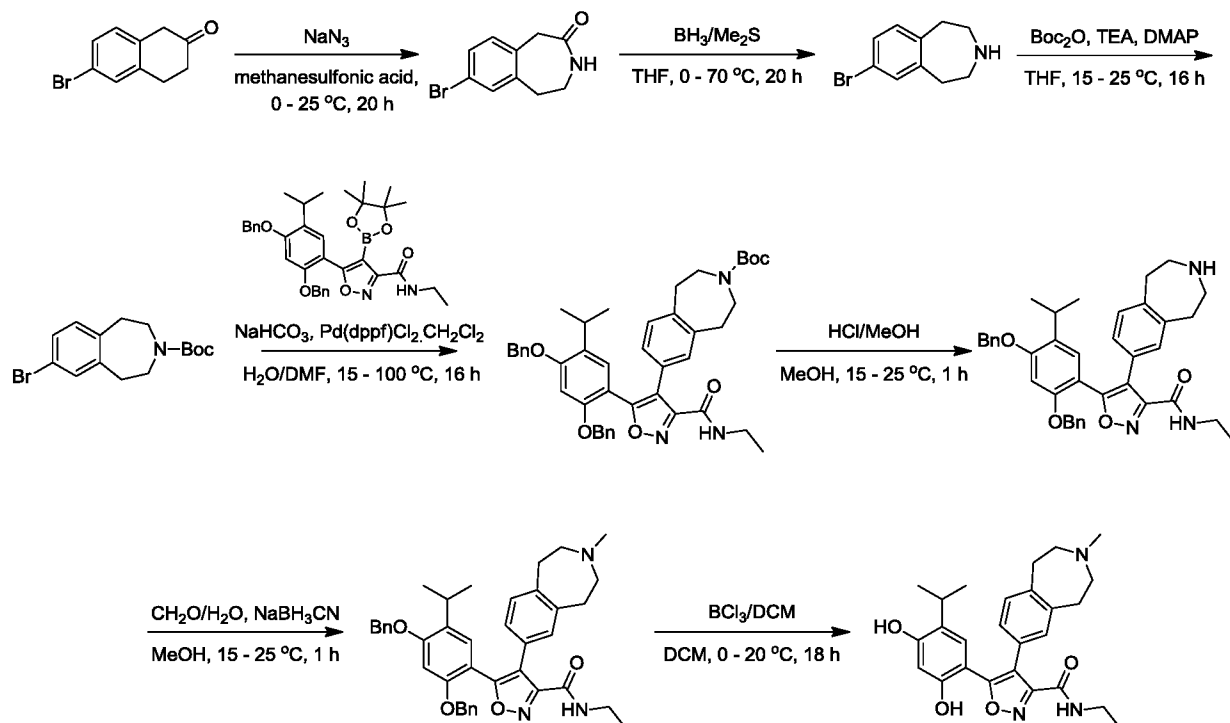
实施例 25

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(3-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[d]氮杂卓-7-基)异恶唑-3-甲

酰胺



反应流程:



步骤 A: 在 0 摄氏度下, 向 6-溴-3,4-二氢萘-2(1H)-酮 (2.25 克, 10 毫摩尔) 的甲烷磺酸溶液 (20.00 毫升) 中缓慢分批加入 NaN_3 (1.06 克, 16 毫摩尔), 历时 0.5 小时。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 3.5 小时, 然后将反应混合物在 25℃ 再搅拌 16 小时。然后将混合物缓慢滴入饱和的 NaHCO_3 水溶液 (100 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (100 毫升 $\times$ 3) 萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (100~200 目硅胶, 二氯甲烷/甲醇= 50/1~20/1) 纯化, 得到 7-溴-4,5-二氢-1H-3-苯并[d]氮杂卓-2(3H)-酮 (800 毫克, 33% 产率), 为黄色固体。

步骤 B: 在 0 摄氏度下, 向 7-溴-4,5-二氢-1H-3-苯并[d]氮杂卓-2(3H)-酮 (800 毫克, 3.3 毫摩尔) 的 THF 溶液 (8.00 毫升) 中滴加入 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (3.3 毫升, 10 M)。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时, 在 25℃ 下搅拌 3 小时, 然后将反应混合物在 70℃ 再搅拌 16 小时。然后将混合物冷却至 0℃, 在 0 摄氏度下, 缓慢向反应液中滴加 MeOH (4 毫升), 并在 25℃ 下搅拌 0.5 小时。将反应混合液真空浓缩, 得到粗品 7-溴-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并[d]氮杂卓 (800 毫克, 粗品), 为黄色油状物。

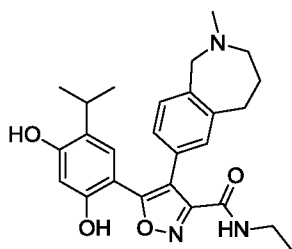
步骤 C: 在 25 摄氏度下, 向 7-溴-2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并[d]氮杂卓 (800 毫克, 3.54 毫摩尔) 的 THF 溶液 (16.00 毫升) 中加入 TEA (1.07 克, 10.6 毫摩尔), 随后加入 Boc_2O (1.16 克, 10.6 毫摩尔)。将反应混合物在 25℃ 下搅拌 16 小时。将反应混合液真空浓缩, 得到粗品。残余物通过硅胶色谱法 (200~300 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯= 30/1~10/1) 纯化, 叔丁基 7-溴-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-甲酸酯 (500 毫克, 43% 产率), 为黄色油状物。MS (ESI) m/z : 270, 272(M-56+1)。

步骤 D: 根据实施例 22 步骤 J、K、L 和 M 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 J 中将叔丁基 2-溴-7,8-二氢-4H-噻吩[2,3-d]己内胺-6(5H)-甲酸酯替换为叔丁基 7-溴-4,5-二氢-1H-苯并[d]氮杂卓-3(2H)-甲酸酯, 该产物为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.82 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1 H),

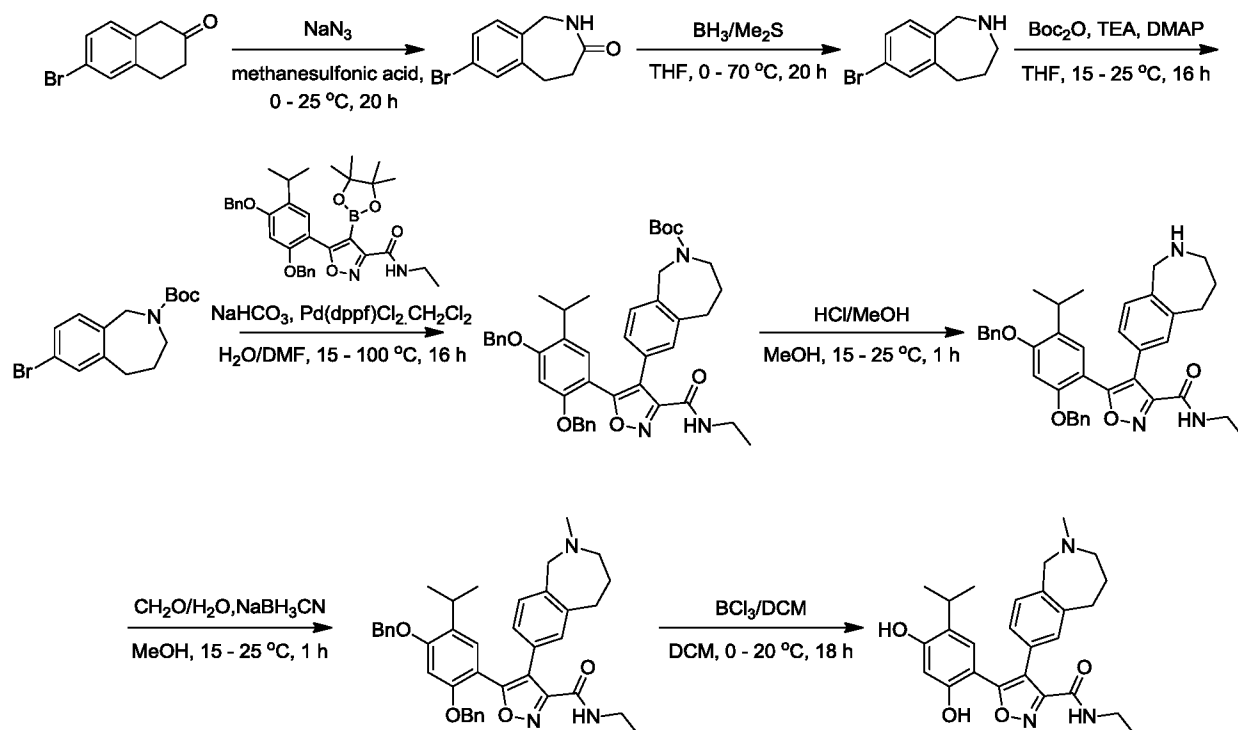
7.01 (s, 1 H), 7.04 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 3.25-3.18 (m, 2 H), 3.02-2.94 (m, 1 H), 2.86-2.76 (m, 2 H), 2.76-2.66 (m, 2 H), 2.49-2.40 (m, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H). MS (ESI) m/z : 450(M+1).

实施例 26

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂卓-7-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在 0 摄氏度下, 向 6-溴-3,4-二氢萘-2(1*H*)-酮 (2.25 克, 10 毫摩尔) 的甲烷磺酸溶液 (20.00 毫升) 中缓慢分批加入 NaN_3 (1.06 克, 16 毫摩尔), 历时 0.5 小时。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 3.5 小时, 然后将反应混合物在 25℃ 再搅拌 16 小时。然后将混合物缓慢滴入饱和的 NaHCO_3 水溶液 (100 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (100 毫升 x 3) 萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (100~200 目硅胶, 二氯甲烷/甲醇 = 50/1~20/1) 纯化, 得到 7-溴-4,5-二氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂卓-3 (2*H*)-酮 (400 毫克, 17% 产率), 为黄色固体。

步骤 B: 在 0 摄氏度下, 向 7-溴-4,5-二氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂卓-3 (2*H*)-酮 (400 毫克, 1.7 毫摩尔) 的 THF 溶液 (4.00 毫升) 中滴加入 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (1.7 毫升, 10 M)。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时, 在

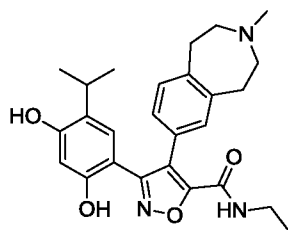
25℃下搅拌 3 小时, 然后将反应混合物在 70℃再搅拌 16 小时。然后将混合物冷却至 0℃, 在 0 摄氏度下, 缓慢向反应液中滴加 MeOH (2 毫升), 并在 25℃下搅拌 0.5 小时。将反应混合液真空浓缩, 得到粗品 7-溴-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c] 氮杂卓 (400 毫克, 粗品), 为黄色油状物。

步骤 C: 在 25 摄氏度下, 向 7-溴-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[c] 氮杂卓 (400 毫克, 1.7 毫摩尔) 的 THF 溶液 (8.00 毫升) 中加入 TEA (537 毫克, 5.3 毫摩尔), 随后加入 Boc₂O (579 毫克, 5.3 毫摩尔)。将反应混合物在 25℃下搅拌 16 小时。将反应混合液真空浓缩, 得到粗品。残余物通过硅胶色谱法 (200~300 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯= 30/1~10/1) 纯化, 叔丁基 7-溴-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂卓-2(3H)-甲酸酯 (210 毫克, 36% 产率), 为黄色油状物。MS (ESI) m/z: 270, 272(M-56+1).

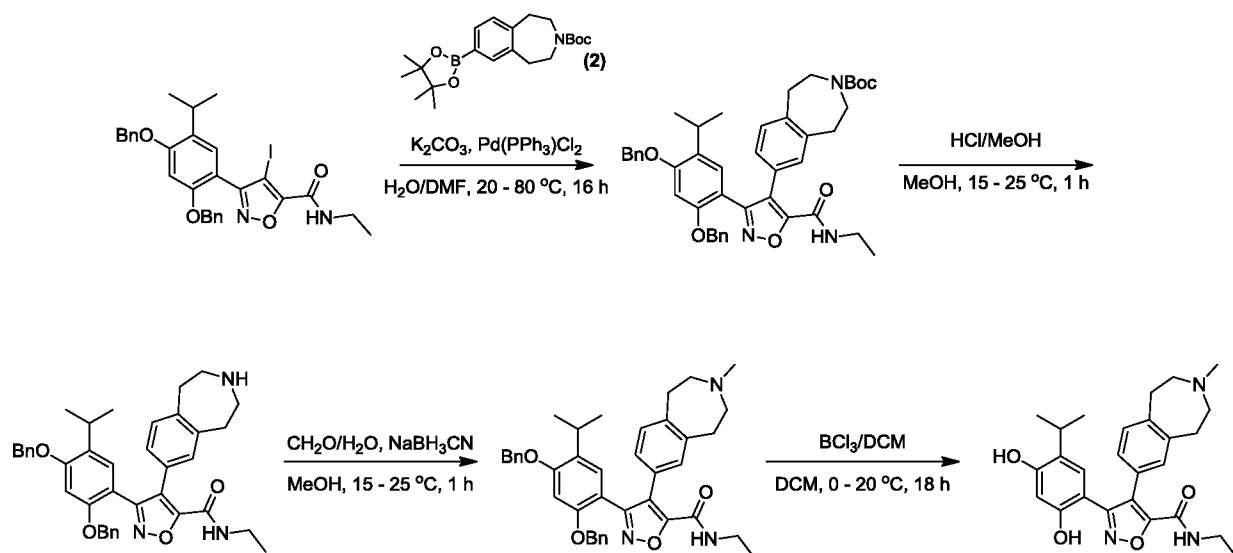
步骤 D: 根据实施例 22 步骤 J、K、L 和 M 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 J 中将叔丁基 2-溴-7,8-二氢-4H-噻吩[2,3-d] 氮杂卓-6(5H)-甲酸酯替换为叔丁基 7-溴-4,5-二氢-1H-苯并[c]氮杂卓-2(3H)-甲酸酯。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.83 (t, J= 4.8 Hz, 1 H), 7.08-7.00 (m, 2 H), 6.97-6.97 (m, 1 H), 6.80-6.75 (m, 1 H), 6.44-6.42 (m, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.26-3.16 (m, 2 H), 3.02-2.95 (m, 1 H), 2.93-2.87 (m, 1.4 H), 2.85-2.80 (m, 0.7 H), 2.77-2.68 (m, 2 H), 2.68-2.66 (m, 0.5 H), 2.26-2.16 (m, 3 H), 1.65-1.55 (m, 1.4 H), 1.07 (t, J= 7.2 Hz, 3 H), 0.96-0.92 (m, 6 H). MS (ESI) m/z: 450(M+1).

实施例 27

3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(3-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-7-基) 异恶唑-5-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在 15 - 25℃ 氮气保护下, 向 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-碘-异恶唑-5-甲酰胺 (300 毫克, 503 微摩尔, 1.00 当量) 的 DMF (7.5 毫升) 溶液中加入叔丁基 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1,2,4,5-四氢-苯并氮杂卓-3-甲酸酯 (282 毫克, 754 微摩尔, 1.5 当量), 水 (1.5 毫升), 碳酸钾 (348 毫克, 2.5 毫摩尔, 5.0 当量), 随后加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (71 毫克, 101 微摩尔, 0.2 当量)。混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却到 15 - 25℃, 倒入水 (30 毫升) 中并用 EA 萃取 (30 毫升×升)。将合并的有机层干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品。使粗品通过柱层析 (PE : EA = 10:1 to 3:1) 纯化。得到叔丁基-7-(3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-5-(乙基氨基甲酰基) 异恶唑-4-基)-1,2,4,5-四氢-3-苯并氮杂卓-3-甲酸酯 (200 毫克, 179 微摩尔, 36% 产率), 为黄色油状物。 (ESI) M/Z: 716 (M + 1), 660(M-56+1)。

步骤 B: 在 25℃ 下, 将 HCl/ MeOH (4M, 2.00 毫升) 加入到叔丁基-7-(3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-5-(乙基氨基甲酰基) 异恶唑-4-基)-1,2,4,5-四氢-3-苯并氮杂卓-3-甲酸酯 (200 毫克, 279 微摩尔, 1.0 当量) 的 MeOH (2.00 毫升) 溶液中。混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。在 40℃ 浓缩该混合物得到粗品。粗品溶解到 DCM (10 毫升), 向该溶液中加入 NaHCO₃ (1 g), 搅拌 1 小时。该混合液过滤, 浓缩得到粗品。粗品经制备 TLC (DCM:MeOH=10:1) 纯化得到产物 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-7-基) 异恶唑-5-甲酰胺 (100 毫克, 162 微摩尔, 58% 产率), 为黄色油状物。MS (ESI) m/z: 616(M+1)。

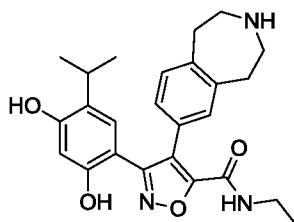
步骤 C: 向 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-7-基) 异恶唑-5-甲酰胺 (100 毫克, 162 微摩尔, 1.0 当量) 的 MeOH (5 毫升) 溶液中加入甲醛水溶液 (211 毫克, 162 微摩尔, 1.0 当量, 40% 含量) 和 AcOH (10 毫克, 16 微毫摩尔, 1.0 当量)。将混合物在 25℃ 下搅拌 10 分钟, 然后加入 NaBH₃CN (31 毫克, 487 微摩尔, 3.0 当量)。将反应在 25℃ 下继续搅拌 50 分钟, 混合物浓缩得到粗品。粗品经制备 TLC (DCM:MeOH = 10:1) 纯化, 得到产物 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(3-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-7-基) 异恶唑-5-甲酰胺 (80 毫克, 127 微摩尔, 78% 产率), 为无色油状物。MS (ESI) m/z: 630(M+1)。

步骤 D: 在 0℃ 下, 向 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(3-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-7-基) 异恶唑-5-甲酰胺 (60 毫克, 95 微摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (5 毫升) 溶液中加入 BCl₃ (1M, 952 微升, 10.0 当量) 的 DCM 溶液, 在 0℃ 下搅拌 2 小时后, 升温至 15 - 25℃ 下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至 0℃, 加入 MeOH (2 mL), 并在 0℃ 下搅拌 0.5 小时, 15 - 25℃ 下再搅拌 0.5 小时。将混合物浓缩, 得到粗品。粗品通过制备型 HPLC (0.225% FA-ACN; Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 10u) 纯化, 得到 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(3-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂卓-7-基) 异恶唑-5-甲酰胺 (20 毫克, 41 微摩尔, 43% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 10.84 (brs, 1 H), 9.59 (s,

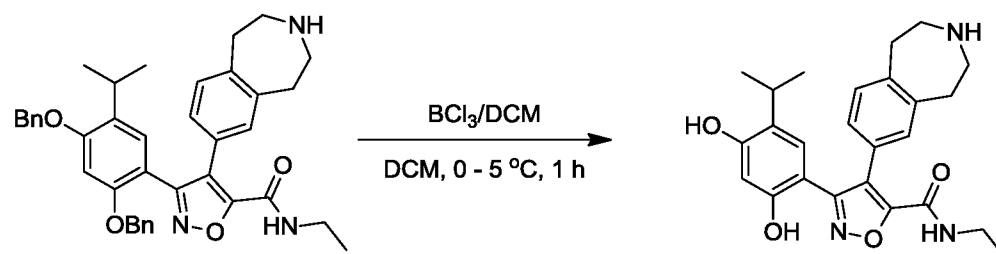
1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.91-8.89 (m, 1 H), 7.14-7.10 (m, 2 H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 6.79 (s, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.25-3.16 (m, 5 H), 3.04-2.80 (m, 5 H), 2.78 (s, 3 H), 1.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H). MS (ESI) m/z : 450(M+1).

实施例 28

3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-7-基)异恶唑-5-甲酰胺



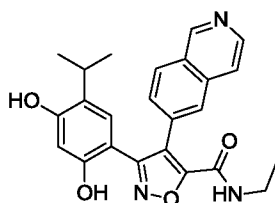
反应流程:



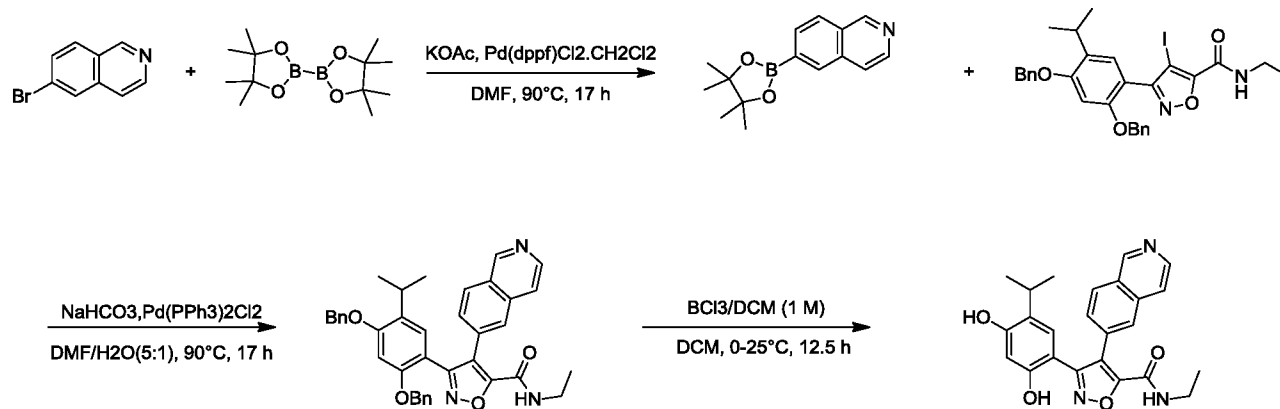
步骤 A: 在 0℃ 下, 向 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并氮杂卓-7-基)异恶唑-5-甲酰胺 (130 毫克, 211 微摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (10 毫升) 溶液中加入 BCl_3 (1M, 2.1 毫升, 10.0 当量) 的 DCM 溶液, 在 0℃ 下搅拌 2 小时后, 升温至 15 - 25℃ 下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至 0℃, 加入 MeOH (4mL), 并在 0℃ 下搅拌 0.5 小时, 15 - 25℃ 下再搅拌 0.5 小时。将混合物浓缩, 得到粗品。粗品通过制备型 HPLC (0.225%FA-ACN; Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 10u) 纯化, 得到 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2,3,4,5-四氢-1H-3-苯并[d]氮杂卓-7-基)异恶唑-5-甲酰胺 (54 毫克, 113 微摩尔, 54% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.58 (s, 1 H), 9.29 (brs, 2 H), 9.26 (s, 1 H), 8.90 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.12-7.10 (m, 2 H), 7.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 3.26-3.21 (m, 2 H), 3.12-3.00 (m, 9 H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H). MS (ESI) m/z : 436(M+1).

实施例 29

3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺



反应流程:



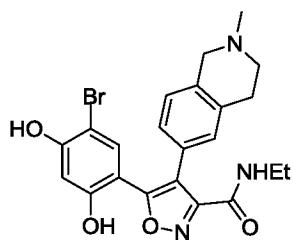
步骤 A: 在 25°C 氮气保护下, 向 6-溴异喹啉 (250 毫克, 1.2 毫摩尔) 的二氧六环 (150 毫升) 溶液中加入双联片呐醇硼酸酯 (366 毫克, 1.4 毫摩尔) 和 KOAc (354 毫克, 3.6 毫摩尔), 随后加入催化剂 Pd (dppf) Cl₂·CH₂Cl₂ (294 毫克, 360 微摩尔)。混合物在 25°C 下搅拌 10 分钟, 然后加热至 90°C 并搅拌 17 小时。将混合物冷却至 25°C, 并在减压下浓缩, 得到 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基) 异喹啉 (300 毫克, 粗品), 为黑色固体, 直接用于下一步。MS (ESI) M/Z: 274 (M+1)。

步骤 B: 在 25°C 氮气保护下, 向 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基) 异喹啉 (128 毫克, 503 微摩尔) 和 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-碘-异恶唑-5-甲酰胺 (200 毫克, 335 微摩尔) 的 DMF (20 毫升) 混合物溶液中加入 K₂CO₃ (231 毫克, 1.7 毫摩尔), H₂O (5.0 毫升) 和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (71 毫克, 101 微摩尔)。将混合物在 25°C 下搅拌 10 分钟, 然后加热至 90°C 并搅拌 17 小时。混合物冷却至 25°C, 倒入水 (50 毫升) 中并用 EA 萃取 (100 毫升×升)。将合并的有机层干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品。使粗品通过柱层析 (PE : EA = 5:1 to 2:1) 纯化, 得到 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(异喹啉-6-基) 异恶唑-5-甲酰胺 (180 毫克, 90% 收率), 为棕色固体。

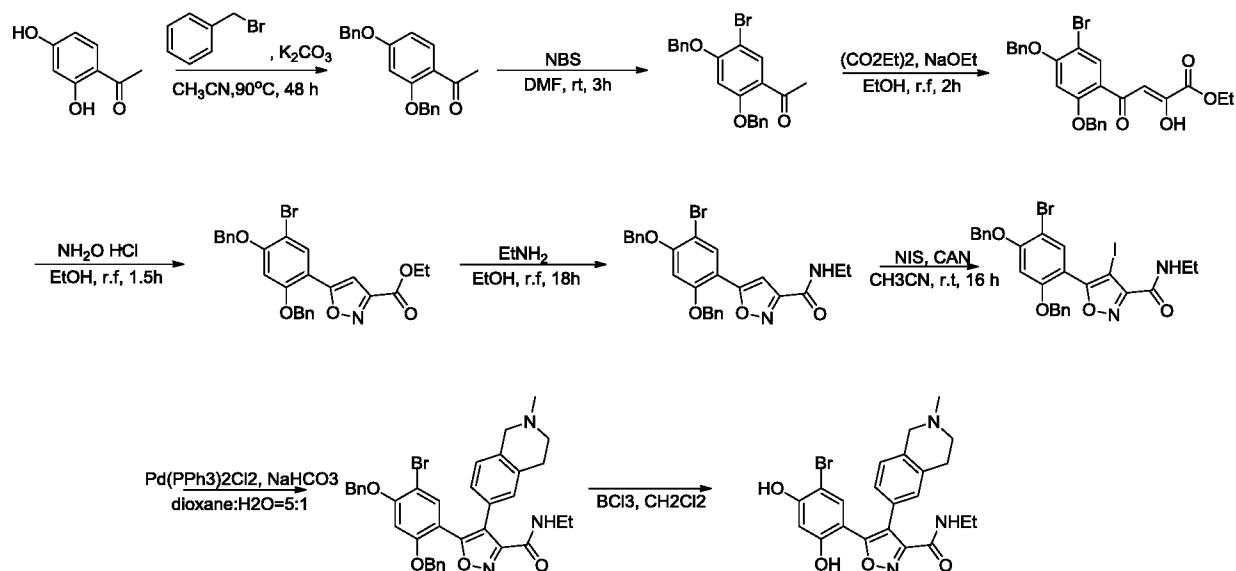
步骤 C: 在 0°C 下, 向 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(异喹啉-6-基) 异恶唑-5-甲酰胺 (180 毫克, 301 微摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (10 毫升) 溶液中加入 BCl₃ (1M, 3.1 毫升, 10.0 当量) 的 DCM 溶液, 在 0°C 下搅拌 2 小时后, 升温至 15 - 25°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物冷却至 0°C, 加入 MeOH (6 mL), 并在 0°C 下搅拌 0.5 小时, 15 - 25°C 下再搅拌 0.5 小时。将混合物浓缩, 得到粗品。粗品通过制备 TLC (PE:EA = 1:1) 纯化, 得到 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(异喹啉-6-基) 异恶唑-5-甲酰胺 (15 毫克, 32 微摩尔, 10% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm : 0.83 (d, *J* = 6.90 Hz, 10 H); 2.95 - 3.06 (m, 1 H); 3.36 (q, *J* = 7.28 Hz, 2 H); 6.27 (s, 1 H); 6.79 (s, 1 H); 7.58 - 7.64 (m, 1 H); 7.74 (d, *J* = 5.77 Hz, 1 H); 7.87 (s, 1 H); 8.07 (d, *J* = 8.53 Hz, 1 H); 8.41 (d, *J* = 5.90 Hz, 1 H); 9.23 (s, 1 H).. MS (ESI) m/z: 418(M+1)。

实施例 30

5-(2,4-二羟基-5-溴-苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-5-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在氮气保护 20 摄氏度下, 向 1-(2,4-二羟基苯基)乙酮 (50.00 克, 329 毫摩尔, 1.00 当量) 和苄溴 (124 克, 723 毫摩尔, 2.2 当量) 的 CH_3CN (500 毫升) 混合物中加入碳酸钾 (100 克, 723 毫摩尔, 2.2 当量)。混合物在 80℃ 下搅拌 18 小时。反应液冷却至室温后过滤, 反应液减压浓缩得到粗品。粗品在石油醚中打浆 30 分钟。过滤收集固体, 干燥得到 1-(2,4-二苄氧基苯基)乙酮 (105 克, 316 毫摩尔, 96% 产率) 为白色固体。 (MS: (M+1) = 333.0)。

步骤 B: 在氮气保护 0 摄氏度下, 向 1-(2,4-二苄氧基苯基)乙酮 (50.00 克, 150 毫摩尔, 1.00 当量) 的 DMF (150 毫升) 混合物中加入 NBS (27 克, 150 毫摩尔, 1.0 当量)。混合物在 25℃ 下搅拌 3 小时。反应液倒入水 (200 毫升) 中, 过滤收集固体, 干燥得到 1-(2,4-二苄氧基-5-溴-苯基)乙酮 (61 克, 148 毫摩尔, 98% 产率) 为白色固体。 (MS: (M+1) = 411.1, 413.1)

步骤 C: 在氮气保护 20 摄氏度下, 向乙醇 (400 毫升) 中分批加入金属钠 (10.2 克, 445 毫摩尔, 3.0 当量) 并搅拌 1 小时。随后分批加入 1-(2,4-二苄氧基-5-溴-苯基)乙酮 (61.0 克, 148 毫摩尔, 1.0 当量), 最后加入草酸二甲酯 (32.5 克, 222 毫摩尔, 1.5 当量)。将反应混合物在 80℃ 下再搅拌 2 小时后冷却至 65℃ 加入冰醋酸 (30 毫升) 并将反应液倾入冰水 (800 毫升) 中, 搅拌至冷却。过滤收集固体, 固体用水 (500 毫升) 洗一次, 真空干燥, 得到产物 2-羟基-4-(5-溴-2,4-二甲氧基-苯基)-4-氧代-丁酸乙酯 (32 克, 63 毫摩尔, 42% 收率), 为黄色固体。

步骤 D: 在室温氮气保护下, 向 2-羟基-4-(5-溴-2,4-二甲氧基-苯基)-4-氧代-丁酸乙酯 (32 克,

63 毫摩尔, 1.00 当量) 的 EtOH (320 毫升) 溶液中加入 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (5.2 克, 75 毫摩尔, 1.2 当量)。混合物加热到 80 摄氏度, 并搅拌 3 小时。将混合物冷却至室温, 过滤收集固体, 固体用水 (150 毫升*2) 洗和 乙醇 (150 毫升*2), 真空干燥, 得到 5-(5-溴-2,4-二甲氧基-苯基)-异恶唑-3-羧酸乙酯 (23 克, 45 毫摩尔纯化, 72% 产率), 为黄色固体。(MS: $(\text{M}+1) = 508.1, 510.2$)

步骤 E: 室温下向 5-(5-溴-2,4-二甲氧基-苯基)-异恶唑-3-羧酸乙酯 (23 克, 45 毫摩尔, 1.00 当量) 的 EtOH 溶液 (200 毫升) 溶液中加入乙胺 (17 克, 384 毫摩尔, 8.5 当量)。将反应混合物在 80°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物冷却至室温, 析出固体。过滤收集固体, 固体用乙醇 (50 毫升*2) 洗, 真空干燥, 得到产物 *N*-乙基-5-(5-溴-2,4-二甲氧基苯基) 异恶唑-3-甲酰胺 (13 克, 26 毫摩尔, 58% 产率), 为黄色固体。

步骤 F: 在室温 N_2 保护下, 向 5-(2,4-二甲氧基-5-溴-苯基)-*N*-乙基-异恶唑-3-甲酰胺 (2.0 克, 3.9 毫摩尔, 1.0 当量) 的 MeCN (20 mL) 溶液中加入 CAN (432 毫克, 788 微摩尔, 0.1 当量) 和 NIS (1.3 克, 2.9 毫摩尔, 1.5 当量)。混合物加热至 50 摄氏度并搅拌 12 小时。将混合物冷却至室温并倾入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (40 毫升) 中, 水相用 EA (20 毫升 x 3) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (50 mL x) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩干燥。残余物通过硅胶色谱 (PE/EA = 3/1) 纯化, 得到 5-(2,4-二甲氧基-5-溴-苯基)-*N*-乙基-4-碘-异恶唑-3-甲酰胺 (2.4 克, 3.8 毫摩尔, 98% 产率), 为棕色油状物。MS: $[\text{M}+1] = 633.0, 635.0$ 。

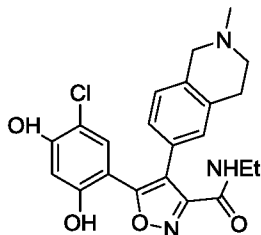
步骤 G: 在 25°C 氮气保护下, 向 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (1.8 克, 4 毫摩尔) 和 5-(2,4-二甲氧基-5-溴-苯基)-*N*-乙基-4-碘-异恶唑-3-甲酰胺 (2.5 克, 3.9 毫摩尔) 的 DMF (25.0 毫升) 混合物溶液中加入 NaHCO_3 (1.3 克, 15.5 毫摩尔), H_2O (2.5 毫升) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (407 毫克, 580 微摩尔)。将混合物在 25°C 下搅拌 10 分钟, 然后加热至 80°C 并搅拌 12 小时。混合物冷却至 25°C, 并倾入水 (50 毫升) 中, 水相用 EA (30 毫升 x 2) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (50 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化 (200-300 目硅胶, DCM/MeOH = 100:1 to 20:1), 得到 5-(2,4-二甲氧基-5-溴-苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (2.0 克, 60% 收率), 为黄色固体。

步骤 H: 在 0°C 氮气保护下, 向 5-(2,4-二甲氧基-5-溴-苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (300 毫克, 345 微摩尔) 的二氯甲烷 (20.00 毫升) 混合物溶液中滴加入 BCl_3/DCM (1.3 毫升, 1.0 摩尔/升)。将混合物在 0°C 搅拌 1 小时。往混合物中滴加甲醇 (3 毫升), 并在减压下浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化 (formic acid, Column: Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 10u, Condition: 0.225%FA-ACN), 得到 5-(2,4-二羟基-5-溴-苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (96 毫克, 59% 收率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.81 (s, 1 H), 10.73 (br. s., 1 H), 10.29 (s, 1 H), 8.94 (t, J = 5.65 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.06 - 7.19 (m, 3 H),

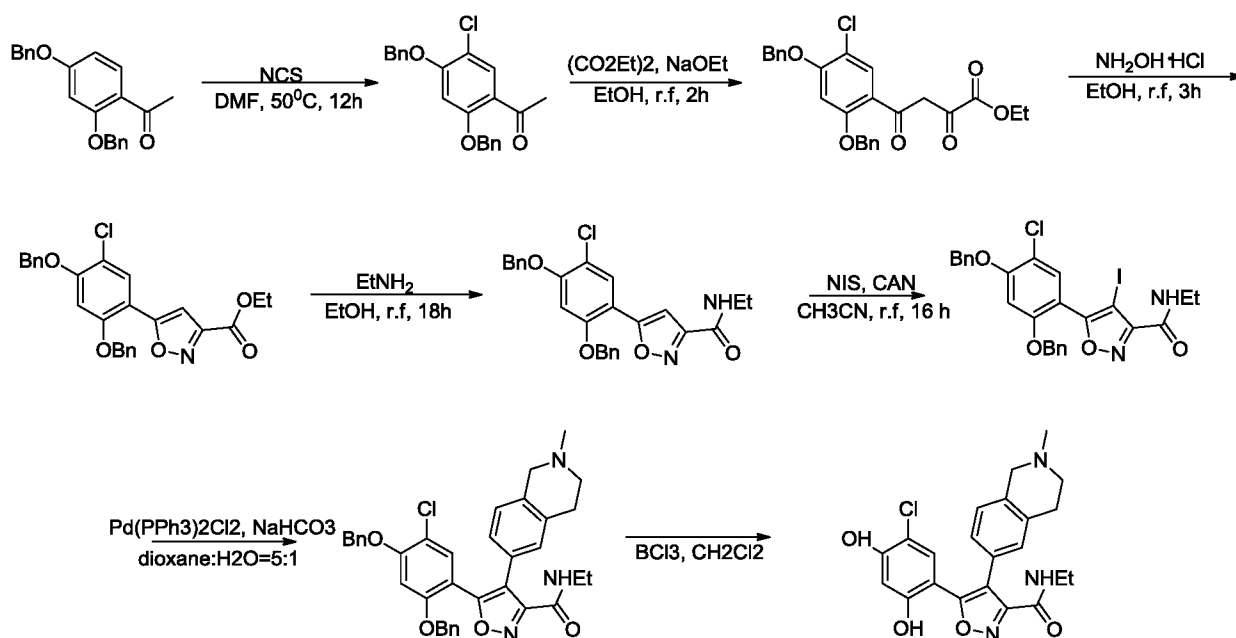
6.70 (s, 1 H), 4.38 - 4.50 (m, 1 H), 4.25 (dd, $J=15.43, 8.16$ Hz, 1 H), 3.59 (br. s., 1 H), 3.19 - 3.32 (m, 3 H), 3.07 - 3.19 (m, 1 H), 2.83 - 2.97 (m, 4 H), 1.09 (t, $J=7.15$ Hz, 3 H). MS (ESI) M/Z : 472, 474 ($M+1$).

实施例 31

5-(2,4-二羟基-5-氯-苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺



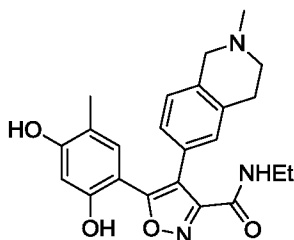
反应流程:



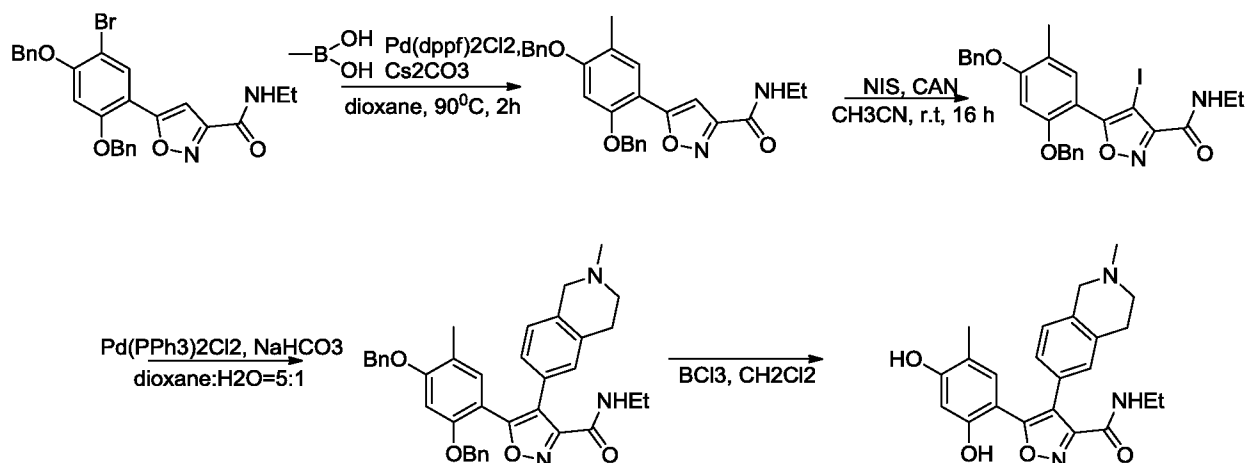
步骤 A: 根据实施例 30 步骤 B、C、D、E、F、G 和 H 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 B 中将 NBS 替换为 NCS, 该产物为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.72 (br. s., 1 H), 10.23 (br. s., 1 H), 8.95 (t, $J=5.65$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.18 (m, 4 H), 6.67 (br. s., 1 H), 4.45 (d, $J=14.31$ Hz, 1 H), 4.25 (dd, $J=15.43, 8.41$ Hz, 1 H), 3.60 (br. s., 1 H), 3.18 - 3.34 (m, 3 H), 3.10 (br. s., 1 H), 2.89 (br. s., 4 H), 1.09 (t, $J=7.15$ Hz, 3 H). MS: $[M+1] = 428$.

实施例 32

5-(2,4-二羟基-5-甲基苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在 25℃ 氮气保护下, 向 *N*-乙基-5-(5-溴-2,4-二甲氧基苯基) 异恶唑-3-甲酰胺 (1.0 克, 2.0 微摩尔) 和甲基硼酸 (177 毫克, 3.0 毫摩尔) 的二氧六环 (10.0 毫升) 混合物溶液中加入 Cs_2CO_3 (1.3 克, 4 毫摩尔) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (288 毫克, 400 微摩尔)。将混合物在 25℃ 下搅拌 10 分钟, 然后加热至 90℃ 并搅拌 2 小时。混合物冷却至 25℃, 并倾入水 (10 毫升) 中, 水相用 EA (5 毫升 x 3) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (50 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化 (200-300 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1), 得到 5-(5-甲基-2,4-二甲氧基苯基)-*N*-乙基-异恶唑-3-甲酰胺 (740 毫克, 85% 收率), 为黄色固体。MS (ESI) M/Z : 443 ($M+1$)。

步骤 B: 在室温 N_2 保护下, 向 5-(5-甲基-2,4-二甲氧基苯基)-*N*-乙基-异恶唑-3-甲酰胺 (740 毫克, 1.7 毫摩尔, 1.0 当量) 的 MeCN (30 mL) 溶液中, 加入 CAN (92 毫克, 167 微摩尔, 0.1 当量) 和 NIS (488 毫克, 2.2 毫摩尔, 1.3 当量)。混合物加热至 80 摄氏度并搅拌 12 小时。将混合物冷却至室温并倾入水 (30 毫升) 中, 水相用 EA (20 毫升 x 3) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (50 mL x 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩干燥。残余物通过硅胶色谱 (PE/EA = 3/1) 纯化, 得到 5-(5-甲基-2,4-二甲氧基苯基)-*N*-乙基-4-碘-异恶唑-3-甲酰胺 (450 毫克, 792 毫摩尔, 47.0% 产率), 为黄色油状物。

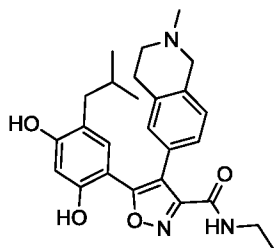
步骤 C: 在 25℃ 氮气保护下, 向 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (309 毫克, 679 微摩尔) 和 5-(5-甲基-2,4-二甲氧基苯基)-*N*-乙基-4-碘-异恶唑-3-甲酰胺 (450 毫克, 721 微摩尔) 的二氧六环 (5.0 毫升) 混合物溶液中加入 NaHCO_3 (228 毫克, 2.7 毫摩尔), H_2O (1.0 毫升) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (71 毫克, 102 微摩尔)。将混合物在 25℃ 下搅拌 10 分钟, 然后加热至 80℃ 并搅拌 12 小时。混合物冷却至 25℃, 并倾入水 (50 毫升) 中, 水相用 EA (40 毫升 x 3) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (50 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化 (200-300 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1, 3/1), 得到 5-(5-甲基-2,4-二甲氧基苯基)-*N*-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (280 毫克, 70% 收率), 为黄色油状物。MS

(ESI) M/Z: 588 (M+1)。

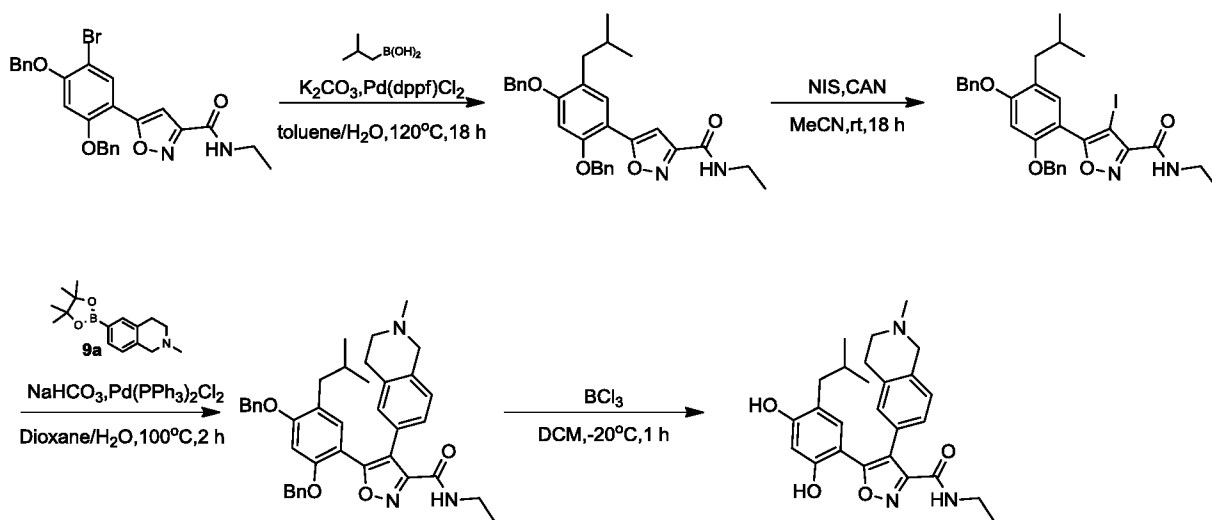
步骤 D: 在 0℃ 氮气保护下, 向 5-(5-甲基-2,4-二苄氧基苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (280 毫克 476 微摩尔) 的二氯甲烷 (10.00 毫升) 混合物溶液中滴加入 BCl₃/DCM (1.8 毫升, 1.0 摩尔/升)。将混合物在 0℃ 搅拌 1 小时。往混合物中滴加甲醇 (4 毫升), 并在减压下浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化 (formic acid, Column: Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 10u, Condition: 0.225%FA-ACN), 得到 5-(5-甲基-2,4-二羟基苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (57 毫克, 29% 收率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.90 (t, J=5.52 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.01 - 7.10 (m, 1 H), 6.95 (s, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 3.47 (s, 2 H), 3.23 (quin, J=6.78 Hz, 2 H), 2.67 - 2.75 (m, 2 H), 2.57 - 2.63 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 1.09 (t, J=7.15 Hz, 3 H) MS (ESI) M/Z: 408 (M+1)。

实施例 33

5-(5-异丁基-2,4-二羟基-苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在 25℃ 氮气保护下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-溴-苯基)-N-乙基-异恶唑-3-甲酰胺 (2.00 克, 3.94 毫摩尔, 1 当量) 和 异丁基硼酸 (803.67 毫克, 7.88 毫摩尔, 2 当量) 的甲苯 (50 毫升) 混合物溶液中加入 Na₂CO₃ (835.60 毫克, 7.88 毫摩尔, 2 当量), H₂O (2.0 毫升) 和 Pd(dppf)₂Cl₂ (576.86 毫克, 788.00 毫摩尔, 0.2 当量)。将混合物加热至 120℃ 并搅拌 18 小时。混合物通过硅藻土过滤, 并在减压下浓缩。

将残余物通过硅胶色谱法纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 6/1），得到 5-(2,4-二苄氧基-5-异丁基-苯基)-N-乙基-异恶唑-3-甲酰胺（500.00 毫克，26.19% 收率），为白色固体。

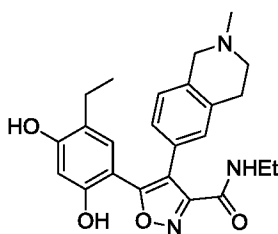
步骤 B：在室温 N₂ 保护下，向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丁基-苯基)-N-乙基-异恶唑-3-甲酰胺（500.00 毫克，1.03 毫摩尔，1.0 当量）的 MeCN（50 mL）溶液中，加入 CAN（54.67 毫克，103.00 微摩尔，0.10 当量）和 NIS（463.46 毫克，2.06 毫摩尔，2.00 当量）。混合物加热至 10 摄氏度并搅拌 18 小时。将混合物冷却至室温并倾入 Na₂SO₃ 水溶液（40 毫升）中，水相用 EA（30 毫升 x 3）萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤和真空浓缩干燥。将残余物通过硅胶色谱法纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 3/1），得到 5-(2,4-二苄氧基-5-异丁基-苯基)-N-乙基-4-碘-异恶唑-3-甲酰胺（400.00 毫克，655.22 微摩尔，63.61% 产率），为白色固体。

步骤 C：在 25℃ 氮气保护下，向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丁基-苯基)-N-乙基-4-碘-异恶唑-3-甲酰胺（400 毫克，655.22 毫摩尔，1 当量）和 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉（268.49 毫克，982.83 微摩尔，1.5 当量）的二氧六环（2.50 毫升）混合物溶液中加入 NaHCO₃（165.14 毫克，7.88 毫摩尔，2 当量），H₂O（0.5 毫升）和 Pd(PPh₃)₂Cl₂（45.99 毫克，65.52 微摩尔，0.10 当量）。将混合物加热至 90℃ 并搅拌 3 小时。混合物通过硅藻土过滤，并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化（二氯甲烷/甲醇 = 6/1），得到 5-(5-异丁基-2,4-二苄氧基-苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺（300.00 毫克，crude），为黄色固体。

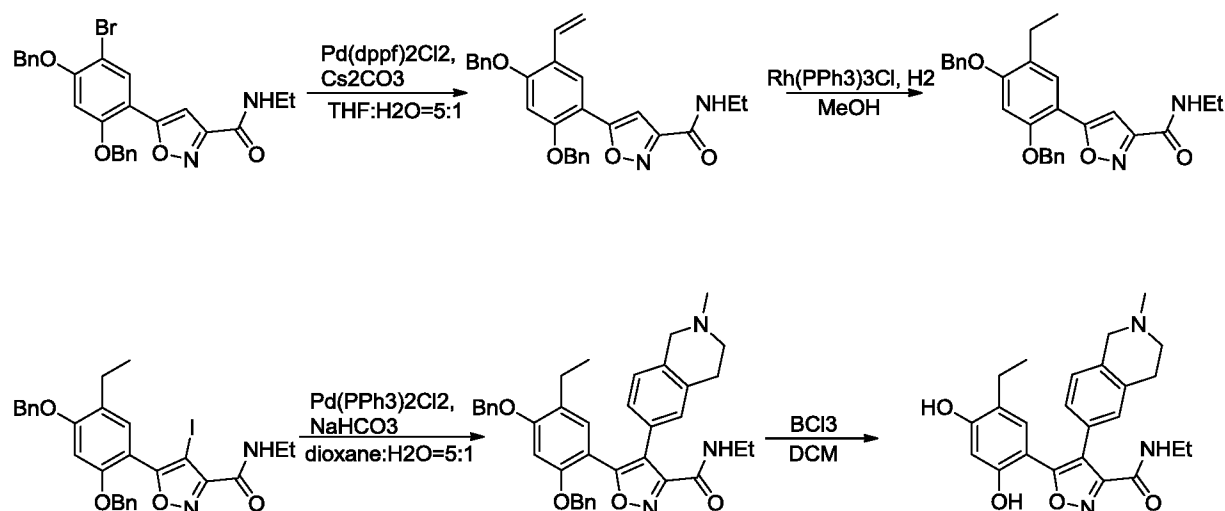
步骤 D：在 -20℃ 氮气保护下，向 5-(5-异丁基-2,4-二苄氧基-苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺（150.00 毫克，238.17 微摩尔）的二氯甲烷（10.00 毫升）混合物溶液中滴加入 BCl₃/DCM（1 毫升，1.0 摩尔/升）。将混合物于 -20℃ 搅拌 1 小时。往混合物中滴加甲醇（2 毫升），并在减压下浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化（formic acid, Column: Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 10u, Condition: 0.225%FA-ACN），得到 5-(5-异丁基-2,4-二羟基-苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺（28.20 毫克，26.34% 收率）。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 2.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.18-2.35 (m, 2H), 1.68 (dd, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). MS (ESI) *M*/*Z*: 450.3 (*M* + 1).

实施例 34

5-(5-乙基-2,4-二羟基-苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在 25℃氮气保护下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-溴-苯基)-N-乙基-异恶唑-3-甲酰胺 (1 克, 1.97 毫摩尔) 的四氢呋喃 (40 毫升) 和水 (4 毫升) 溶液中加入乙烯基三氟硼酸钾 (316.81 毫克, 2.36 毫摩尔) 和碳酸铯 (1.93 克, 5.91 毫摩尔)。混合物加热至 80℃并搅拌 12 小时。将混合物冷却至 25℃并倾入水 (30 毫升) 中, 水相用 EA (30 毫升 x 2) 萃取。合并的有机相用水 (50 mL) 和饱和盐水 (40 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩干燥。并在减压下浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (100~200 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯= 3/1), 得到标题产物 (700.00 毫克, 78.17% 产率), 为黄色固体。(MS:[M+1]=455.1)。

步骤 B: 在 25℃氢气保护下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-乙烯基-苯基)-N-乙基-异恶唑-3-甲酰胺 (0.7 克, 1.54 毫摩尔) 的甲醇 (20 毫升) 溶液中加入三三苯基磷氯化铑 (71.25 毫克, 77 微摩尔)。混合物加热至 50℃于 50psi 下搅拌 12 小时。将混合物冷却至 25℃, 过滤后减压浓缩。残余物用水 (20 毫升) 稀释中, 水相用 EA (10 毫升 x 2) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (30 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩干燥。并在减压下浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (100~200 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯= 2/1), 得到标题产物 (600.00 毫克, 85.06% 产率), 为黄色固体。(MS:[M+1]=457.1)

步骤 C: 在 25℃氮气保护下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-乙基-苯基)-N-乙基-异恶唑-3-甲酰胺 (0.6 克, 1.31 毫摩尔) 的乙腈 (20 毫升) 溶液中加入碘代丁二酰亚胺 (442.09 毫克, 1.96 毫摩尔)。混合物于 25℃下搅拌 12 小时。将混合物冷却至 25℃, 过滤后减压浓缩后加入硫代硫酸钠 (30 mL)。水相用 EA (20 毫升 x 2) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (40 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩干燥。并在减压下浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (100~200 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯= 3/1), 得到标题产物 (420.00 毫克, 55.05% 产率), 为黄色固体。(MS:[M+1]= 583.1)

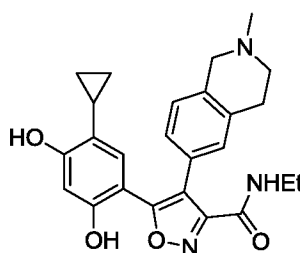
步骤 D: 在 25℃氮气保护下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-乙基-苯基)-N-乙基-4-碘-异恶唑-3-甲酰胺 (320 毫克, 549 微摩尔, 1 当量) 和 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (250 毫

克, 549 微摩尔, 1.0 当量) 的二氧六环 (5.0 毫升) 混合物溶液中加入 NaHCO_3 (184 毫克, 220 微摩尔, 4.0 当量), H_2O (1.0 毫升) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (39 毫克, 55 微摩尔, 0.10 当量)。将混合物加热至 80°C 并搅拌 12 小时。混合物通过硅藻土过滤, 并在减压下浓缩。将残余物通过制备型 TLC 纯化 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1), 得到 5-(5-乙基-2,4-二苄氧基-苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (67.00 毫克, 111 微摩尔, 20% 收率), 为棕色固体。MS: $[\text{M}+1]=602.3$

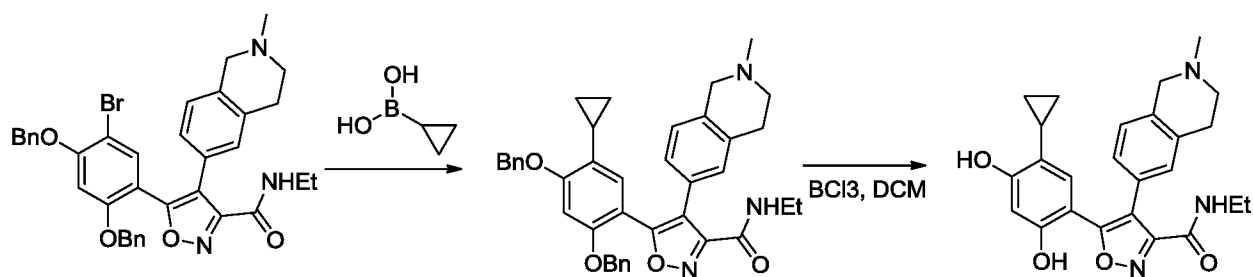
步骤 E: 在 25°C 氮气保护下, 向 5-(5-乙基-2,4-二苄氧基-苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (100.00 毫克 166 微摩尔) 的二氯甲烷 (10.00 毫升) 混合物溶液中滴加入 BCl_3/DCM (5 毫升, 1.0 摩尔/升)。将混合物于 25°C 搅拌 0.5 小时。往混合物中滴加甲醇 (10 毫升), 并在减压下浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化, 得到 5-(5-乙基-2,4-二羟基-苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (15 毫克, 36 微摩尔, 21% 收率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.90 (t, $J=5.52$ Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.09 (br. s., 2 H), 6.85 (s, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 3.50 (br. s., 2 H), 3.18 - 3.25 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 2.46 (br. s., 2 H), 2.30 - 2.41 (m, 4 H), 1.08 (t, $J=7.15$ Hz, 3 H), 0.98 (t, $J=7.40$ Hz, 3 H) MS (ESI) M/Z : 422 ($\text{M}+1$)。

实施例 35

5-(5-环丙基-2,4-二羟基-苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



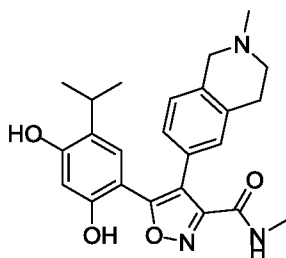
步骤 A: 在 25°C 氮气保护下, 向溶有 5-(2,4-苄氧基-5-溴-苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (1.10 克, 1.69 毫摩尔, 1.00 当量) 的 PhMe (10.00 毫升) 和 H_2O (2.1 毫升) 混合溶液中加入环丙基硼酸 (217.76 毫克, 2.54 毫摩尔, 1.50 当量) K_3PO_4 (717.47 毫克, 3.38 毫摩尔, 2.00 当量) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (75.88 毫克, 338.00 微摩尔, 0.20 当量)。混合物在 25°C 下搅拌 20 分钟, 然后加热

至 90℃并搅拌 12 小时。将混合物冷却至 25℃，将反应液倒入氯化铵溶液（20 毫升）中，并搅拌 10 分钟。水相用乙酸乙酯萃取（10 毫升×升）。将合并的有机相用饱和盐水（10 毫升×升），用无水硫酸钠干燥，过滤和真空浓缩。将残余物通过薄层层析板纯化（二氯甲烷：乙酸乙酯= 100/1~10/1），得到 5-(2,4-苄氧基-5-环丙基-苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-异恶唑-3-甲酰胺(300.00 毫克, 488.81 微摩尔, 28.92% 收率)，为黑色油状物

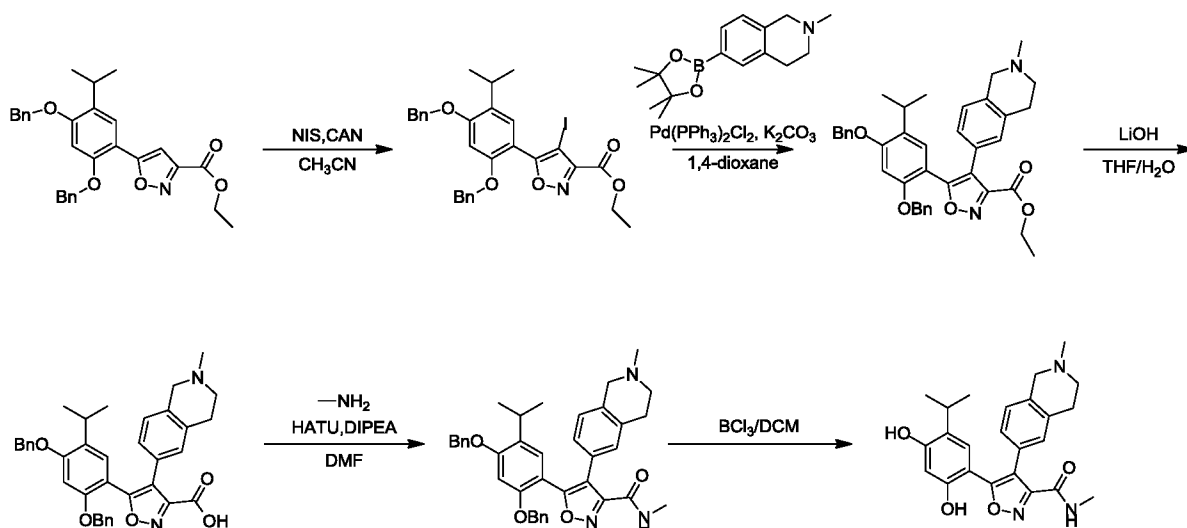
步骤 B：在 0℃氮气保护下，向 5-(2,4-苄氧基-5-环丙基-苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-异恶唑-3-甲酰胺（300 毫克 489 微摩尔）的二氯甲烷（30.00 毫升）混合物溶液中滴加入 BCl_3/DCM （1.9 毫升，1 摩尔/升）。将混合物在 0℃搅拌 1 小时。往混合物中滴加甲醇（4 毫升），并在减压下浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化（formic acid, Column: Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 10u, Condition: 0.225%FA-ACN），得到 5-(2,4-二羟基-5-环丙基-苯基)-N-乙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-异恶唑-3-甲酰胺（22 毫克，10%收率）。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =8.80 - 8.86 (m, 1 H), 6.90 - 7.01 (m, 3 H), 6.51 (s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 3.44 (s, 2 H), 3.16 - 3.27 (m, 2 H), 2.67 - 2.76 (m, 3 H), 2.55 - 2.60 (m, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.27 (br. s., 1 H), 1.08 (t, J =7.16 Hz, 3 H), 0.70 (d, J =8.29 Hz, 2 H), 0.28 (d, J =4.14 Hz, 2 H). MS (ESI) M/Z : 434 ($M+1$).

实施例 36

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-甲基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在室温 N_2 保护下, 向乙基-5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基) 异恶唑-3-甲酸酯 (4.00 克, 8.5 毫摩尔, 1.0 当量) 的 MeCN (50 mL) 溶液中, 加入 CAN (465 毫克, 848 微摩尔, 0.1 当量) 和 NIS (7.63 克, 34.0 毫摩尔, 4.0 当量)。混合物加热至 90 摄氏度并搅拌 12 小时。将混合物冷却至室温并倾入水 (40 毫升) 中, 水相用 EA (50 毫升 x 2) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (20 mL x 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩干燥。残余物通过硅胶色谱 (PE/EA=10/1~4/1) 纯化, 得到乙基-5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-碘-异恶唑-3-羧酸酯 (3.40 克), 为黄色固体。MS (ESI) M/Z: (M+1)。

步骤 B: 在 25°C 氮气保护下, 向 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (2.47 克, 9.0 毫摩尔) 和乙基-5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-碘-异恶唑-3-羧酸酯 (2.70 克, 4.5 毫摩尔) 的二氧六环 (30 毫升) 混合物溶液中加入 $NaHCO_3$ (1.52 克, 18.0 毫摩尔), H_2O (6.0 毫升) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (1.26 克, 1.80 mmol)。将混合物在 25°C 下搅拌 10 分钟, 然后加热至 110°C 并搅拌 18 小时。混合物冷却至 25°C, 并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化 (200-300 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯, 二氯甲烷/甲醇=5/1, 10/1), 得到乙基-5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酸酯 (1.4 克) 黄色油状物。MS (ESI) M/Z: 617 (M+1)。

步骤 C: 在 20°C 下, 向乙基-5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酸酯的 THF (15 毫升)/ H_2O (15 毫升) 混合物溶液中加入 LiOH (101 毫克, 4.2 毫摩尔)。将混合物在 20°C 下搅拌 2 小时。混合物用 HCl 调节 pH 到 6, 用 EA (30 毫升 x 3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩干燥。得到粗品 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酸 (1 克) 棕色固体。MS (ESI) M/Z: 589 (M+1)。

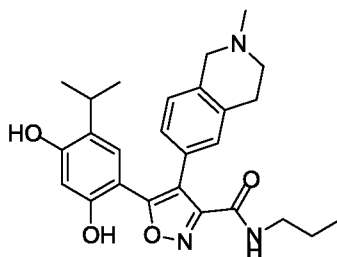
步骤 D: 在 20°C 下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酸 (200 毫克, 340 微摩尔) 的 DMF (5 毫升) 溶液中加入 DIPEA (220 毫克, 1.7 毫摩尔) 和 HATU (194 毫克, 510 微摩尔)。将混合物在 20°C 下搅拌 0.5 小时。随后加入甲胺盐酸盐 (30 毫克, 441 微摩尔), 该反应液在 20°C 下搅拌 1 小时。向反应液中加入 H_2O (20 毫升), 析出固体。固体通过过滤收集, 用水 (5 毫升) 洗, 干燥, 得到 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-甲基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (120 克) 黄色固体。MS (ESI) M/Z: 602 (M+1)。

步骤 E: 在 0°C 下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-甲基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (120 毫克, 199 微摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (5 毫升) 溶液中加入 BCl_3 (1M, 2 毫升, 10.0 当量)。将混合物在 20°C 搅拌 12 小时后, 加入 5 mL 的 MeOH 淬灭, 并将该混合物真空浓缩, 得到粗品。粗产物通过制备型 HPLC 纯化, 得到 5-(2,4-羟基-5-异丙基-苯基)-N-甲基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (38 毫克, 34% 收率)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.75 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.14-7.08 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.41-4.23 (m, 2H), 3.59

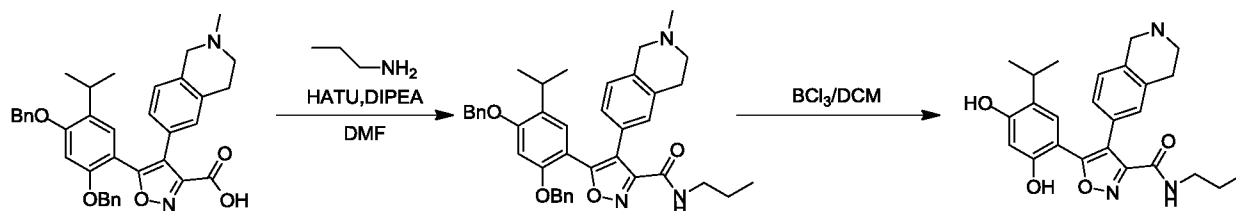
(brs, 1H), 3.04-2.99 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H). MS (ESI) M/Z : 422 ($M + 1$).

实施例 37

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-丙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



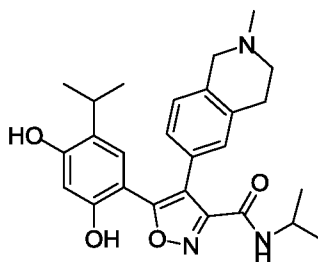
反应流程:



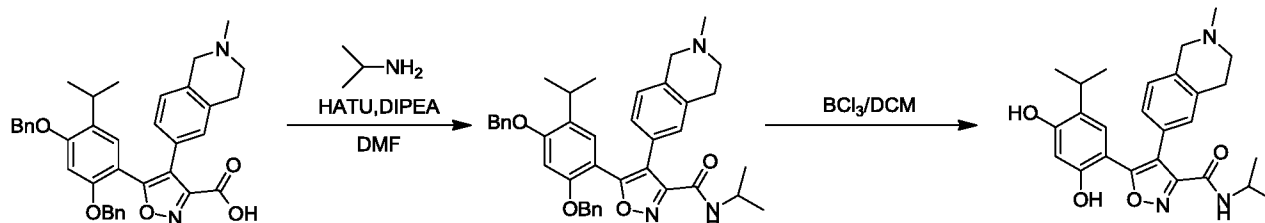
步骤 A: 根据实施例 36 步骤 D 和 E 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 D 中将甲胺盐酸盐替换为丙氨, 该产物为淡黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.87 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.45-4.21 (m, 2H), 3.58 (brs, 1H), 3.19-3.14 (m, 4H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS (ESI) M/Z : 450 ($M + 1$).

实施例 38

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-异丙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



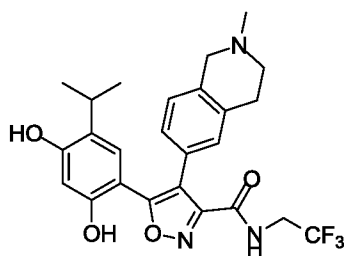
反应流程:



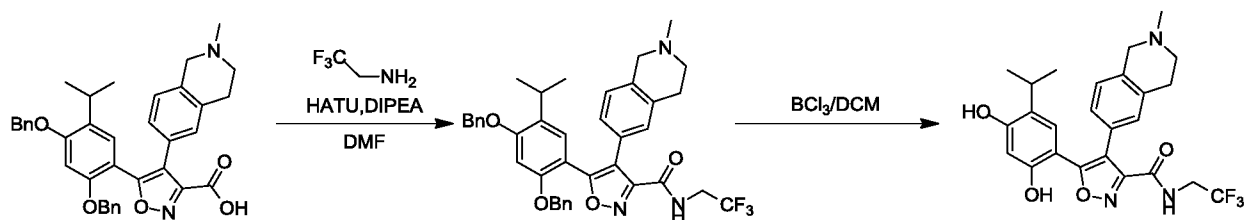
步骤 A: 根据实施例 36 步骤 D 和 E 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 D 中将甲胺盐酸盐替换为丙烷-2-氨, 该产物为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.46-4.24 (m, 2H), 4.01 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.60 (brs, 1H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.89 (brs, 5H), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H), 1.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 6 H). MS (ESI) *M*/*Z*: 450 (*M* + 1)。

实施例 39

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



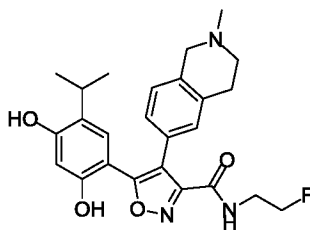
反应流程:



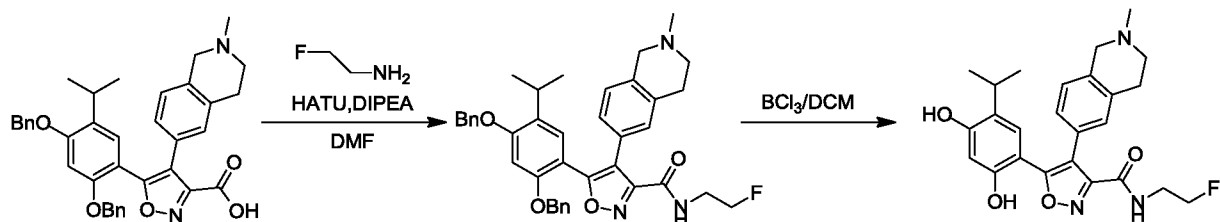
步骤 A: 根据实施例 36 步骤 D 和 E 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 D 中将甲胺盐酸盐替换为 2,2,2-三氟乙胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (brs, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.11-7.06 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.23 (brs, 2H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H). MS (ESI) *M*/*Z*: 490 (*M* + 1)。

实施例 40

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-(2-氟乙基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



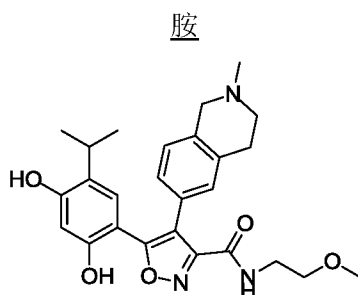
反应流程:



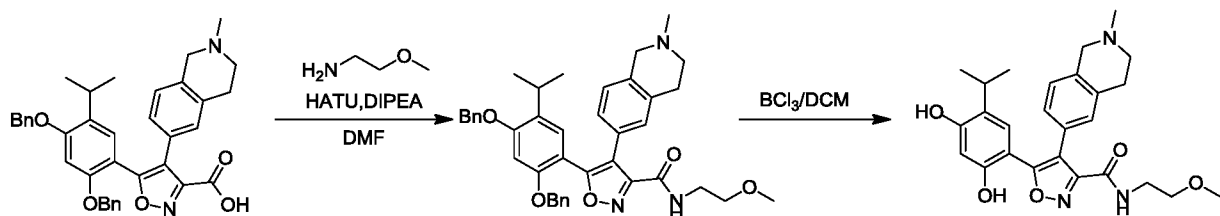
步骤 A: 根据实施例 36 步骤 D 和 E 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 D 中将甲胺盐酸盐替换为 2-氟乙胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (brs, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.13 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.58-4.44 (m, 2H), 4.22 (brs, 1H), 3.56-3.36 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 4H), 2.90 (brs, 5H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H). MS (ESI) *M* / *Z*: 454 (*M* + 1)。

实施例 41

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



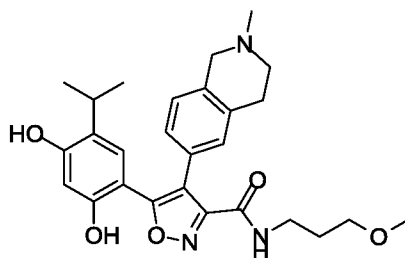
反应流程:



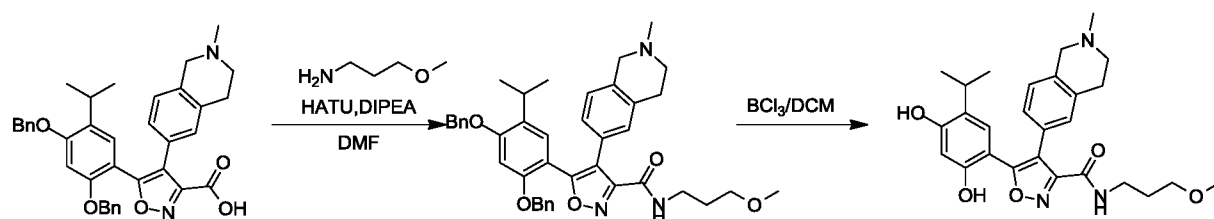
步骤 A: 根据实施例 36 步骤 D 和 E 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 D 中将甲胺盐酸盐替换为 2-甲氧基乙胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.55 (brs, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.28 (brs, 3H), 3.44-3.37 (m, 6H), 3.26 (s, 3H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H). MS (ESI) *M* / *Z*: 466 (*M* + 1)。

实施例 42

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-(3-甲氧基丙基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



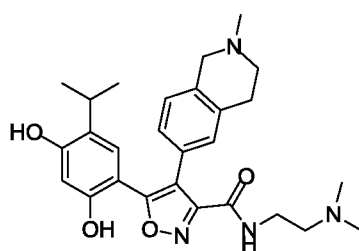
反应流程:



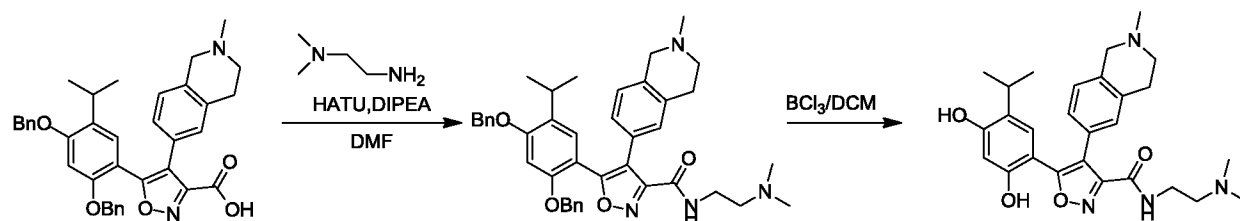
步骤 A: 根据实施例 36 步骤 D 和 E 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 D 中将甲胺盐酸盐替换为 3-甲氧基丙烷-1-胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.77 (brs, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.89 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.45-4.20 (m, 2H), 3.58 (brs, 1H), 3.32-3.21 (m, 7H), 3.19-2.99 (m, 3H), 2.87 (brs, 4H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H). MS (ESI) M/Z : 480 ($M + 1$).

实施例 43

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-[2-(二甲胺基)乙基]-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



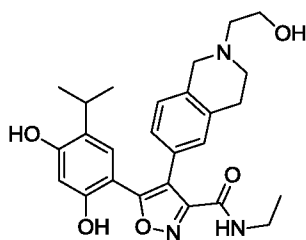
反应流程:



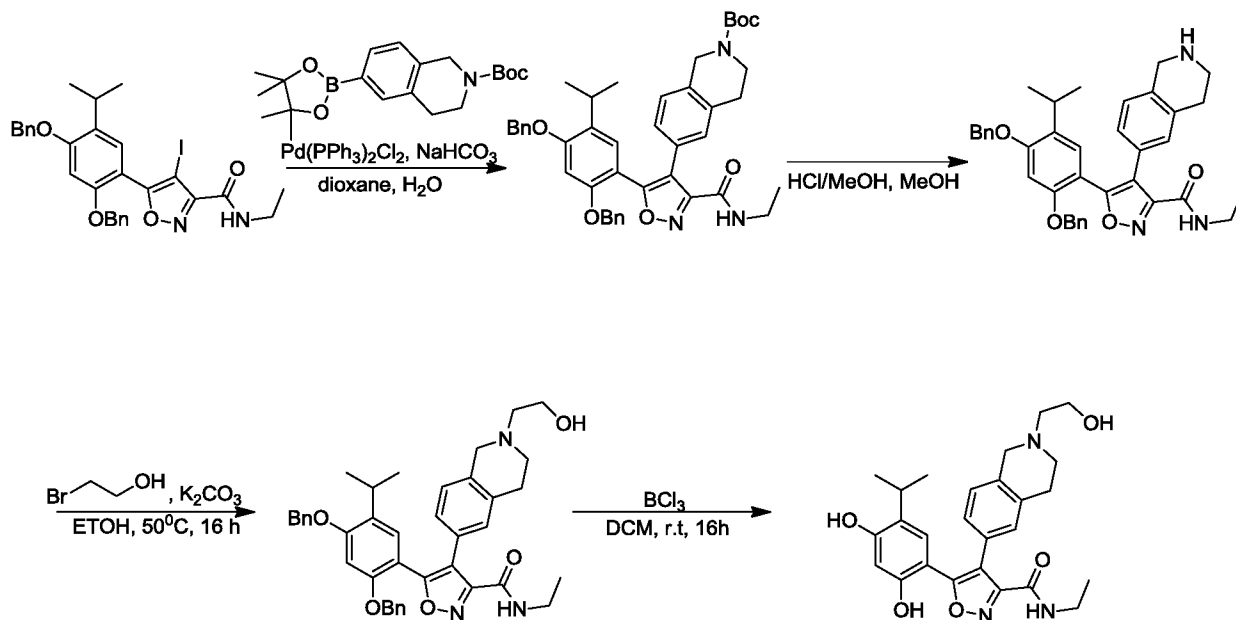
步骤 A: 根据实施例 36 步骤 D 和 E 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 D 中将甲胺盐酸盐替换为 *N,N'*-二甲基乙烷-1,2-二胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.83 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.05 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.24 (brs, 2H), 3.59-3.58 (m, 3H), 3.19 (brs, 4H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.77 (s, 6H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H). MS (ESI) M/Z : 479 ($M + 1$), 240 ($M/2 + 1$).

实施例 44

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-(2-羟基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在氮气保护下, 将叔丁基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-甲酸酯 (4.00 克, 11.1 毫摩尔, 1.6 当量), 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-碘-异恶唑-3-羧酸乙酯 (4.10 克, 6.9 毫摩尔, 1.0 当量), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (723 毫克, 1.0 毫摩尔, 0.15 当量) 和 NaHCO_3 (2.31 克, 27.5 毫摩尔, 4.0 当量) 加入二氧六环 (40 毫升) 和水 (8 毫升) 的混合溶液中。混合物在 N_2 保护下加热至 80°C 搅拌 16 小时。冷却后, 将反应混合物倒入水 (50 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (40 mL x 3) 萃取。将有机相用饱和盐水 (50 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到残余物。残余物经硅胶色谱 (石油醚/乙酸乙酯 = 50/1~3/1) 纯化, 得到叔丁基 6-[5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-3-(乙基氨基甲酰基) 异恶唑-4-基]-(3,4-二氢异喹啉)-2 (1H)-甲酸酯 (4.8 克, 6.8 毫摩尔, 99% 产率), 为黄色固体。MS: $[\text{M}-56] = 646$ 。

步骤 B: 将叔丁基 6-[5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-3-(乙基氨基甲酰基) 异恶唑-4-基]-(3,4-二氢异喹啉)-2 (1H)-甲酸酯 (750 毫克, 1.07 毫摩尔, 1.00 当量) 的 HCl/MeOH (4M, 6.00 毫升) 混合物在 25°C 下搅拌 30 分钟。在 40°C 浓缩该混合物, 得到产物 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (630 毫克, 1.07 毫摩尔, 98% 产率), 为黄色固体。

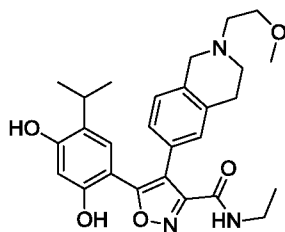
步骤 C: 将 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (4.00 克, 382 微摩尔, 1.0 当量), K_2CO_3 (158 毫克, 1.2 毫摩尔, 3.0 当量), 2-溴乙醇 (72 毫克, 570 微摩尔, 1.5 当量) 加入乙醇 (5 毫升) 中。混合物加热至 50°C 搅拌 12 小时。冷却后, 将反应混合物浓

缩干, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL x 2) 萃取。将有机相用饱和盐水 (20 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到残余物。残余物经硅胶色谱 (二氯甲烷/甲醇 = 50/1~15/1) 纯化, 得到 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-[2-(2-羟基乙基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)]异恶唑-3-甲酰胺 (132 毫克, 204 微摩尔, 53% 产率), 为白色固体。MS: $[M+1] = 646.3$ 。

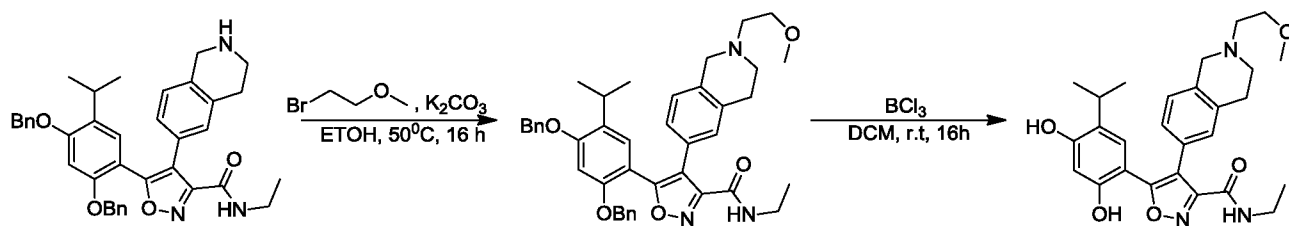
步骤 D: 在 0°C 下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-[2-(2-羟基乙基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)]异恶唑-3-甲酰胺 (132 毫克, 204 微摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (5.0 毫升) 溶液中滴入 BCl_3 的 DCM 溶液 (1M, 2.0 毫升, 10.0 当量), 用时 5 分钟。将悬浮液在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后升温至 25°C 并搅拌 2 小时。将混合物冷却至 0°C, 并缓慢加入 MeOH (1 毫升) 淬灭, 并真空浓缩, 得到残余物。残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到 5-(2,4-羟基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-[2-(2-羟基乙基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)]异恶唑-3-甲酰胺 (51 毫克, 110 微摩尔, 53.6% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8.85$ (t, $J=5.52$ Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 6.94 - 7.01 (m, 3 H), 6.86 (s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 4 H), 3.24 (dd, $J=13.18, 6.90$ Hz, 5 H), 3.02 (dt, $J=13.80, 6.90$ Hz, 2 H), 2.68 (br. s., 4 H), 2.34 (br. s., 1 H), 1.09 (t, $J=7.15$ Hz, 3 H), 1.00 (d, $J=6.78$ Hz, 6 H). MS (ESI) M/Z : 466 ($M+1$)。

实施例 45

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



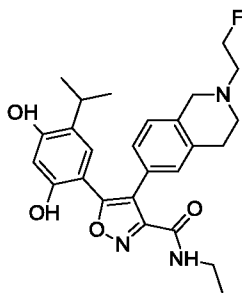
反应流程:



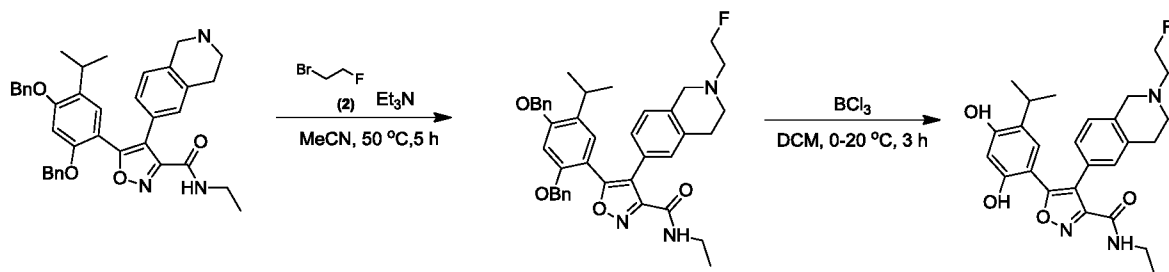
步骤 A: 根据实施例 44 步骤 C 和 D 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 C 中将 2-溴乙醇替换为 1-溴-2-甲氧基乙烷。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 10.59$ (br. s., 1 H), 9.85 (s, 1 H), 9.71 (s, 1 H), 8.91 (t, $J=5.65$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.20 (m, 3 H), 6.83 - 6.93 (m, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 4.43 - 4.52 (m, 1 H), 4.26 - 4.36 (m, 1 H), 3.63 - 3.83 (m, 3 H), 3.38 - 3.44 (m, 2 H), 3.32 (s, 4 H), 3.23 (quin, $J=6.78$ Hz, 2 H), 3.08 - 3.18 (m, 1 H), 3.02 (dt, $J=13.74, 6.81$ Hz, 1 H), 2.84 - 2.95 (m, 1 H), 1.09 (t, $J=7.15$ Hz, 3 H), 1.01 (d, $J=6.78$ Hz, 6 H).. MS (ESI) M/Z : 480 ($M+1$)。

实施例 46

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-(2-氟乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:

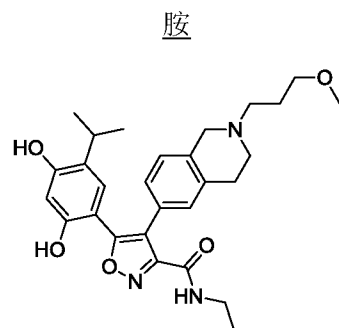


步骤 A: 将 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (150 毫克, 250 微摩尔, 1.0 当量), 三乙胺 (63 毫克, 623 微摩尔, 2.5 当量), 1-溴-2-氟乙烷 (44 毫克, 350 微摩尔, 1.4 当量) 加入乙腈 (3 毫升) 中。混合物加热至 50°C 搅拌 5 小时。冷却后, 将反应混合物真空浓缩得到残余物。残余物经制备 TLC 纯化, 得到 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-[2-(2-氟乙基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)]异恶唑-3-甲酰胺 (120 毫克, 185 微摩尔, 74% 产率), 为黄色固体。MS: [M+1]=646.3.

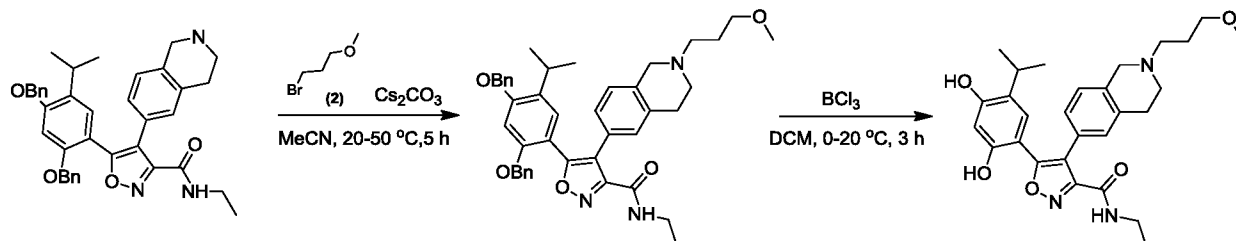
步骤 B: 在 0°C 下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-[2-(2-氟乙基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)]异恶唑-3-甲酰胺 (120 毫克, 185 微摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (8.0 毫升) 溶液中滴入 BCl₃ 的 DCM 溶液 (1M, 1.9 毫升, 10.0 当量), 用时 5 分钟。将悬浮液在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后升温至 25°C 并搅拌 2 小时。将混合物冷却至 0°C, 并缓慢加入 MeOH (4 毫升) 淬灭, 并真空浓缩, 得到残余物。残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到 5-(2,4-羟基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-[2-(2-氟乙基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)]异恶唑-3-甲酰胺 (48 毫克, 96 微摩尔, 52% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm: 1.01 (d, *J* = 6.90 Hz, 6 H); 1.08 (t, *J* = 7.22 Hz, 3 H); 2.91 (d, *J* = 15.69 Hz, 1 H); 3.01 (dt, *J* = 13.77, 6.85 Hz, 1 H); 3.08 - 3.28 (m, 3 H); 3.37 - 3.41 (m, 1 H); 3.49 - 3.82 (m, 3 H); 4.24 - 4.62 (m, 2 H); 4.79 - 5.10 (m, 2 H); 6.46 (s, 1 H); 6.88 (s, 1 H); 7.05 - 7.19 (m, 3 H); 8.91 (t, *J* = 5.65 Hz, 1 H); 9.70 (s, 1 H); 9.83 (s, 1 H); 11.01 (br. s., 1 H). MS (ESI) *M*/*Z*: 468 (*M* + 1).

实施例 47

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-(3-甲氧基丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



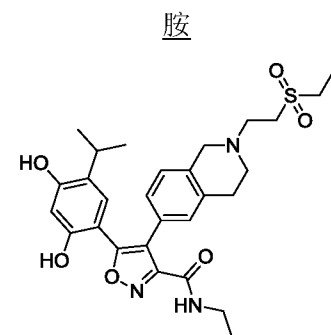
反应流程



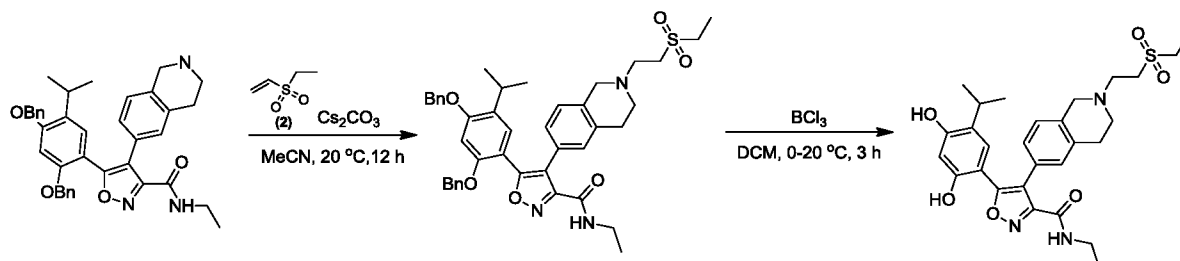
步骤 A: 根据实施例 46 步骤 A 和 B 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 A 中将 1-溴-2-氟乙烷替换为 1-溴-3-甲氧基丙烷, 三乙胺替换为碳酸铯。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm : 1.01 (d, *J* = 6.90 Hz, 6 H); 1.09 (t, *J* = 7.15 Hz, 3 H); 1.96 - 2.08 (m, 2 H); 2.89 (d, *J* = 17.32 Hz, 1 H); 2.97 - 3.17 (m, 2 H); 3.19 - 3.27 (m, 8 H); 3.41 (t, *J* = 5.90 Hz, 3 H); 3.67 (d, *J* = 10.67 Hz, 1 H); 4.25 (dd, *J* = 15.56, 8.03 Hz, 1 H); 4.50 (d, *J* = 15.18 Hz, 1 H); 6.47 (s, 1 H); 6.88 (s, 1 H); 7.07 - 7.18 (m, 3 H); 8.91 (t, *J* = 5.65 Hz, 1 H); 9.70 (s, 1 H); 9.83 (s, 1 H); 10.53 (br. s., 1 H). MS (ESI) *M*/*Z*: 494 (*M* + 1)。

实施例 48

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-(2-乙基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰



反应流程

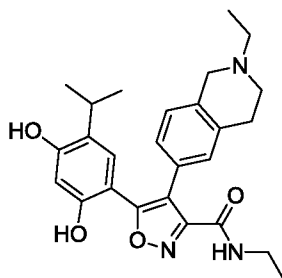


步骤 A: 根据实施例 46 步骤 A 和 B 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 A 中将 1-溴-2-氟乙

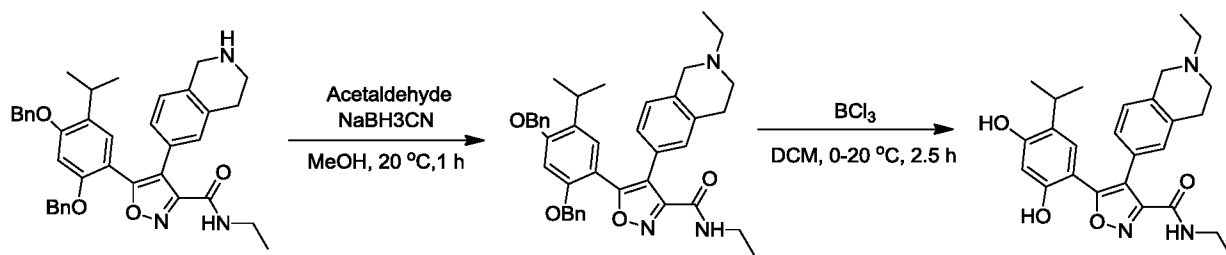
烷替换为 1-乙烯基-磺酰乙烷。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm : 0.96 - 1.13 (m, 9 H); 1.28 (t, *J* = 7.44 Hz, 3 H); 2.86 - 3.16 (m, 3 H); 3.16 - 3.31 (m, 5 H); 3.52 - 3.97 (m, 5 H); 4.18 - 4.72 (m, 2 H); 6.46 (s, 1 H); 6.89 (s, 1 H); 7.04 - 7.20 (m, 3 H); 8.91 (t, *J* = 5.65 Hz, 1 H); 9.60 - 9.94 (m, 2 H); 11.20 (br. s., 1 H). MS (ESI) *M*/*Z*: 542 (*M* + 1)。

实施例 49

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



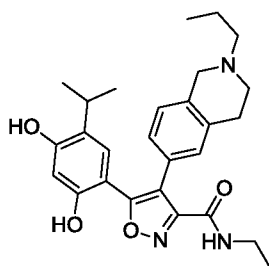
步骤 A: 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (150 毫克, 250 微摩尔, 1.0 当量) 的甲醇 (3 mL) 溶液中加入乙醛 (274 毫克, 433.3 微摩尔, 10.00 当量), 乙酸 (1.3 毫克, 21.7 微摩尔, 0.50 当量), 四异丙基氧钛 (6.2 毫克, 2.5 毫摩尔, 10 当量)。将混合液在 30°C 下搅拌 0.5 小时后加入 NaBH₃CN (78 毫克, 1.3 毫摩尔, 5.0 当量), 并将该混合物再搅拌 12 小时。向反应液加入水 (10 毫升), 并过滤, 滤液用 DCM (10 mL x 3) 萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤 (5 mL x 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。剩余物用制备 TLC 纯化得到 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (60 毫克, 95 微摩尔, 38% 产率), 为无色油状物。

步骤 B: 在 0°C 下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (60 毫克, 95 微摩尔, 1.0 当量) 的无水 DCM (8 mL) 中缓慢滴入溶液中滴入 BCl₃ 的 DCM 溶液 (1M, 1.0 毫升, 10.0 当量), 用时 5 分钟。将悬浮液在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后升温至 25°C 并搅拌 2 小时。将混合物冷却至 0°C, 并缓慢加入 MeOH (2 毫升) 淬灭, 并真空浓缩, 得到残余物。残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到 5-(2,4-羟基-5-异丙基-苯基)-*N*-乙基-4-(2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (15 毫克, 30 微摩尔, 32% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm :

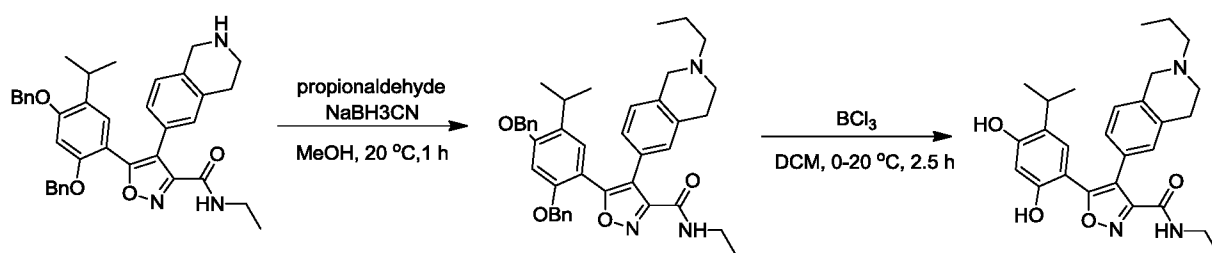
1.02 (d, $J = 6.90$ Hz, 6 H); 1.09 (t, $J = 7.15$ Hz, 3 H); 1.32 (t, $J = 7.22$ Hz, 3 H); 2.89 (d, $J = 17.07$ Hz, 1 H); 3.03 (dt, $J = 13.71, 6.89$ Hz, 1 H); 3.08 - 3.29 (m, 7 H); 3.65 (d, $J = 11.17$ Hz, 1 H); 4.22 (dd, $J = 15.31, 8.16$ Hz, 1 H); 4.48 (d, $J = 15.06$ Hz, 1 H); 6.48 (s, 1 H); 6.89 (s, 1 H); 7.06 - 7.18 (m, 3 H); 8.91 (t, $J = 5.71$ Hz, 1 H); 9.71 (s, 1 H); 9.85 (s, 1 H); 10.61 (br. s., 1 H). MS (ESI) M/Z : 450 ($M + 1$).

实施例 50

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



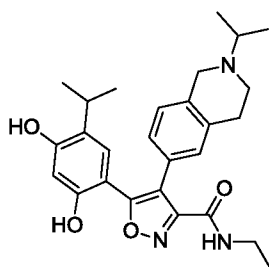
反应流程:



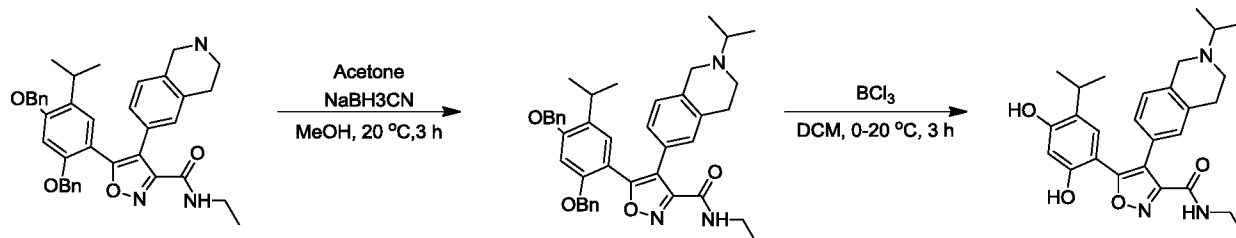
步骤 A: 根据实施例 49 步骤 A 和 B 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 B 中将乙醛替换为丙醛。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.88 - 1.13 (m, 12 H); 1.77 (d, $J = 8.16$ Hz, 2 H); 2.90 (d, $J = 16.94$ Hz, 1 H); 2.97 - 3.05 (m, 1 H); 3.11 (br. s., 3 H); 3.19 - 3.30 (m, 4 H); 3.64 (br. s., 1 H); 4.13 - 4.56 (m, 2 H); 6.46 (s, 1 H); 6.88 (s, 1 H); 7.09 - 7.19 (m, 3 H); 8.90 (t, $J = 5.46$ Hz, 1 H); 9.68 (s, 1 H); 9.82 (s, 1 H); 10.37 (br. s., 1 H). MS (ESI) M/Z : 464 ($M + 1$).

实施例 51

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



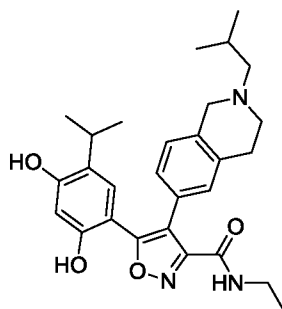
反应流程:



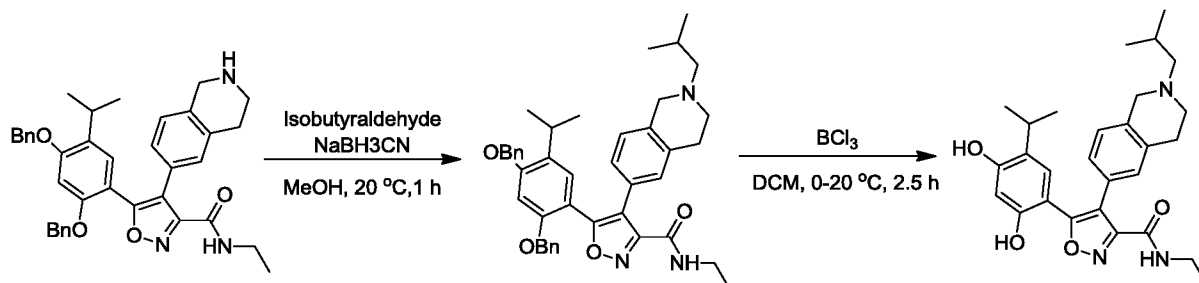
步骤 A: 根据实施例 49 步骤 A 和 B 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 B 中将乙醛替换为丙酮。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.97 - 1.13 (m, 9 H); 1.25 - 1.41 (m, 6 H); 2.82 - 2.93 (m, 1 H); 2.97 - 3.08 (m, 1 H); 3.13 - 3.28 (m, 4 H); 3.60 (br. s., 2 H); 4.23 - 4.43 (m, 2 H); 6.49 (s, 1 H); 6.91 (s, 1 H); 7.06 - 7.24 (m, 3 H); 8.92 (t, *J* = 5.58 Hz, 1 H); 9.58 - 9.95 (m, 2 H); 10.53 (br. s., 1 H). MS (ESI) *M*/*Z*: 464 (*M* + 1)。

实施例 52

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-异丁基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:

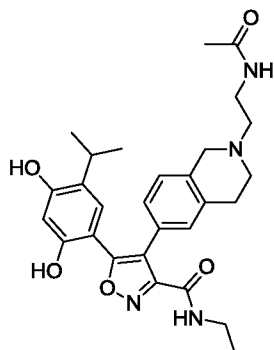


步骤 A: 根据实施例 49 步骤 A 和 B 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 B 中将乙醛替换为 2-甲基丙醛。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.94 - 1.13 (m, 15 H); 2.05 - 2.26 (m, 1H); 2.91 (d, *J* = 17.57 Hz, 1 H); 2.99 - 3.08 (m, 3 H); 3.19 - 3.27 (m, 3 H); 3.66 (br. s., 1 H); 4.26 (dd, *J* = 15.75, 7.47 Hz, 1 H); 4.51 (d, *J* = 15.43 Hz, 1 H); 6.46 (s, 1H); 6.88 (s, 1 H); 7.05 - 7.21 (m, 3 H); 8.89 (t, *J* = 5.14 Hz, 1 H); 9.61 - 9.87 (m, 3 H). MS (ESI) *M*/*Z*: 478 (*M* + 1)。

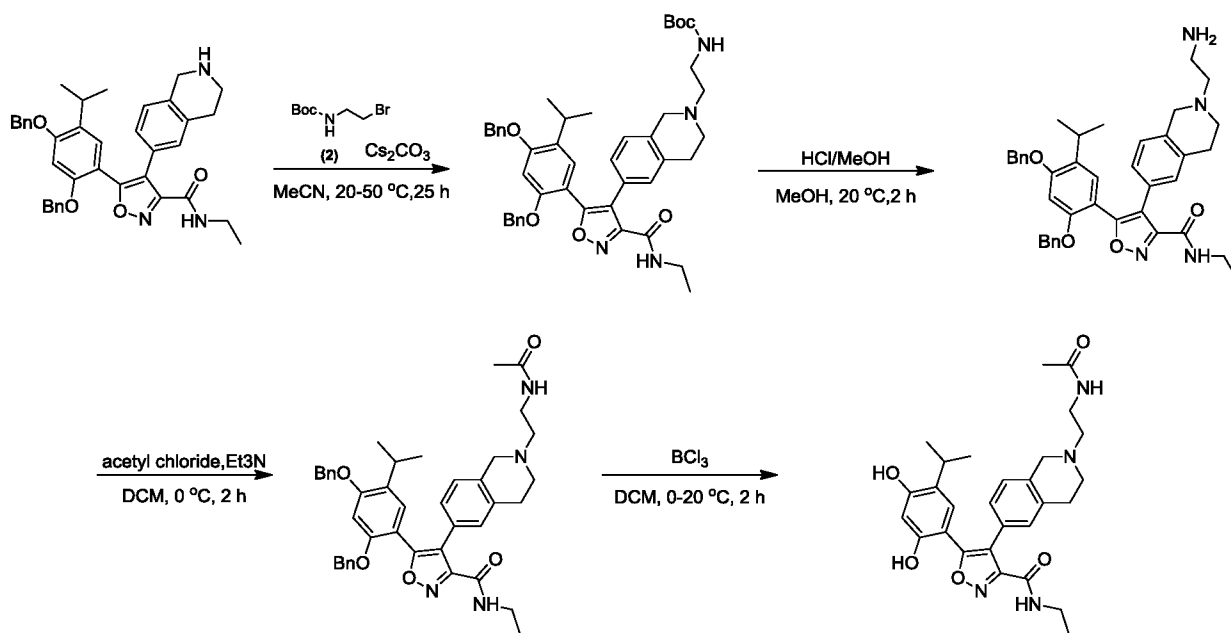
实施例 53

4-(2-(2-乙酰氨基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基异恶唑-3-甲酰胺

酰胺



反应流程:



步骤 A: 将 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺 (300 毫克, 499 微摩尔, 1.0 当量), 碳酸铯 (244 毫克, 748 微摩尔, 1.5 当量), 叔丁基 N-(2-溴乙基)氨基甲酸酯 (168 毫克, 748 微摩尔, 1.5 当量) 加入乙腈 (5 毫升) 中。混合物加热至 50°C 搅拌 25 小时。冷却后, 将反应混合物真空浓缩得到残余物。残余物经制备 TLC 纯化, 得到叔丁基 N-[2-[6-[5-(2,4-苄氧基-5-异丙基苯基)-3-(乙基氨基甲酰基)异恶唑-4-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙基]甲酸酯 (250 毫克, 336 微摩尔, 67% 产率), 为棕色固体。

步骤 B: 将叔丁基 N-[2-[6-[5-(2,4-苄氧基-5-异丙基苯基)-3-(乙基氨基甲酰基)异恶唑-4-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基]乙基]甲酸酯 (250 毫克, 336 微摩尔, 1.00 当量) 的 HCl/MeOH (4M, 6.00 毫升) 混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。在 40°C 浓缩该混合物, 得到产物 4-(2-(2-氨基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2,4-苄氧基-5-异丙基苯基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺 (250 毫克, 粗品), 为棕色固体。

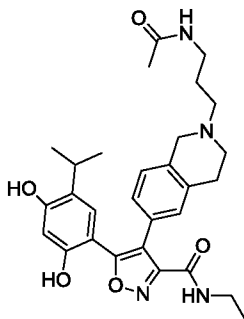
步骤 C: 在 0 度下, 将乙酰氯 (39 毫克, 496 微摩尔, 2.0 当量) 加入到 4-(2-(2-氨基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2,4-苄氧基-5-异丙基苯基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺 (170 毫克, 248 微摩尔, 1.0 当量), 三乙胺 (100 毫克, 991 微摩尔, 4.0 当量) 的 DCM (6 毫升) 溶液中。混合物在 0°C 下搅拌

2 小时。将反应混合物真空浓缩得到残余物。残余物经制备 TLC 纯化, 得到 4-(2-(2 乙酰氨基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2,4-苄氧基-5-异丙基苯基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺 (150 毫克, 218 微摩尔, 88% 产率), 为黄色固体。

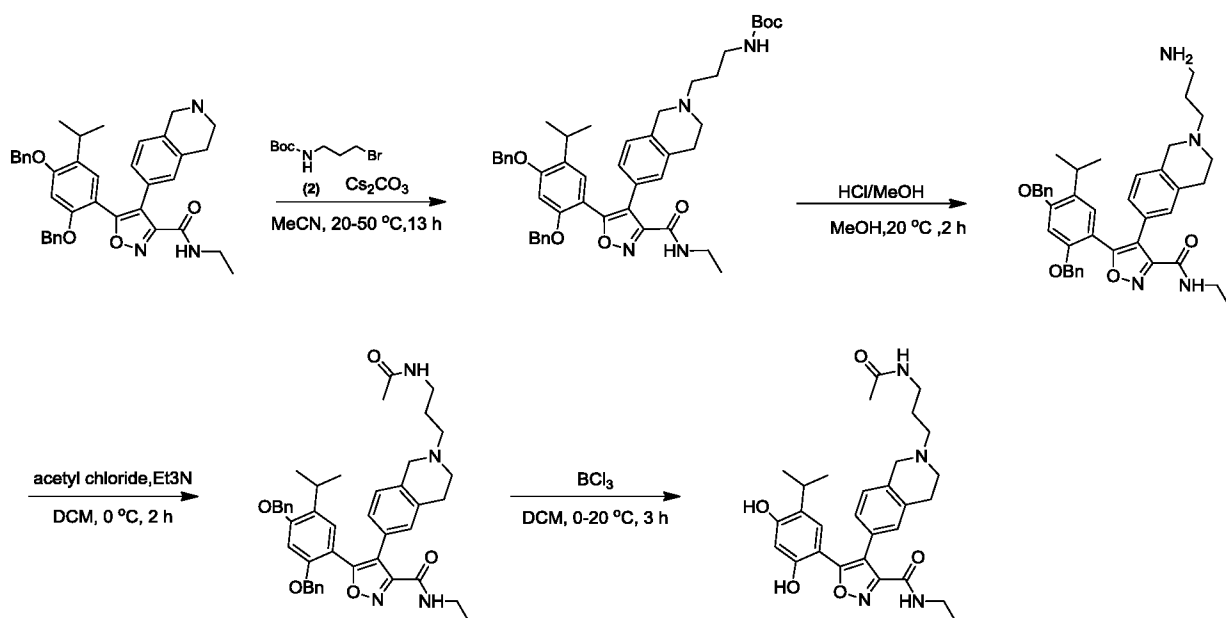
步骤 D: 在 0°C 下, 向 4-(2-(2 乙酰氨基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-5-(2,4-苄氧基-5-异丙基苯基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺 (100 毫克, 146 微摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (5.0 毫升) 溶液中滴入 BCl_3 的 DCM 溶液 (1M, 1.5 毫升, 10.0 当量), 用时 5 分钟。将悬浮液在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后升温至 25°C 并搅拌 2 小时。将混合物冷却至 0°C, 并缓慢加入 MeOH (3 毫升) 淬灭, 并真空浓缩, 得到残余物。残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到 4-(2-(2-乙酰氨基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺 (60 毫克, 118 微摩尔, 81% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm : 0.95 - 1.14 (m, 9 H); 1.79 - 1.88 (m, 3 H); 2.90 (d, $J = 16.94$ Hz, 1 H); 2.97 - 3.07 (m, 1 H); 3.10 - 3.34 (m, 6 H); 3.51 (d, $J = 5.65$ Hz, 2 H); 3.71 (d, $J = 10.67$ Hz, 1 H); 4.28 (dd, $J = 15.75, 7.72$ Hz, 1 H); 4.55 (d, $J = 15.31$ Hz, 1 H); 6.43 - 6.52 (m, 1 H); 6.84 - 6.92 (m, 1 H); 7.06 - 7.20 (m, 3 H); 8.30 (t, $J = 5.58$ Hz, 1 H); 8.90 (t, $J = 5.71$ Hz, 1 H); 9.56 - 9.95 (m, 2 H); 10.52 (br. s., 1 H). MS (ESI) M/Z : 507 ($M + 1$)。

实施例 54

4-(2-(2-乙酰氨基丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺



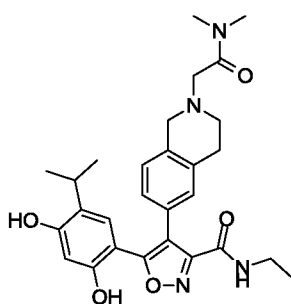
反应流程:



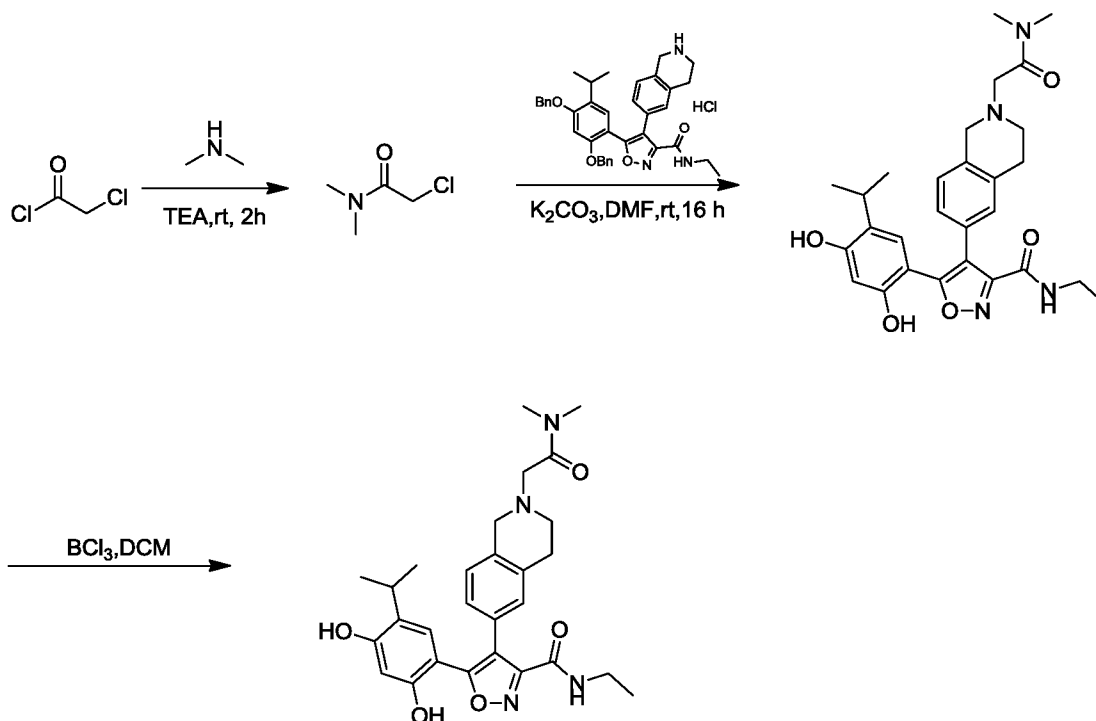
步骤 A: 根据实施例 53 步骤 A、B 和 C 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 A 中将叔丁基 N-(2-溴乙基) 氨基甲酸酯替换为叔丁基 N-(3-溴丙基) 氨基甲酸酯。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm: 1.01 (d, *J* = 6.90 Hz, 6 H); 1.08 (t, *J* = 7.22 Hz, 3 H); 1.81 (s, 3 H); 1.86 - 1.96 (m, 2 H); 2.88 (d, *J* = 17.19 Hz, 1 H); 2.96 - 3.34 (m, 10 H); 4.23 (dd, *J* = 15.62, 7.97 Hz, 1 H); 4.47 (d, *J* = 14.18 Hz, 1 H); 6.48 (s, 1 H); 6.88 (s, 1 H); 7.07 - 7.17 (m, 3 H); 8.10 (t, *J* = 5.71 Hz, 1 H); 8.90 (t, *J* = 5.65 Hz, 1 H); 9.52 - 10.02 (m, 2 H); 10.69 (br. s., 1 H). MS (ESI) *M/Z*: 521 (*M* + 1)。

实施例 55

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(2-(2-(二甲基氨基)-2-乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 将 2-氯乙酰氯 (3.00 克, 26.6 毫摩尔, 1.6 当量), 二甲胺盐酸盐 (2.38 克, 29.2 毫摩尔, 1.1 当量) 和三乙胺 (8.0 克, 79.7 毫摩尔, 3.0 当量) 加入 DCM (30 毫升) 中。混合物 15℃ 搅拌 3 小时。将反应混合物倒入水 (30 毫升) 中, 用 DCM (50 mL x 2) 萃取。将有机相用稀盐酸 (30 mL x 2, 1M) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩得到 2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (2.5 克, 20.6 毫摩尔, 77% 产率), 为黄色油状物。

步骤 B: 将 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (200 毫克, 313 微摩尔, 1.0 当量), K₂CO₃ (130 毫克, 940 微摩尔, 3.0 当量), 2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (114 毫克, 940 微摩尔, 3.0 当量) 加入 DMF (4 毫升) 中。混合物在 15℃ 搅拌 16 小时。将反应混合物加入水 (30 mL) 中, 过滤收集固体得到 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-(2-(2-(二甲基氨基)-2-乙酰基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺 (195 毫克, 粗品, 74% 纯度), 为白色固体。

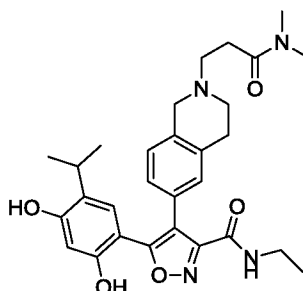
步骤 C: 在 0℃ 下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-(2-(2-(二甲基氨基)-2-乙酰基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺 (190 毫克, 277 微摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (10.0 毫升) 溶液中滴入 BCl₃ 的 DCM 溶液 (1M, 3.0 毫升, 10.0 当量), 用时 5 分钟。将悬浮液在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后升温至 25℃ 并搅拌 2 小时。将混合物冷却至 0℃, 并缓慢加入 MeOH (6 毫升) 淬灭, 并真空浓缩, 得到残余物。残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(2-(2-(二甲基氨基)-2-乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺 (78 毫克, 138 微摩尔, 49.8% 产率)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.22 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.92 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.32-4.55 (m, 4H), 3.63 (brs, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.10-3.14 (m, 1H),

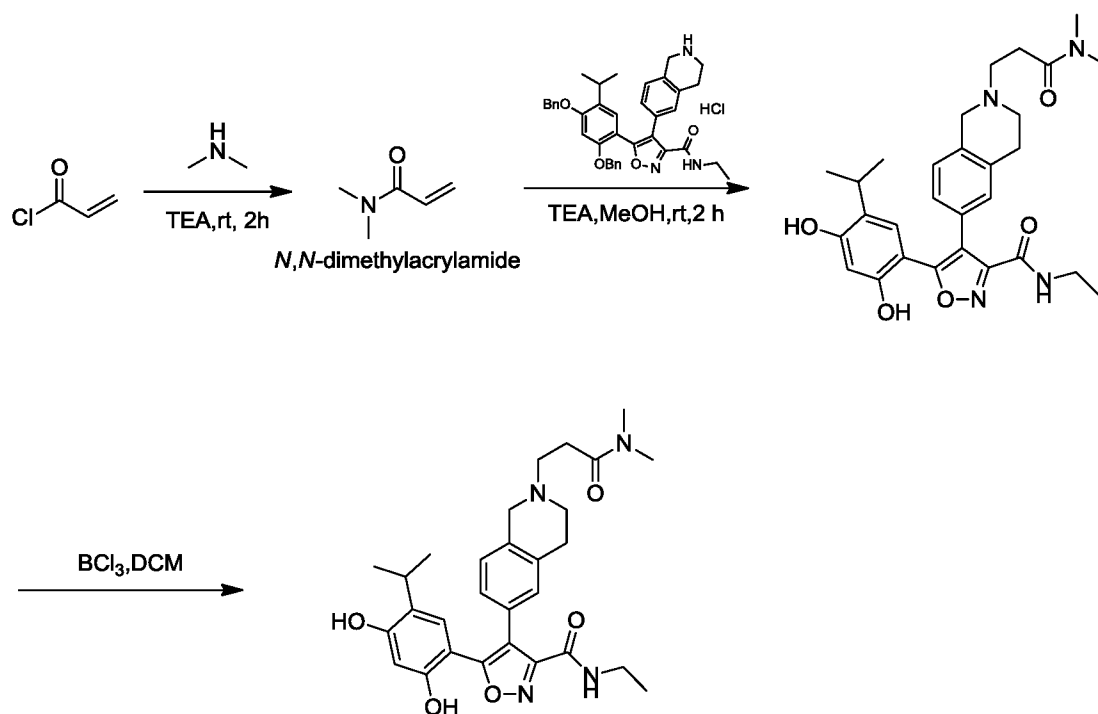
2.67-3.00 (m, 7 H), 0.99-1.15 (m, 9 H). MS (ESI) M/Z : 507 ($M+1$).

实施例 56

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(2-(2-(二甲基氨基)-3-丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-N-乙基
异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 将丙烯酰氯 (5.0 克, 55 毫摩尔, 1.0 当量), 二甲胺盐酸盐 (4.95 克, 60.8 毫摩尔, 1.1 当量) 和三乙胺 (16.8 克, 166 毫摩尔, 3.0 当量) 加入 DCM (50 毫升) 中。混合物 15°C 搅拌 3 小时。将反应混合物倒入水 (30 毫升) 中, 用 DCM (50 mL x 2) 萃取。将有机相用稀盐酸 (30 mL x 2, 1M) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到 N,N-二甲基丙烯酰胺 (3.0 克, 30 毫摩尔, 55% 产率), 为黄色油状物。

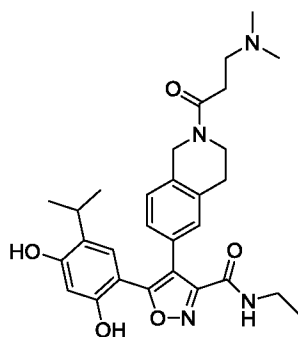
步骤 B: 将 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-N-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (100 毫克, 157 微摩尔, 1.0 当量), 三乙胺 (48 毫克, 470 微摩尔, 3.0 当量), N,N-二甲基丙烯酰胺 (155 毫克, 1.57 毫摩尔, 10.0 当量) 加入乙醇 (2 毫升) 中。混合物在 15°C 搅拌 2 小时。将反应混合

物加入水 (30 mL) 中, 用 EA (30 mL x 2) 萃取。将有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-4-(2-(2-(二甲基氨基)-3-丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺 (195 毫克, 粗品, 74% 纯度), 为黄色油状物。

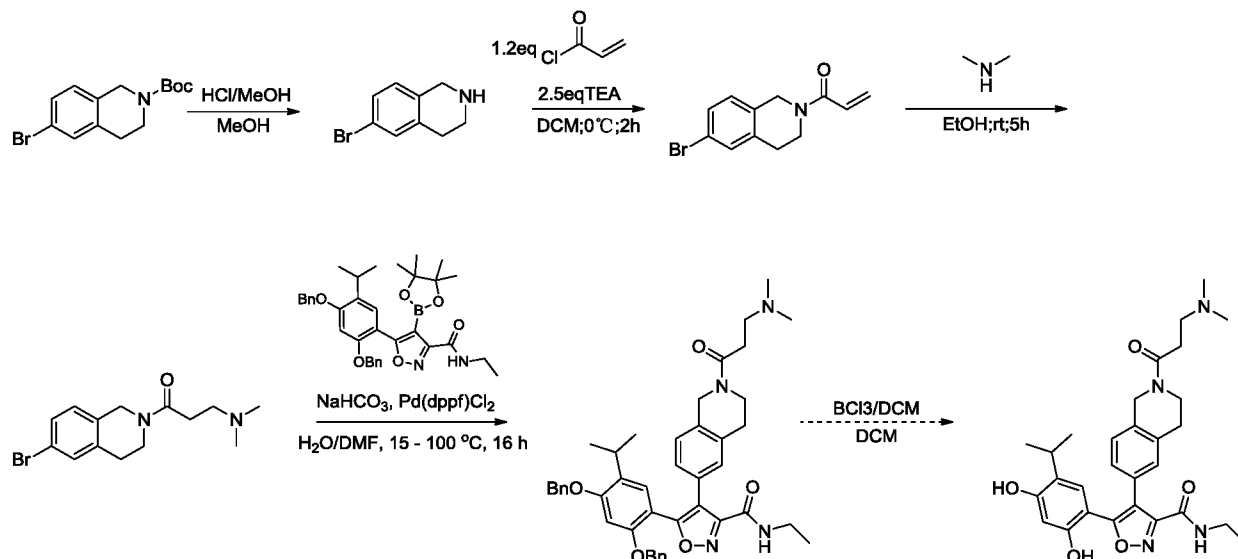
步骤 C: 在 0°C 下, 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-4-(2-(2-(二甲基氨基)-3-丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺 (105 毫克, 149 微摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (15.0 毫升) 溶液中滴入 BCl_3 的 DCM 溶液 (1M, 3.0 毫升, 20.0 当量), 用时 5 分钟。将悬浮液在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后升温至 25°C 并搅拌 2 小时。将混合物冷却至 0°C, 并缓慢加入 MeOH (6 毫升) 淬灭, 并真空浓缩, 得到残余物。残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(2-(2-(二甲基氨基)-3-丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺 (28 毫克, 46 微摩尔, 31% 产率)。
 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.49 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.91 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.51-4.55 (m, 1 H), 4.31-4.34 (m, 2 H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.30-3.42 (m, 4H), 3.21-3.30 (m, 1 H), 3.00-3.20 (m, 4 H), 2.93-3.00 (m, 3 H), 2.85 (s, 4 H), 3.00-3.20 (m, 4 H), 1.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 3.6$ Hz, 6 H). MS (ESI) M/Z : 521 ($M + 1$).

实施例 57

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(2-(3-(二甲基氨基)丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在 20℃ 下, 将 HCl/ MeOH (4M, 30.00 毫升) 加入到叔丁基 6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-甲酸酯 (5.0 克, 16 毫摩尔, 1.00 当量) 的 MeOH (20.0 毫升) 溶液中, 混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时。在 40℃ 浓缩该混合物, 得到产物 6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐 (4.5 克, crude)。

步骤 B: 在 0℃ 下, 将丙烯酰氯 (1.0 克, 11 毫摩尔, 1.2 当量) 加入到 6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉异喹啉盐酸盐 (2.0 克, 9 毫摩尔, 1 当量) 和三乙胺 (2.9 克, 28 毫摩尔, 3.0 当量) 加入 DCM (40 毫升) 中。混合物在 15℃ 搅拌 14 小时。将反应混合物倒入水 (30 毫升) 中, 用 DCM (50 mL x 2) 萃取。将有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩。残余物用柱层析纯化得到 1-(6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉-基) 丙基-2-烯-1-酮 (1.4 克, 5 毫摩尔, 56% 产率), 为黄色油状物。MS (ESI) m/z: 266 (M+1)。

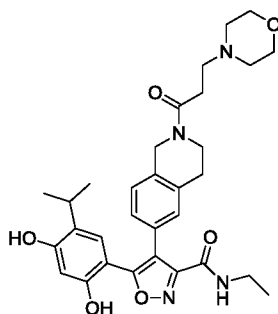
步骤 C: 将 1-(6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉-基) 丙基-2-烯-1-酮 (700 毫克, 2.6 毫摩尔, 1.0 当量), 二甲胺 (1.1 克, 7.9 毫摩尔, 3.0 当量) 加入乙醇 (10 毫升) 中。混合物在 15℃ 搅拌 12 小时。将反应混合物真空浓缩。残余物用柱层析纯化得到 1-(6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉-基) -3-(二甲基氨基) 丙烷-1-酮 (700 毫克, 2.3 毫摩尔, 86% 收率), 为黄色油状物。

步骤 D: 向 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基 - 苯基) - N-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (767 毫克, 771 微摩尔, 1.0 当量) 的 DMF (2.5 毫升) 和水 (0.5 毫升) 混合溶液中加入 1-(6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉-基) -3-(二甲基氨基) 丙烷-1-酮 (200 毫克, 643 微摩尔, 1.0 当量) 和 NaHCO₃ (216 毫克, 2.6 毫摩尔, 4.0 当量)。该混合物置换为氮气氛围, 然后加入 Pd(dppf)Cl₂ (47 毫克, 64 微摩尔, 0.1 当量)。将混合物在 100℃ 下搅拌 16 小时, 用 20 毫升水稀释反应物, 通过硅藻土过滤。将滤液用 EA (20 毫升 x 3) 萃取, 合并的有机相用水 (20 毫升 x 3) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗品。该粗产物通过制备 TLC 纯化 (DCM: 甲醇 = 10: 1), 得到 5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基) -4-(2-(3-(二甲基氨基)丙酰基) -1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) -N-乙基异恶唑-3-甲酰胺 (220 毫克, 314 微摩尔, 49% 收率), 为白色固体产物。MS (ESI) m/z: 701 (M+1)。

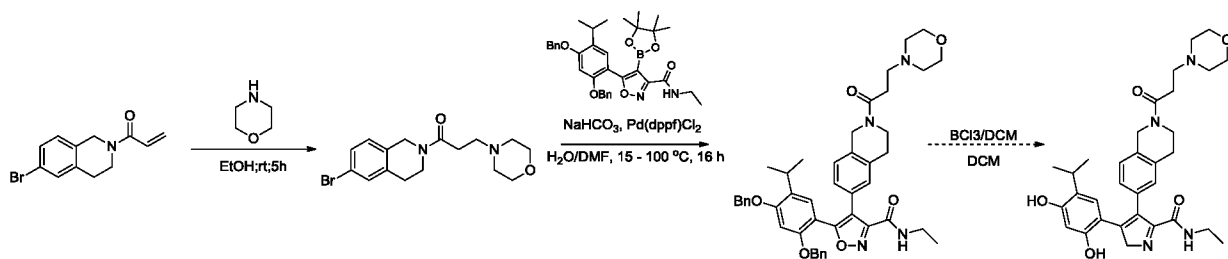
步骤 E: 在 0℃ 下, 向 5-(2,4-二甲氧基-5-异丙基苯基)-4-(2-(3-(二甲基氨基)丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺 (170 毫克, 243 微摩尔, 1.0 当量) 的 DCM (12.0 毫升) 溶液中滴入 BCl₃ 的 DCM 溶液 (1M, 2.4 毫升, 10.0 当量), 用时 5 分钟。将悬浮液在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后升温至 25℃ 并搅拌 2 小时。将混合物冷却至 0℃, 并缓慢加入 MeOH (6 毫升) 淬灭, 并真空浓缩, 得到残余物。残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(2-(3-(二甲基氨基)丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-N-乙基异恶唑-3-甲酰胺 (65 毫克, 117 微摩尔, 48% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8.89 (t, *J*=5.65 Hz, 1 H) 7.11 - 7.20 (m, 1 H) 6.99 - 7.10 (m, 2 H) 6.84 (s, 1 H) 6.48 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 4.54 - 4.72 (m, 2 H) 3.65 (t, *J*=5.65 Hz, 2 H) 3.16 - 3.37 (m, 4 H) 2.98 - 3.07 (m, 1 H) 2.94 (t, *J*=7.15 Hz, 2 H) 2.63 - 2.83 (m, 8 H) 1.08 (t, *J*=7.22 Hz, 3 H) 0.98 (d, *J*=6.78 Hz, 6 H) MS (ESI) *M*/*Z*: 521 (*M* + 1)。

实施例 58

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-(3-吗啡啉-4-基-代丙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:

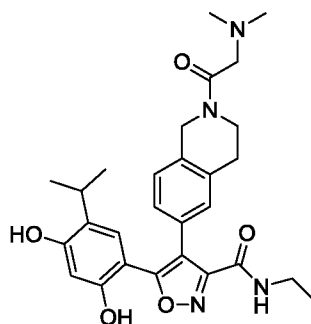


步骤 A: 根据实施例 57 步骤 C、D 和 E 的

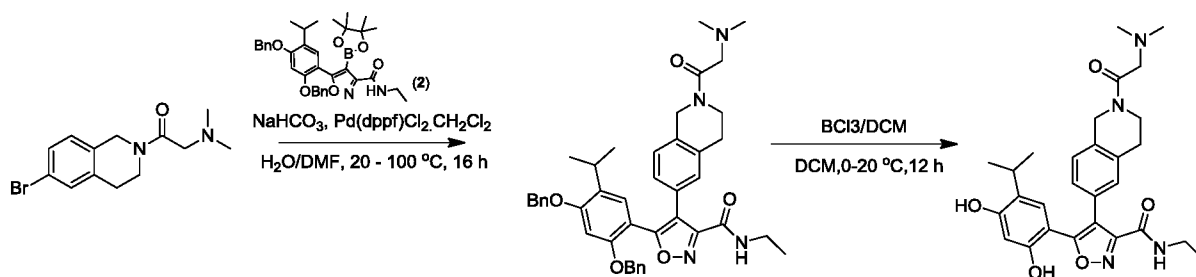
顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 C 中将二甲胺替换为吗啡啉。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm: 8.89 (t, *J*= 5.65 Hz, 1 H), 7.13 (t, *J*= 7.78 Hz, 1 H), 7.00 - 7.10 (m, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 6.44 (d, *J*= 1.76 Hz, 1 H), 4.62 (d, *J*= 19.58 Hz, 2 H), 3.95 (d, *J*= 11.92 Hz, 2 H), 3.74 (t, *J*= 12.11 Hz, 2 H), 3.62 - 3.69 (m, 2 H), 3.45 (d, *J*= 12.17 Hz, 3 H), 3.28 - 3.38 (m, 2 H), 3.16 - 3.27 (m, 2 H), 2.92 - 3.15 (m, 5 H), 2.79 (t, *J*= 5.65 Hz, 1 H), 2.63 - 2.71 (m, 1 H), 1.08 (t, *J*= 7.15 Hz, 3 H), 0.98 (d, *J*= 6.90 Hz, 6 H). MS (ESI) *M*/*Z*: 563 (*M* + 1)。

实施例 59

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(2-(2-(二甲基氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-唑-3-甲酰胺



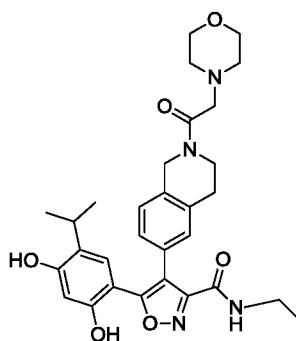
反应流程:



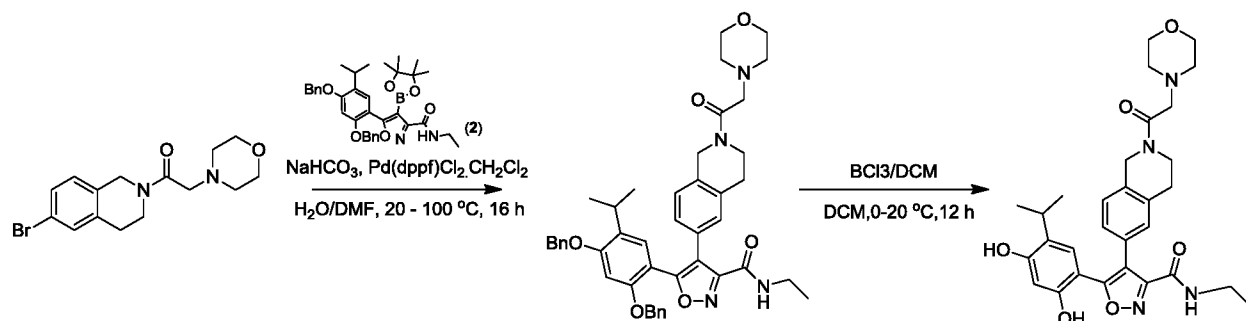
步骤 A: 根据实施例 57 步骤 D 和 E 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 D 中将 1-(6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉-基)-3-(二甲基氨基)丙烷-1-酮替换为 1-(6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉-基)-2-(二甲基氨基)乙酮。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm : 0.98 (d, *J* = 6.90 Hz, 6 H); 1.04 - 1.14 (m, 3 H); 2.52 (br. s., 1 H); 2.71 (t, *J* = 5.77 Hz, 1 H); 2.81 (d, *J* = 4.64 Hz, 7 H); 3.00 (dt, *J* = 13.65, 6.79 Hz, 1 H); 3.22 (quin, *J* = 6.71 Hz, 2 H); 3.53 (t, *J* = 5.83 Hz, 1 H); 3.69 (t, *J* = 5.77 Hz, 1 H); 4.37 (d, *J* = 4.52 Hz, 2 H); 4.50 - 4.69 (m, 2 H); 6.48 (d, *J* = 2.64 Hz, 1 H); 6.84 (s, 1 H); 7.01 - 7.13 (m, 2 H); 7.17 (d, *J* = 8.03 Hz, 1 H); 8.89 (t, *J* = 5.65 Hz, 1 H); 9.47 - 10.00 (m, 3 H). MS (ESI) *M*/*Z*: 507 (*M* + 1)。

实施例 60

5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-(2-吗啉-4-基代乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-3-甲酰胺



反应流程:

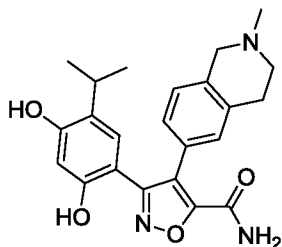


步骤 A: 根据实施例 57 步骤 D 和 E 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 D 中将 1-(6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉-基)-3-(二甲基氨基)丙烷-1-酮替换为 1-(6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉-基)-2-吗啡啉乙酮。

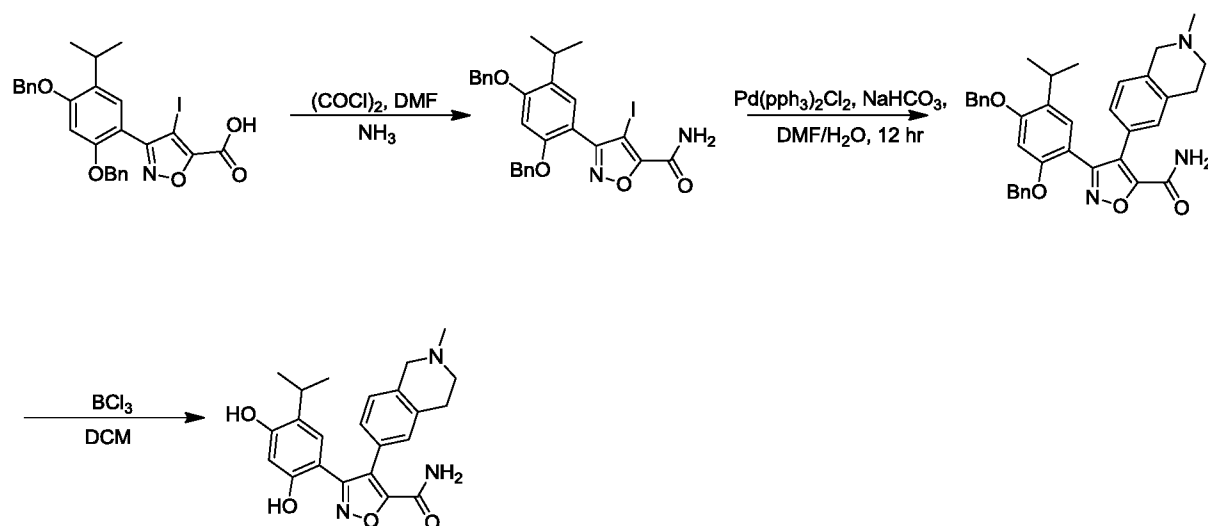
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm : 0.94 - 1.01 (m, 6 H); 1.08 (td, $J = 7.15, 1.38$ Hz, 3 H); 2.69 - 2.87 (m, 2 H); 3.01 (dt, $J = 13.71, 6.76$ Hz, 1 H); 3.09 - 3.27 (m, 4 H); 3.42 (d, $J = 11.67$ Hz, 2 H); 3.55 - 3.58 (m, 1 H); 3.70 (t, $J = 5.96$ Hz, 1 H); 3.75 - 3.86 (m, 2 H); 3.87 - 4.01 (m, 2 H); 4.45 (br. s., 2 H); 4.53 - 4.67 (m, 2 H); 6.48 (d, $J = 2.76$ Hz, 1 H); 6.84 (s, 1 H); 7.03 - 7.14 (m, 2 H); 7.17 (d, $J = 8.03$ Hz, 1 H); 8.90 (t, $J = 5.52$ Hz, 1 H); 9.63 - 9.95 (m, 2 H); 10.27 (br. s., 1 H). MS (ESI) M/Z : 549 ($M+1$).

实施例 61

3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在 0°C 下, 向 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-4-碘-异恶唑-5-甲酸 (300 毫克, 527 微摩尔,

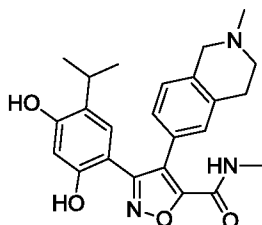
1.0 当量) 的 DCM (10 毫升) 溶液中加入 $(\text{COCl})_2$ (134 毫克, 1050 微摩尔, 2 当量) 和 DMF (100.00 微升)。该混合物在 0℃ 搅拌 1 小时后, 随后将反应液真空浓缩得到中间体。该中间体溶于 DCM (10 毫升) 溶液中, 在 0℃ 下, 并向溶液中加入 NH_3/THF (4 M, 1.32 毫升, 10.00 当量)。该混合物在 0℃ 搅拌 1 小时后, 倾入 15 毫升水中。然后将混合物通过萃取 DCM (15 毫升 x 2), 将合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗品。残余物用硅胶色谱法 (200~300 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯= 20/1 ~ 5/1), 得到 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-4-碘-异恶唑-5-甲酰胺 (140 毫克, 47% 产率), 为黄色固体。MS (ESI) M/Z: 569 (M+1)。

步骤 B: 在 25℃ 氮气保护下, 向 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (103 毫克, 377 微摩尔) 和 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-4-碘-异恶唑-5-甲酰胺 (134 毫克, 236 微摩尔) 的 DMF (4 毫升) 混合物溶液中加入 NaHCO_3 (40 毫克, 472 微摩尔), H_2O (1.0 毫升) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (17 毫克, 24 微摩尔)。将混合物在 25℃ 下搅拌 10 分钟, 然后加热至 80℃ 并搅拌 12 小时。混合物冷却至 25℃, 并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化 (200-300 目硅胶, 二氯甲烷/甲醇= 20/1 到 10/1), 得到 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (80 毫克, 51% 收率), 为黄色固体。MS (ESI) M/Z: 588 (M+1)。

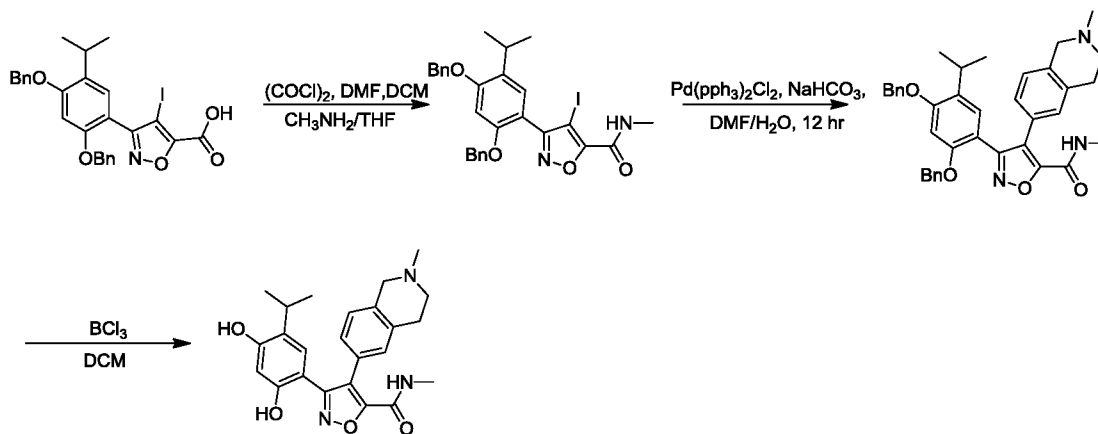
步骤 C: 在 0 摄氏度氮气保护下, 向 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-3-甲酰胺 (80 毫克, 136 微摩尔) 的 DCM 溶液 (15.00 毫升) 中缓慢加入 BCl_3 (2 毫升, 1 摩尔的 DCM 溶液)。将反应混合物在 0℃ 再搅拌 1 小时后, 升温至室温搅拌两小时。反应液降温至 0℃, 然后加入 MeOH (20 毫升) 淬灭反应。反应混合液真空浓缩得到粗品。残余物通过制备 HPLC (HCl method: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um, water(0.05% HCl)-ACN) 纯化, 得到 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-5-甲酰胺盐酸盐 (9 毫克, 15% 产率)。MS (ESI) M/Z: 408 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ -phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um, water(0.05% HCl)-ACN) 2 H); 4.53 - 4.67 (m, 2 H); 6.48 (d,), 3.30-3.42 (m, 4H), 3.21-3.30 (m, 1 H), 3.00-3.20 (m, 4 H), 2.93-3.00 (m, 3 H), 2.85 (s, 4 H), 3.00-3.20 (m, 4 H), 1.09 (t, =8.29 Hz, 2 H) $J=6.8$ Hz, 6H)。

实施例 62

3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-甲基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基) 异恶唑-5-甲酰胺



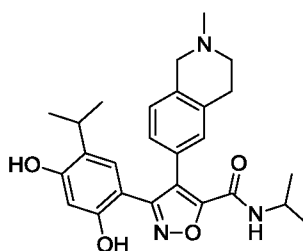
反应流程:



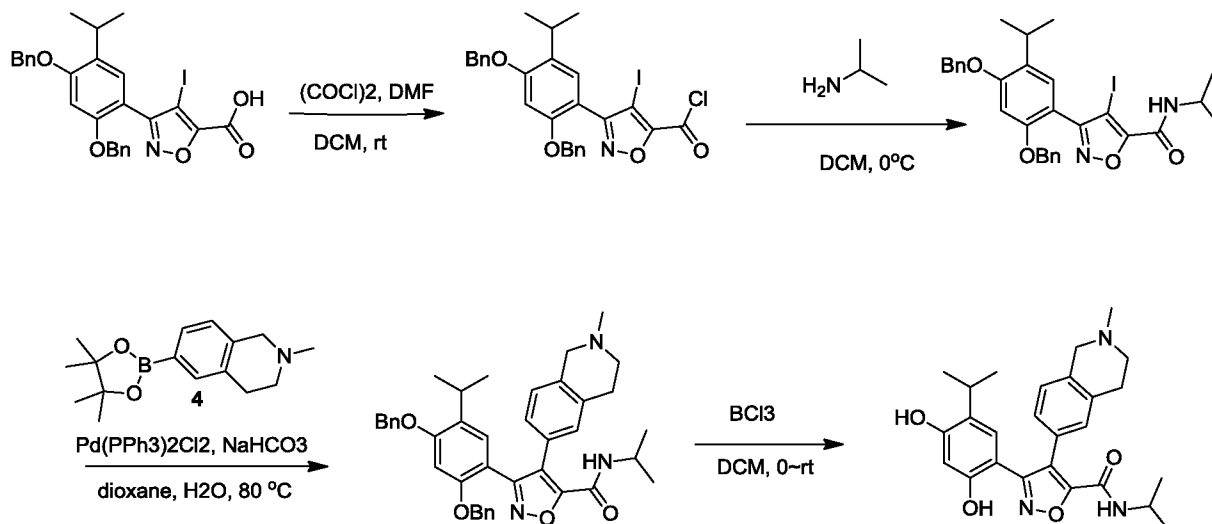
步骤 A: 根据实施例 61 步骤 A、B 和 C 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 A 中将 NH_3/THF 替换为甲胺。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.64 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.91 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.08 (br. s., 2H), 3.19 (br. s., 2H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.95 (br. s., 2H), 2.81 (d, $J=4.5$ Hz, 3H), 2.75 (br. s., 3H), 1.15 - 1.06 (m, 6H). MS (ESI) M/Z : 422 ($M+1$).

实施例 63

3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-异丙基-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺



反应流程:



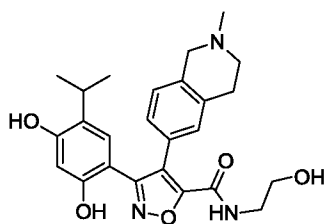
步骤 A: 根据实施例 61 步骤 A、B 和 C 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 A 中将 NH_3/THF 替换为丙基-2-胺。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.24 (brs, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 6.98 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.22 (d, $J=19.8$ Hz, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 2.95 (td, $J=6.8, 13.7$ Hz, 1H), 2.17 - 1.86 (m, 4H), 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 5H), 0.95 - 0.84 (m, 9H). MS (ESI) M/Z : 450

(M + 1)。

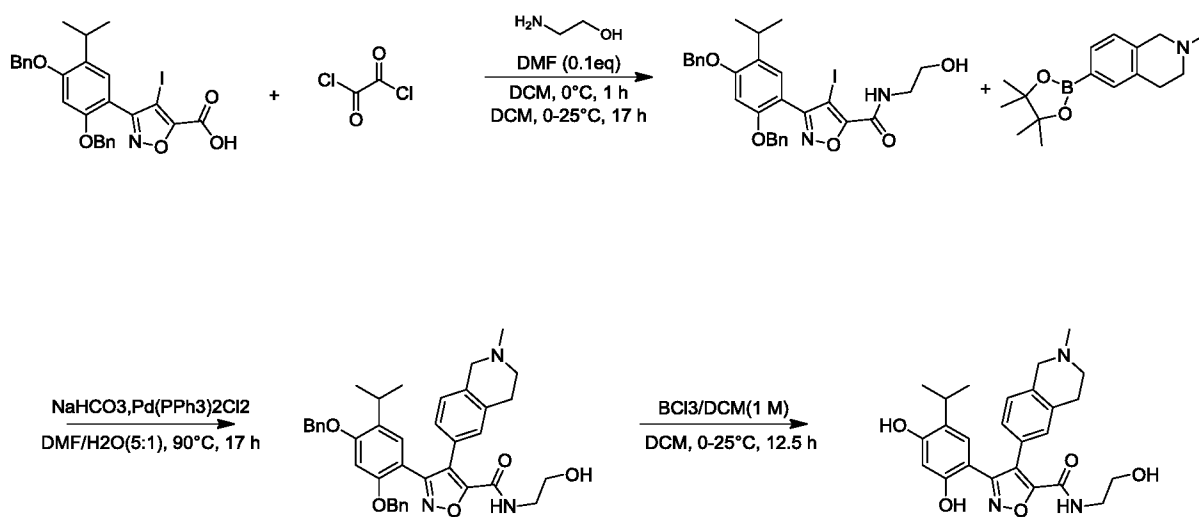
实施例 64

3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-(2-羟基乙基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺

胺



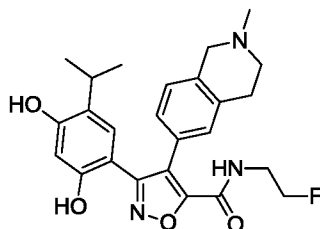
反应流程:



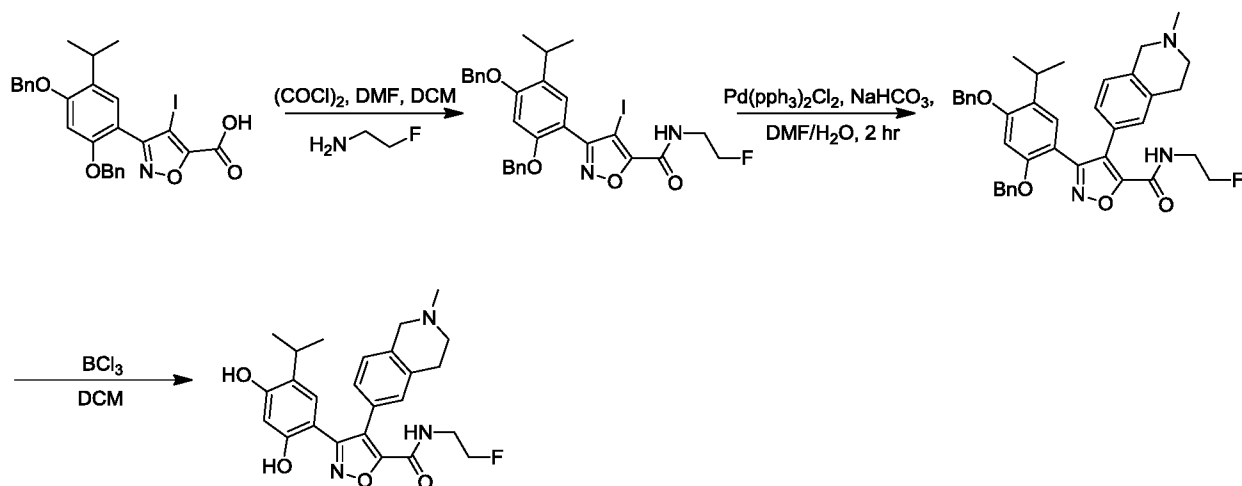
步骤 A: 根据实施例 61 步骤 A、B 和 C 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 A 中将 NH_3/THF 替换为 2-氨基乙醇。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.05 (d, $J = 6.90$ Hz, 6 H); 2.87 (s, 3 H); 3.04 (dt, $J = 13.71, 6.76$ Hz, 2 H); 3.28 (q, $J = 5.86$ Hz, 3 H); 3.45 - 3.50 (m, 2 H); 3.58 (br. s., 1 H); 4.10 - 4.52 (m, 2 H); 4.80 (br. s., 1 H); 6.39 (s, 1 H); 6.86 (s, 1 H); 7.07 (s, 2 H); 7.16 - 7.26 (m, 1 H); 8.83 (t, $J = 5.58$ Hz, 1 H); 9.36 (s, 1 H); 9.62 (s, 1 H); 10.54 - 11.07 (m, 1 H).. MS (ESI) M/Z : 452 ($M + 1$)。

实施例 65

3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-(2-氟乙基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺



反应流程:

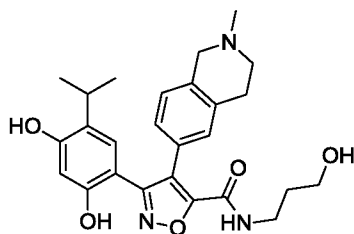


步骤 A: 根据实施例 61 步骤 A、B 和 C 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 A 中将 NH_3/THF 替换为 2-氟乙胺。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.63 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.15 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.58 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.31 (br. s., 1H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.51 (br. s., 4H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.06 (d, $J=6.8$ Hz, 6H). MS (ESI) M/Z : 454 ($M+1$).

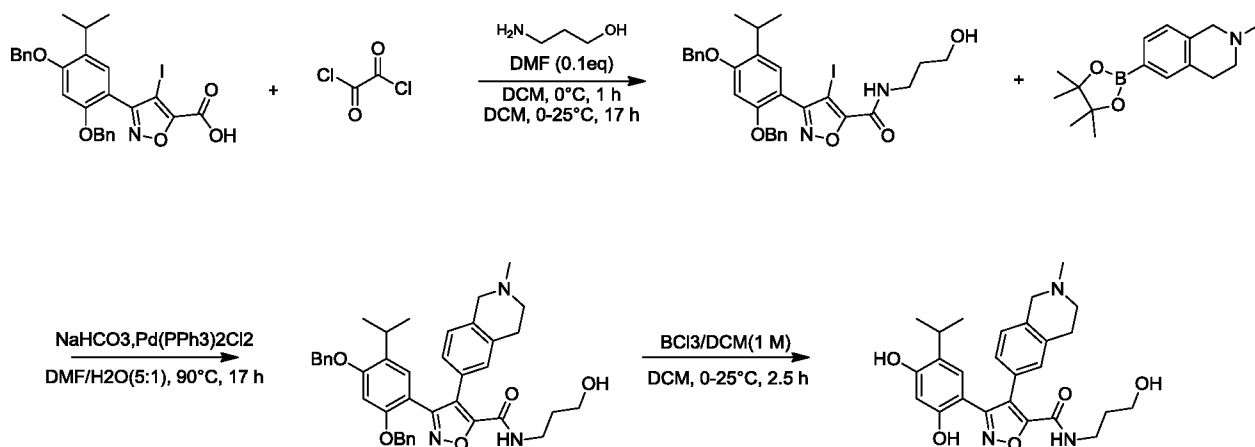
实施例 66

3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-(3-羟基丙基)-4-(2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺

胺



反应流程:

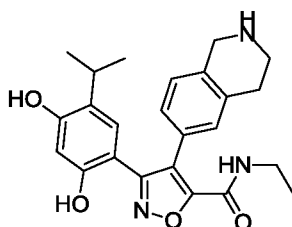


步骤 A: 根据实施例 61 步骤 A、B 和 C 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 A 中将 NH_3/THF

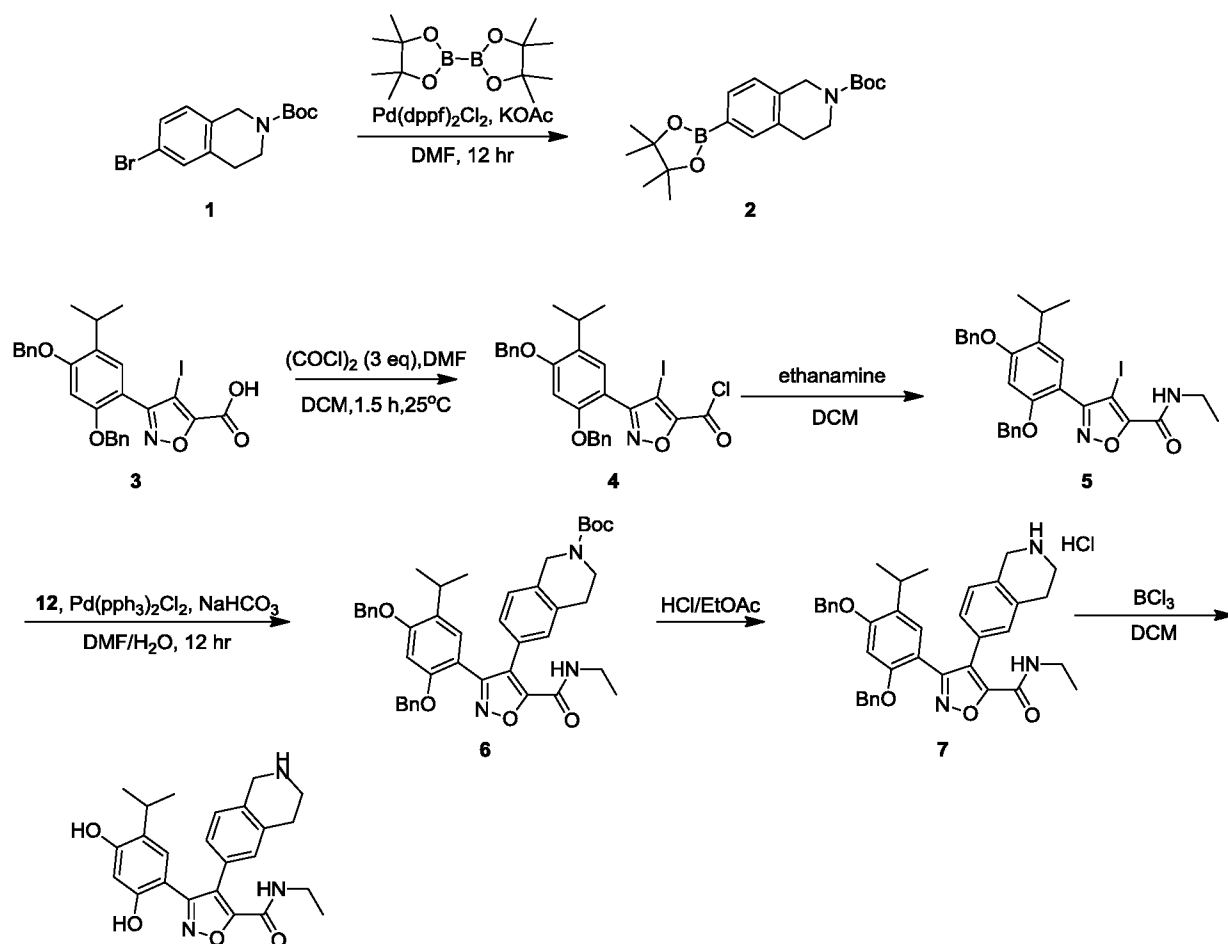
替换为 3-氨基丙烷-1-醇。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.05 (d, *J* = 6.78 Hz, 6 H); 1.64 (quin, *J* = 6.62 Hz, 2 H); 2.87 (d, *J* = 4.52 Hz, 3 H); 2.97 - 3.19 (m, 3 H); 3.20 - 3.32 (m, 4 H); 3.58 (br. s., 2 H); 4.22 (dd, *J* = 15.81, 8.03 Hz, 1 H); 4.42 (d, *J* = 15.06 Hz, 1 H); 6.39 (s, 1 H); 6.86 (s, 1 H); 7.03 - 7.11 (m, 2 H); 7.19 (s, 1 H); 8.89 (t, *J* = 5.58 Hz, 1 H); 9.34 (br. s., 1 H); 9.59 (br. s., 1 H); 10.80 (br. s., 1 H). MS (ESI) *M*/*Z*: 466 (*M* + 1)。

实施例 67

3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺



反应流程:



步骤 A: 在 25°C 氮气保护下, 向叔丁基 6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-甲酰胺 (7.5 克, 24 毫摩尔) 的 DMF (100 毫升) 溶液中加入双联频哪醇硼酸酯 (7.3 克, 29 毫摩尔) 和 KOAc (7.1 克, 72 毫摩尔), 随后加入催化剂 Pd (dppf) Cl₂·CH₂Cl₂ (5.3 克, 7 毫摩尔)。混合物在 25°C 下搅拌 10 分钟, 然后加热至 80°C

并搅拌 12 小时。将混合物冷却至 25℃，倒入水(600 毫升)中，然后将混合物通过 EA (200 毫升 x 2)，将合并的有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩，得到粗品。残余物用硅胶色谱法（石油醚/乙酸乙酯= 20/1 ~ 10/1）纯化，得到叔丁基 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-甲酰胺（7.4 克，21 毫摩尔，86%产率），为白色固体。

步骤 B：在 0℃ 下，向 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-4-碘-异恶唑-5-甲酸（5 克，9 毫摩尔，1.0 当量）的 DCM（60 毫升）溶液中加入 (COCl)₂（2.2 克，18 毫摩尔，1.5 当量）和 DMF（100.00 微升）。该混合物在 0℃ 搅拌 1 小时后，随后将反应液真空浓缩得到中间体。该中间体溶于 DCM（80 毫升）溶液中，在 0℃ 下，并向溶液中加入乙胺（1.9 克，2.8 毫升，5.00 当量）。该混合物在 0℃ 搅拌 1 小时后，倾入 100 毫升水中。然后将混合物通过萃取 DCM（80 毫升 x 2），将合并的有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩，得到 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-碘-异恶唑-5-甲酰胺（3.8 克，75%产率），为黄色固体。

步骤 C：在 25℃ 氮气保护下，向叔丁基 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-甲酰胺（3.2 克，9 毫摩尔）和 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-碘-异恶唑-5-甲酰胺（3.8 克，6 毫摩尔）的 DMF（50 毫升）混合物溶液中加入 NaHCO₃（1.6 克，19 毫摩尔），H₂O（17.0 毫升）和 Pd(PPh₃)₂Cl₂（447 毫克，637 微摩尔）。将混合物在 25℃ 下搅拌 10 分钟，然后加热至 80℃ 并搅拌 12 小时。混合物冷却至 25℃，倒入水（100 毫升）中。然后将混合物通过萃取 EA（150 毫升 x 2），将合并的有机相用水（100 毫升）洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化（200-300 目硅胶，PE/EA= 10/1 到 5/1），得到叔丁基 6-(3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基 - 苯基)-5-(乙基氨基甲酰基)异恶唑-4-基)-1,1, 3,4-四氢异喹啉 -2-甲酸酯（2.6 克，3.7 毫摩尔，58%收率），为黄色固体。 MS (ESI) M/Z: 588 (M+1)。

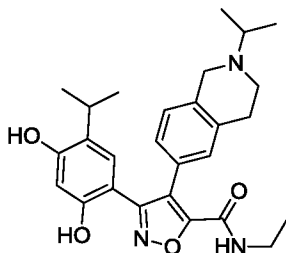
步骤 D：在 25℃ 下，将 HCl/MeOH（4M，20.00 毫升）加入到叔丁基 6-(3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基 - 苯基)-5-(乙基氨基甲酰基)异恶唑-4-基)-1,1, 3,4-四氢异喹啉 -2-甲酸酯（2.6 克，3.7 毫摩尔，1.00 当量）的 MeOH（20.00 毫升）溶液中，混合物在 25℃ 下搅拌 30 分钟。在 40℃ 浓缩该混合物，得到产物 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺（2.5 克，粗品），为黄色固体。

步骤 E：在 0 摄氏度氮气保护下，向 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺（1.0 克，1.6 毫摩尔）的 DCM 溶液（50.00 毫升）中缓慢加入 BCl₃（9.5 毫升，1 摩尔的 DCM 溶液）。将反应混合物在 0℃ 再搅拌 1 小时后，升温至室温搅拌两小时。反应液降温至 0℃，然后加入 MeOH（20 毫升）淬灭反应。反应混合液真空浓缩得到粗品。残余物通过制备 HPLC (HCl method: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um, water(0.05% HCl)-ACN) 纯化，得到 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺盐酸盐（315 毫克，685 微摩尔，44%产率）。

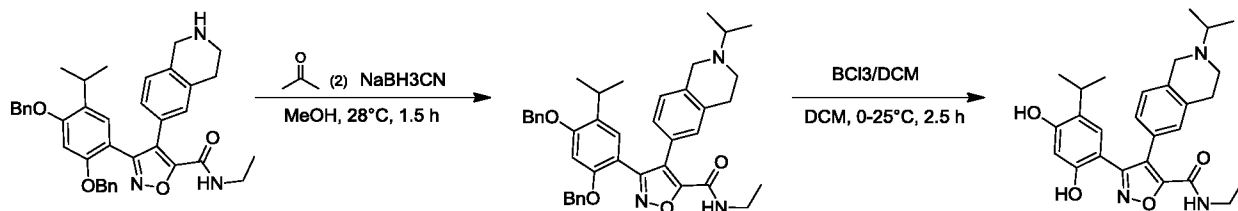
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.57 (s, 1 H), 9.38 (s, 2 H), 9.31 (s, 1 H), 8.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.15 (s, 1H), 7.05-7.12 (m, 2 H), 6.86 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.21 (s, 2 H), 3.21-3.33 (m, 4 H), 3.03-3.10 (m, 1 H), 2.56-2.90 (m, 2 H), 1.05-1.11 (m, 9 H). MS (ESI) M/Z : 422 ($M+1$).

实施例 68

3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺



反应流程:



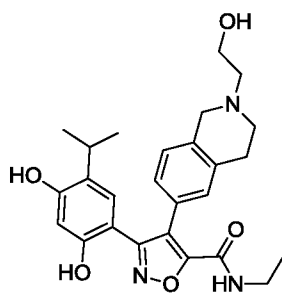
步骤 A: 向 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺 (100 毫克, 166 微摩尔, 1.0 当量) 的甲醇 (3 mL) 溶液中加入丙酮 (97 毫克, 2 毫摩尔, 10.00 当量), 乙酸 (5 毫克, 8 微摩尔, 0.50 当量)。将混合液在 30°C 下搅拌 0.5 小时后加入 NaBH_3CN (31 毫克, 499 微摩尔, 3.0 当量), 并将该混合物再搅拌 1 小时。将反应液真空浓缩。剩余物用制备 TLC 纯化得到 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺 (80 毫克, 124 微摩尔, 75% 产率), 为黄色油状物。

步骤 B: 在 0°C 下, 向 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺 (80 毫克, 124 微摩尔, 1.0 当量) 的无水 DCM (8 mL) 中缓慢滴入溶液中滴入 BCl_3 的 DCM 溶液 (1M, 1.2 毫升, 10.0 当量), 用时 5 分钟。将悬浮液在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后升温至 25°C 并搅拌 2 小时。将混合物冷却至 0°C, 并缓慢加入 MeOH (3 毫升) 淬灭, 并真空浓缩, 得到残余物。残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺 (25 毫克, 48 微摩尔, 39% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 1.02 - 1.11 (m, 15 H); 2.64 - 2.69 (m, 4 H); 2.85 (dt, $J = 13.05, 6.53$ Hz, 1 H); 3.04 (dt, $J = 13.71, 6.89$ Hz, 1 H); 3.18 - 3.29 (m, 4 H); 3.61 (s, 2 H); 6.33 (s, 1 H); 6.81 (s, 1 H); 6.93 - 6.96 (m, 2 H); 6.98 (s, 1 H); 8.20 (s, 1 H); 8.85 (t, $J = 5.71$ Hz, 1 H). MS (ESI) M/Z : 464 ($M+1$).

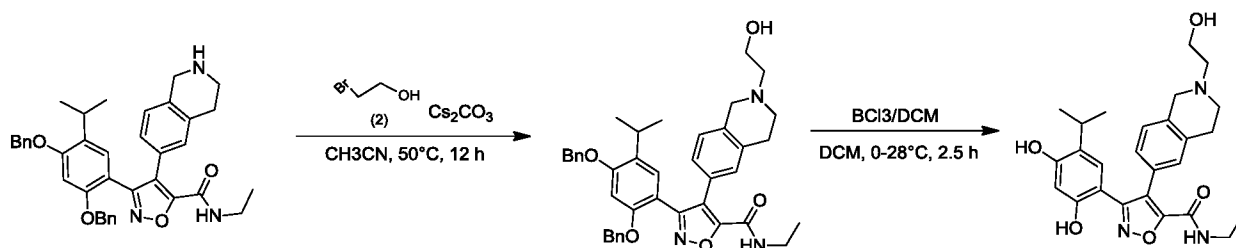
实施例 69

3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-(2-羟基乙基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲

酰胺



反应流程:



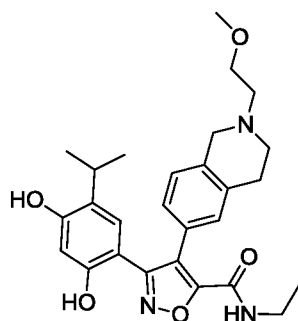
步骤 A: 将 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺 (150 毫克, 249 微摩尔, 1.0 当量), Cs_2CO_3 (122 毫克, 374 微摩尔, 1.5 当量), 2-溴乙醇 (32 毫克, 249 微摩尔, 1.0 当量) 加入乙腈 (3 毫升) 中。混合物加热至 50°C 搅拌 12 小时。冷却后, 将反应混合物浓缩干。残余物经制备 TLC (二氯甲烷/甲醇= 15: 1) 纯化, 得到 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-(2-羟基乙基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺 (120 毫克, 185 微摩尔, 74% 产率), 为无色油状物。

步骤 B: 在 0 摄氏度氮气保护下, 向 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-(2-羟基乙基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺 (120 毫克, 186 微摩尔) 的 DCM 溶液 (8.00 毫升) 中缓慢加入 BCl_3 (1.9 毫升, 1 摩尔的 DCM 溶液)。将反应混合物在 0°C 再搅拌 1 小时后, 升温至室温搅拌两小时。反应液降温至 0°C, 然后加入 MeOH (4 毫升) 淬灭反应。反应混合液真空浓缩得到粗品。残余物通过制备 HPLC 纯化, 得到 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-(2-羟基乙基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰胺盐酸盐 (39 毫克, 77 微摩尔, 41% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 1.03 - 1.12 (m, 9 H); 2.88 (d, $J = 17.32$ Hz, 1 H); 3.00 - 3.18 (m, 2 H); 3.21 - 3.31 (m, 5 H); 3.71 (d, $J = 11.67$ Hz, 1 H); 3.84 (t, $J = 4.96$ Hz, 2 H); 4.32 (dd, $J = 15.69, 7.91$ Hz, 1 H); 4.51 (d, $J = 15.18$ Hz, 1 H); 6.39 (s, 1 H); 6.85 (s, 1 H); 7.10 (s, 2 H); 7.18 (s, 1 H); 8.95 (t, $J = 5.71$ Hz, 1 H); 9.32 (br. s., 1 H); 9.58 (br. s., 1 H); 10.43 (br. s., 1 H)。MS (ESI) M/Z : 466 ($M+1$)。

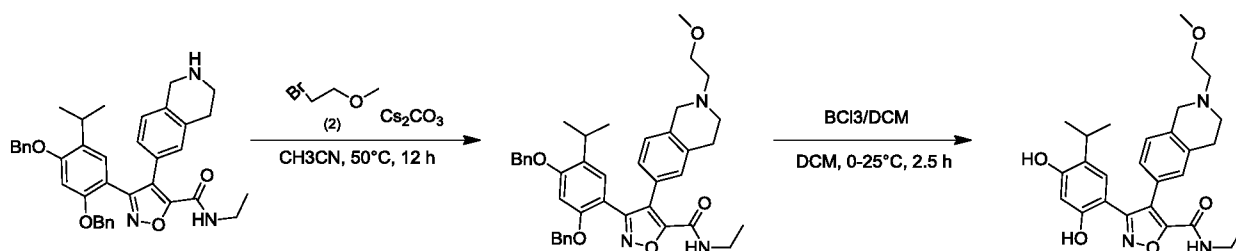
实施例 70

3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(2-(2-甲氧基乙基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-

甲酰胺



反应流程:

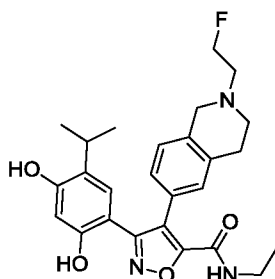


步骤 A: 根据实施例 69 步骤 A 和 B 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 A 中将 2-溴乙醇替换为 1-溴 2-甲氧基乙烷。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm : 0.99 - 1.12 (m, 9 H); 2.61 - 2.68 (m, 6 H); 3.04 (dt, *J* = 13.77, 6.85 Hz, 1 H); 3.19 - 3.24 (m, 2 H); 3.47 - 3.60 (m, 7 H); 6.33 (s, 1 H); 6.81 (s, 1 H); 6.90 - 6.96 (m, 2 H); 6.98 (s, 1 H); 8.18 (s, 1 H); 8.85 (t, *J* = 5.71 Hz, 1 H). MS (ESI) *M*/*Z*: 480 (*M* + 1).

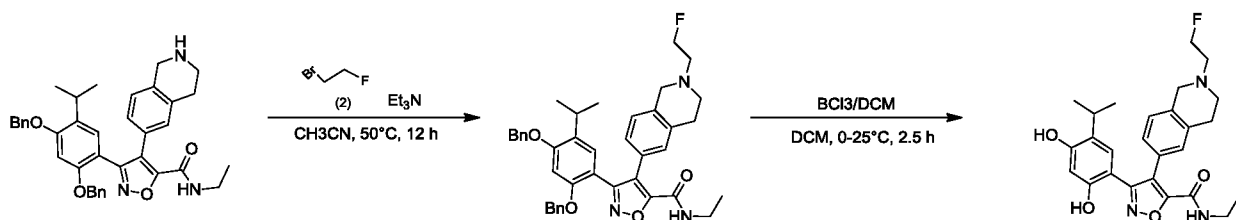
实施例 71

3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-*N*-乙基-4-(2-(2-氟乙基)-(1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)异恶唑-5-甲酰

胺



反应流程:



步骤 A: 根据实施例 69 步骤 A 和 B 的顺序制备本实施例标题化合物, 其中在步骤 A 中将 2-溴乙醇替换为 1-溴 2-氟乙烷。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm : 1.02 - 1.11 (m, 9 H); 2.89 (d, *J* = 16.56 Hz, 1 H); 2.99 - 3.18 (m, 2 H); 3.19 - 3.28 (m, 2 H); 3.30 - 3.44 (m, 1 H); 3.66 - 3.75 (m, 2 H); 4.28 - 4.41 (m, 1 H); 4.45 - 4.57 (m, 1 H); 4.88 (t, *J* = 4.14 Hz, 1 H); 5.00 (t, *J* = 4.27 Hz, 1 H); 6.37 (s, 1 H); 6.85 (s, 1 H); 7.10 (s, 2

H) ;7.19 (s, 1 H); 8.94 (t, $J = 5.71$ Hz, 1 H); 9.18 - 9.76 (m, 2 H); 10.97 (br. s., 1 H). MS (ESI) M/Z : 468 ($M + 1$).

实施例 72: 化合物酶水平活性测定

本发明中应用荧光偏振 (FP) 的方法来构建 HSP90- α 抑制剂的筛选平台。基于的原理是通过检测荧光素标记的小分子与其他分子相互作用前后分子量的变化, 计算水平方向及垂直方向的荧光偏振值作相关分析。如果被荧光标记小分子与大分子之间的结合平衡建立后, 它受激发时运动慢, 测得的荧光偏振光值会增高。如果荧光标记小分子与大分子之间的结合被其他配基取代, 它在游离状态下的旋转或翻转速度会变快, 发射光相对于激发光平面将去偏振化, 测得的偏振光值降低, 从而计算出样品的偏振值 (偏振值单位 mP)。

本发明中应用的荧光标记小分子是 VER-00051001 (参考 JMC, 2008, 51, 196-218 所述的合成方法合成)。反应在 384 孔黑板中进行, 所用的反应疏水蛋白 HFB 缓冲液: 100 mM Tris.Cl pH 7.4, 20 mM KCl, 6 mM $MgCl_2$, 5 μ g/mL BSA, 25 nM full-length Hsp90U, 10 nM VER-51001。反应体系体积 50 mL, 其中包含 5 nM GM-BODIPY (格尔德霉素), 30 nM HSP90 和被测小分子化合物或 DMSO (二甲基亚砜), DMSO 的含量是 2%。另做两组只加有 HFB 缓冲液的孔作为空白对照和 5 nM GM-BODIPY 作为阴性对照。4°C 下反应 12-16 小时, 在 Biotek 酶标仪下检测, 激发波长为 485 nm, 发射波长为 535 nm, 测得 mP 值。应用如下公式计算抑制率:

$$(\text{不加化合物 mP} - \text{加化合物 mP}) / (\text{不加化合物 mP} - \text{阴性对照 mP}) * 100\%$$

计算出不同浓度的化合物的抑制率后, 计算该化合物的 IC_{50} , 各化合物的 IC_{50} 值示于下表 1 中。

实施例 73: 化合物细胞水平活性测定

肿瘤细胞的生长抑制检测采用磺酰罗单明 B (sulforhodamine B, SRB) 染色法。具体步骤如下: 处于对数生长期的人结肠癌细胞株 HCT116 和人肺癌细胞株 A549 (购自美国典型培养物保藏中心, ATCC) 按合适密度 (4000/孔) 接种至 96 孔微培养板, 每孔 100 μ L, 培养过夜后, 加入不同浓度 (100、10、1、0.1、0.01 μ M) 的化合物作用 72 h, 每个浓度设三复孔, 并设相应浓度的溶媒对照及无细胞调零孔。作用结束后, 贴壁细胞去培养液, 加入 10% (w/v) 三氯乙酸 (100 μ L/孔) 于 4°C 固定 1h, 随后用蒸馏水冲洗五次, 待在室温下干燥后, 每孔加入 SRB 溶液 (4 mg/mL, 溶于 1% 冰乙酸) 100 μ L, 室温下孵育染色 15 min 后, 用 1% 冰乙酸冲洗五次洗去未结合的 SRB, 室温下干燥后, 每孔加入 10 mM Tris 溶液 100 μ L, VERSMax 酶标仪测定 515 nm 波长下的光密度 (OD 值)。按以下列公式计算药物对肿瘤细胞生长的抑制率: 抑制率 (%) = (OD 对照孔 - OD 给药孔) / OD 对照孔 $\times$ 100%。实验重复两次。

各化合物对 HCT116 和 A549 细胞的抑制率 (%) 示于下表 1 中:

表 1: 本发明化合物体外筛选试验结果

供试品(实施例所得标题化合物)	靶点结合能力 HSP90 α FP IC50 (nM)	结肠癌细胞 HCT116 Cell EC50 (nM)	肺癌细胞 A549 Cell EC50 (nM)
1	A	A	A
2	B	B	ND
3	B	B	ND
4	B	ND	B
5	B	ND	A
6	B	ND	A
7	B	ND	A
8	B	ND	A
9	B	ND	B
10	B	ND	B
11	B	ND	A
12	A	ND	A
13	C	C	ND
14	A	A	ND
15	B	ND	C
16	B	ND	A
17	B	ND	B
18	A	ND	B
19	B	ND	C
20	B	ND	C
21	A	ND	C
22	A	ND	B
23	A	ND	B
24	B	ND	B
25	A	ND	B
26	A	ND	B
27	A	ND	A
28	A	ND	A
29	A	ND	B
30	B	ND	C
31	B	ND	C
32	A	ND	C
33	B	ND	C
34	A	ND	B
35	A	ND	B
36	A	ND	A

37	B	ND	B
38	B	ND	B
39	B	ND	B
40	A	ND	A
41	A	ND	B
42	B	ND	B
43	B	ND	C
44	A	ND	B
45	A	ND	B
46	B	ND	A
47	B	ND	B
48	B	ND	B
49	A	ND	B
50	B	ND	A
51	B	ND	B
52	B	ND	B
53	B	ND	C
54	B	ND	C
55	B	ND	C
56	B	ND	C
57	B	ND	C
58	B	ND	C
59	B	ND	C
60	B	ND	C
61	A	ND	A
62	A	ND	A
63	A	ND	A
64	A	ND	A
65	A	ND	A
66	A	ND	A
67	A	ND	A
68	A	ND	A
69	A	ND	A
70	A	ND	B
71	A	ND	A

备注：上面的通过酶活性测试的化合物按照活性的大小范围分为 A~C 三个区间，其中 $A \leq 20 \text{ nM}$ ； $20 \text{ nM} < B \leq 100 \text{ nM}$ ； $C > 100 \text{ nM}$ ；ND 表示该数据未测试。

结论：与已知 HSP90 抑制剂 Luminespib 相比，本发明的部分化合物在与 HSP90 蛋白靶点的结合和抑制

HCT116 或 A549 肿瘤细胞生长方面均有良好的活性。

实施例 74：化合物在动物体内药效评价

A549 肿瘤细胞按 5×10^6 /只分别皮下接种于裸小鼠右侧腋窝，形成移植瘤，体积达到 100—200 mm³ 时，将动物按瘤体积随机分组，阴性对照组 5 只，阳性对照组每组 5 只，实验组每组 5 只。实验组每周 2 次分别静脉注射不同浓度的阳性药 Luminespib (50 mg/kg) 和化合物 1 (50 mg/kg)，阴性对照组同时给予等量的溶剂。每周两次用游标卡尺测量肿瘤长(A)、宽(B)，并由此计算肿瘤体积 $V = A \times B^2 / 2$ 。相对肿瘤体积 (RTV) 的计算遵循： $RTV = V_t / V_0$ ， V_t 为给药结束时的肿瘤体积， V_0 为分笼给药前测量所得肿瘤体积。抗肿瘤活性的药效学评价指标为相对肿瘤增殖率 T/C (%)，计算公式为： $T/C (\%) = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ 。其中 T_{RTV} ：治疗组 RTV； C_{RTV} ：阴性对照组 RTV。疗效评价标准：T/C%>60%为无效；T/C%≤60%，并经统计学处理 $P < 0.05$ 为有效。肿瘤生长抑制率 (TGI) 计算公式如下：

$$TGI (\%) = \{[(CV_t - CV_0) - (TV_t - TV_0)] / (CV_t - CV_0)\} \times 100\%$$

CV_t 为对照组给药结束时的肿瘤体积， CV_0 为对照组分笼给药前的肿瘤体积， TV_t 为给药组给药结束时的肿瘤体积， TV_0 为给药组分笼给药前的肿瘤体积。给药组及对照组的肿瘤体积的差异经 t-检验。同时，每周两次称量各组裸鼠体重，以初步评价药物的毒副作用。各化合物在该模型中的药效结果如下表 2 中所示。

表 2：本发明化合物体内药效试验结果

供试品（实施例所得标题化合物）	TGI (%)					
	0 天	7 天	11 天	14 天（停止给药）	17 天	28 天
Vehicle	-	-	-	-	-	-
Luminespib	-	18	34	49	52	35
实施例 1	-	20	40	63	71	60

结论：与已知 HSP90 抑制剂 Luminespib 相比，本发明化合物实施例 1 在小鼠移植 A549 肺癌细胞模型中具有略优的抗肿瘤疗效。

实施例 75：化合物组织分布研究

本发明实施例 67 的组织分布研究

1. 摘要

以 SD 大鼠为受试动物，应用 LC/MS/MS 法测定了大鼠尾部静脉注射给予实施例 67 化合物后不同时刻血浆、肺部和乳腺组织中的药物浓度。研究本发明的化合物在大鼠体内的组织分布情况，评价其药代动

力学特征。

2. 试验方案

2.1 实验药品：Luminespib, Ganetespib 和实施例 67 化合物。

2.2 试验动物：

健康成年雄性 SD 大鼠 100-200g，总共 9 只。购自上海斯莱克实验动物有限公司。

2.3 药物配制：

称取适量样品，将 Luminespib, Ganetespib 和本发明化合物 67 一起配制成浓度均为 1 mg/mL in 0.5 mg/mL in 10% DMSO/14% Cremophor RH40/76%D5W 的澄清溶液用于静脉注射。

2.4 给药：

SD 雄性大鼠 9 只，分为三组，每组三只。正常喂食后尾端静脉注射给药，剂量为 1 mg/kg。

3. 操作：

三组大鼠分别于给药后 0.5、6、24 小时采血样和肺部、乳腺组织样品。血液样品收集后半小时内在 4°C, 3000 转的条件下离心 15 min 分离得到血浆样品。得到的血浆样品用聚丙烯管存放并保存在 -80°C 下用于 LC/MS/MS 分析。血液样品收集后将动物采用 CO₂ 处死，然后收集组织样品。每份组织样品用冷的去离子水洗涤 2 次，并粘附于滤纸上。然后每份组织样品分别在 MeOH/15mM PBS (1:2) (5 mL MeOH/15mM PBS (1:2) 每克组织，稀释系数为 6) 中多次匀浆，以确保形成均相。整个过程在冰点温度下进行。匀浆后的样品使用干冰快速冷冻并储存在 -80 °C 下用于生物分析。

用 LC/MS/MS 法测定注射给药后大鼠血浆、肺部和乳腺组织中的待测化合物含量。

4. 药代动力学参数结果

表 3 本发明化合物组织分布结果

组织	时间 (小时)	Luminespib	Ganetespib	实施例 67
血浆浓度 (nM)	0.5	67.1	267	115
	6	ND	4.46	9.98
	24	ND	ND	3.72
血浆暴露量 (nM.h)		ND	ND	415
肺部浓度 (nM)	0.5	1002	1010	3036
	6	257	101	1534
	24	35.9	ND	613
肺部暴露量 (nM.h)		5284	ND	30933
乳腺组织浓度 (nM)	0.5	104	352	395
	6	61.4	70.9	376
	24	ND	ND	199
乳腺组织暴露量 (nM.h)		ND	ND	7226

备注：ND 代表超出仪器的检测限，未检测到相关数据。

结论：本发明优选化合物注射给药剂量为 1 mg/kg 时，与 Luminespib 和 Ganetespib 同等剂量下相比，在大鼠肺部和乳腺组织中同等时间下的血药浓度明显更高，AUC 值也明显更大。表明本发明优选化合物在肺癌和乳腺癌等癌症中具有较好的应用前景。

实施例 76：化合物在乳腺癌动物体内药效评价

BT-474 肿瘤细胞按 5×10^6 /只分别皮下接种于裸小鼠右侧腋窝，形成移植瘤，体积达到 $100-200 \text{ mm}^3$ 时，将动物按瘤体积随机分组，阴性对照组 6 只，阳性对照组每组 6 只，实验组每组 6 只。实验组每周 3 次分别静脉注射不同浓度的阳性药 Ganetespib (20 mg/kg) 和化合物 67 (10 mg/kg 和 20 mg/kg)，阴性对照组同时给予等量的溶剂。每周两次用游标卡尺测量肿瘤长(A)、宽(B)，并由此计算肿瘤体积 $V = A \times B^2 / 2$ 。相对肿瘤体积 (RTV) 的计算遵循： $RTV = V_t / V_0$ ， V_t 为给药结束时的肿瘤体积， V_0 为分笼给药前测量所得肿瘤体积。抗肿瘤活性的药效学评价指标为相对肿瘤增殖率 T/C (%)，计算公式为： $T/C (\%) = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ 。其中 T_{RTV} ：治疗组 RTV； C_{RTV} ：阴性对照组 RTV。疗效评价标准：T/C%>60%为无效；T/C%≤60%，并经统计学处理 $P < 0.05$ 为有效。肿瘤生长抑制率 (TGI) 计算公式如下：

$$TGI (\%) = \{[(CV_t - CV_0) - (TV_t - TV_0)] / (CV_t - CV_0)\} \times 100\%$$

CV_t 为对照组给药结束时的肿瘤体积， CV_0 为对照组分笼给药前的肿瘤体积， TV_t 为给药组给药结束时的肿瘤体积， TV_0 为给药组分笼给药前的肿瘤体积。给药组及对照组的肿瘤体积的差异经 t-检验。同时，每周两次称量各组裸鼠体重，以初步评价药物的毒副作用。各化合物在该模型中的药效结果如下表 2 中所示。

表 4：本发明化合物体内药效试验结果

供试品 (实施例所得标题化合物)	TGI (%)					
	0 天	7 天	11 天	18 天 (停止给药)	21 天	35 天
Vehicle	-	-	-	-	-	-
Ganetespib (20 mpk)	-	-	-	-	124	108
实施例 67 (10 mpk)	-	-	-	-	137	120
实施例 67 (20 mpk)	-	-	-	-	135	129

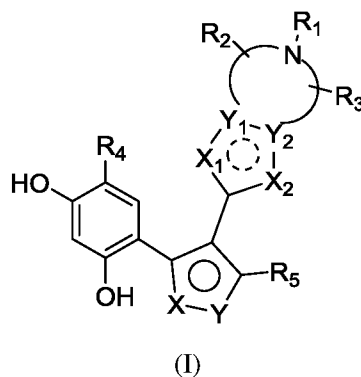
结论：与已知 HSP90 抑制剂 Ganetespib 的 20 mpk 相比，本发明优选化合物在 10 mpk 下，在小鼠移植 BT-474 乳腺癌细胞模型中具有明显更优的抗肿瘤疗效。

实施例 77：水溶性对比：

本发明化合物和 Ganetespib 和 Luminespib 在临床上均作为针剂使用，故其需要具有良好的水溶性以利于相关临床制剂的开发。本发明化合物独特的并环结构中均包含有碱性氮原子，易于成盐，在水溶性方面具有较大的优势。CN1771235A 公开一些含并环结构的 HSP90 抑制剂，但其在结构上与本发明化合物有显著的差别，且不含有易于成盐的基团，可以预见其在水溶性方面表现较差。

权利要求

1. 式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐或水合物,



其中:

X、Y 分别独立地选自 N、O 或 S;

X₁、X₂、Y₁、Y₂ 和连接 X₁、X₂ 的碳原子共同组成 5-7 元芳环、脂肪族饱和环或脂肪族不饱和环;

X₁、X₂ 分别独立地选自 C、O、S、N、-C=C-、-C=N-;

X₁ 或 X₂ 中的 C 可以是未取代的, 也可以被 R₀₁ 或 R₀₂ 取代;

R₀₁、R₀₂ 分别独立地选自卤素、CN、OH、SH、NH₂、CHO、COOH、C₁₋₁₀ 烷基、N-C₁₋₁₀ 烷基氨基、N,N-二(C₁₋₁₀ 烷基) 氨基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₁₋₁₀ 烷酰基、C₁₋₁₀ 烷氧羰基、C₁₋₁₀ 烷基磺酰基、C₁₋₁₀ 烷基亚磺酰基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷基氨基、C₃₋₁₀ 环烷基氧基、C₃₋₁₀ 环烷基酰基、C₃₋₁₀ 环烷基氧羰基、C₃₋₁₀ 环烷基磺酰基、C₃₋₁₀ 环烷基亚磺酰基、被 C₃₋₁₀ 环烷基取代的 C₁₋₁₀ 烷基;

Y₁、Y₂ 分别独立地选自 C 或 N;

Y₁ 与 Y₂ 上的两个取代基连在一起形成带有取代基 R₁、R₂ 和 R₃ 的氮杂五元、六元或七元饱和环或芳香环;

R₁、R₂、R₃ 分别独立选自氢、C₁₋₁₀ 烷基、羟基 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₆ 烷基磺酰基-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基酰胺基-C₁₋₆ 烷基、N,N-二(C₁₋₆ 烷基) 氨基酰基-C₁₋₆ 烷基、N,N-二(C₁₋₆ 烷基) 氨基-C₁₋₆ 烷酰基、吗啉基-C₁₋₆ 烷酰基、N-C₁₋₁₀ 烷基氨基、N,N-二(C₁₋₁₀ 烷基) 氨基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₁₋₁₀ 烷酰基、C₁₋₁₀ 烷氧羰基、C₁₋₁₀ 烷基磺酰基、C₁₋₁₀ 烷基亚磺酰基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷基氨基、C₃₋₁₀ 环烷基氧基、C₃₋₁₀ 环烷基酰基、C₃₋₁₀ 环烷基氧羰基、C₃₋₁₀ 环烷基磺酰基、C₃₋₁₀ 环烷基亚磺酰基、C₃₋₁₀ 环烷基-C₁₋₅ 烷基;

或 R₂ 和 R₃ 的取代基通过共价键相互连在一起形成带有取代基 R₀₃ 或不带有取代基的五元、六元或七元饱和环;

R₀₃ 选自 C₁₋₆ 烷基或卤素;

R₄ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基氧基、苯基取代的 C₁₋₆ 烷基、苯基取代的 C₂₋₆ 烯基、苯基、C₁₋₆

烷基取代的苯基、C₃₋₆环烷基；

R₅选自H、氰基、羧基、C₁₋₆烷氧基酰基、C₁₋₇烷基氨基羰基、卤代C₁₋₆烷基氨基羰基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基氨基羰基、N,N-二(C₁₋₆烷基)氨基-C₁₋₆烷基氨基羰基、氨基羰基、羟C₁₋₆烷基氨基羰基、羟基取代的卤代C₁₋₆烷基、腈基取代的脒基，或选自任选被1个或多个R₀₅取代的C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烯基或5~10元芳香环；

R₀₅选自C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基。

2.根据权利要求1所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物，其中，Y₁和Y₂均为C。

3.根据权利要求1所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物，其中，R₁、R₂、R₃分别独立选自氢、C₁₋₁₀烷基、羟基C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₁₀烷基、C₁₋₆烷基磺酰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基酰胺基-C₁₋₆烷基、N,N-二(C₁₋₆烷基)氨基酰基-C₁₋₆烷基、N,N-二(C₁₋₆烷基)氨基-C₁₋₆烷酰基、吗啉基-C₁₋₆烷酰基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₅烷基，或R₂和R₃的取代基通过共价键相互连在一起形成带有取代基R₀₃或不带有取代基的五元、六元或七元饱和环。

4.根据权利要求3所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物，其中，R₁、R₂、R₃分别独立选自氢、C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基磺酰基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基酰胺基-C₁₋₄烷基、N,N-二(C₁₋₄烷基)氨基酰基-C₁₋₄烷基、N,N-二(C₁₋₄烷基)氨基-C₁₋₄烷酰基、吗啉基-C₁₋₄烷酰基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₄烷基，或R₂和R₃的取代基通过共价键相互连在一起形成带有取代基R₀₃或不带有取代基的五元、六元或七元饱和环。

5.根据权利要求4所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物，其中，R₁选自氢、C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基磺酰基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基酰胺基-C₁₋₄烷基、N,N-二(C₁₋₄烷基)氨基酰基-C₁₋₄烷基、N,N-二(C₁₋₄烷基)氨基-C₁₋₄烷酰基、吗啉基-C₁₋₄烷酰基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₅烷基，R₂和R₃选自氢或甲基，或R₂和R₃的取代基通过共价键相互连在一起形成不带有取代基的五元、六元或七元饱和环。

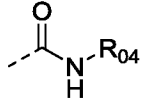
6.根据权利要求1所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物，其中，R₄选自H、C₁₋₆烷基、苯基取代的C₁₋₆烷基、卤素、C₃₋₆环烷基。

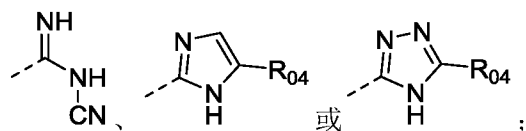
7.根据权利要求6所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物，其中，R₄选自C₁₋₄烷基、Cl、Br或环丙基。

8.根据权利要求7所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物，其中R₄选自异丙基。

9.根据权利要求书1所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物，其中，R₅选自氰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、卤代C₁₋₄烷基氨基羰基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基氨基羰基、N,N-二(C₁₋₄烷基)氨基-C₁₋₄烷基氨基羰基、氨基羰基、羟C₁₋₄烷基氨基羰基、羟基取代的卤代C₁₋₄烷基、腈基取代的脒基，被1个或多个R₀₅取代的5~6元含氮杂芳环；

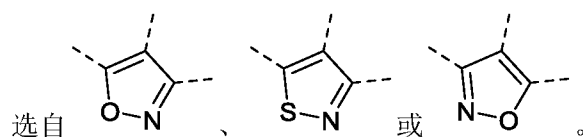
R₀₅ 选自 C₁₋₆ 烷基。

10. 根据权利要求书 1 所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物, 其中, R₅ 选自 、、

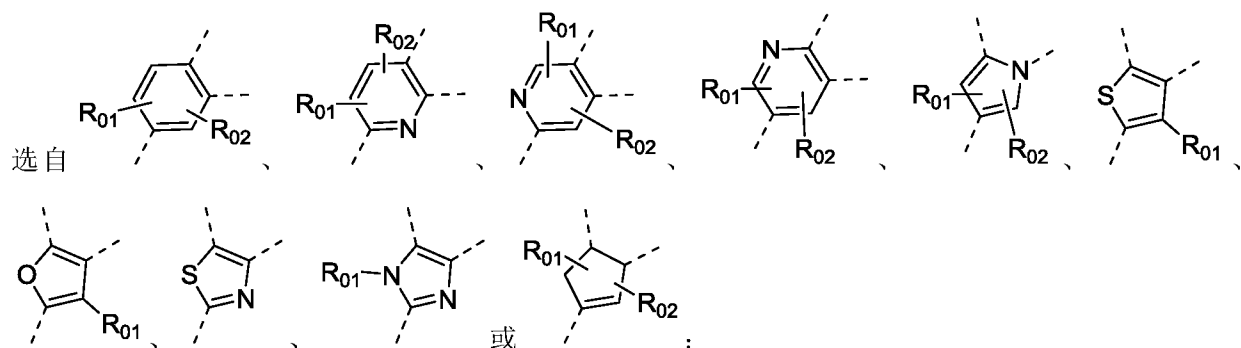


R₀₄ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基-C₁₋₄ 烷基、N,N-二(C₁₋₄ 烷基) 氨基-C₁₋₄ 烷基、羟 C₁₋₄ 烷基。

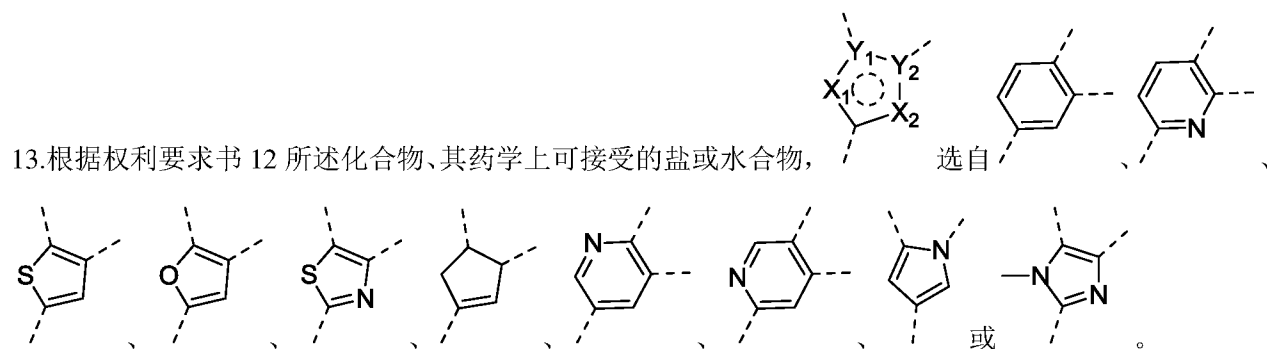
11. 根据权利要求书 1-10 任一项所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物, 其中, 结构单元



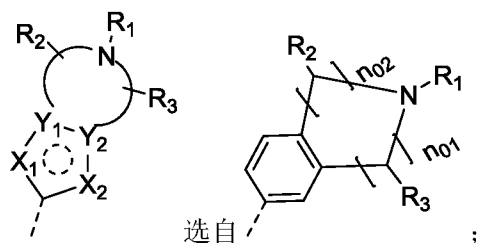
12. 根据权利要求书 1-10 任一项所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物, 其中, 结构单元



R₀₁、R₀₂ 分别独立地选自 H、卤素、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、被 C₃₋₁₀ 环烷基取代的 C₁₋₁₀ 烷基。

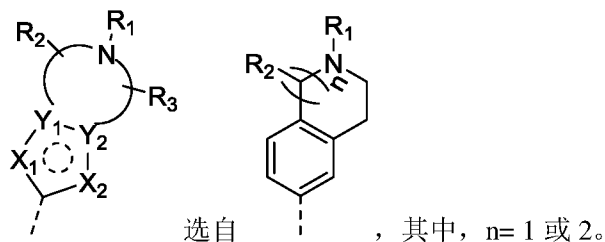


14. 根据权利要求书 1-10 任一项所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物, 其中, 结构单元

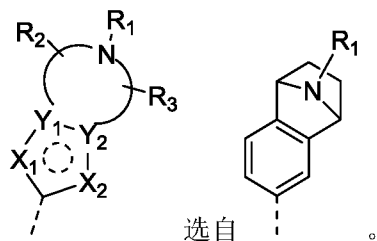


n_{01} 、 n_{02} 选自 0, 1, 2 或 3, 且 n_{01} 和 n_{02} 之和为 2、3 或 4, 且 R_2 和 R_3 未连接成环。

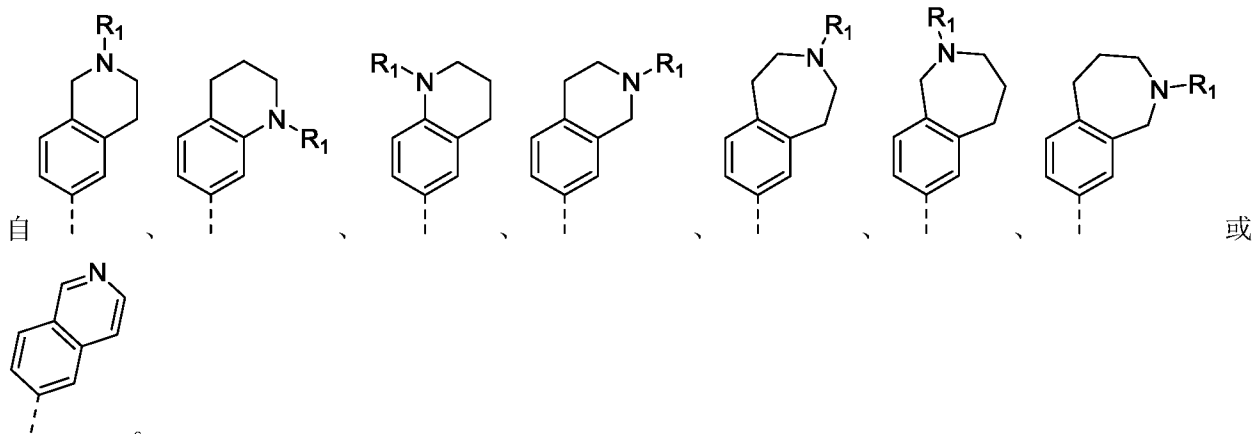
15. 根据权利要求书 1-10 任一项所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物, 其中, 结构单元



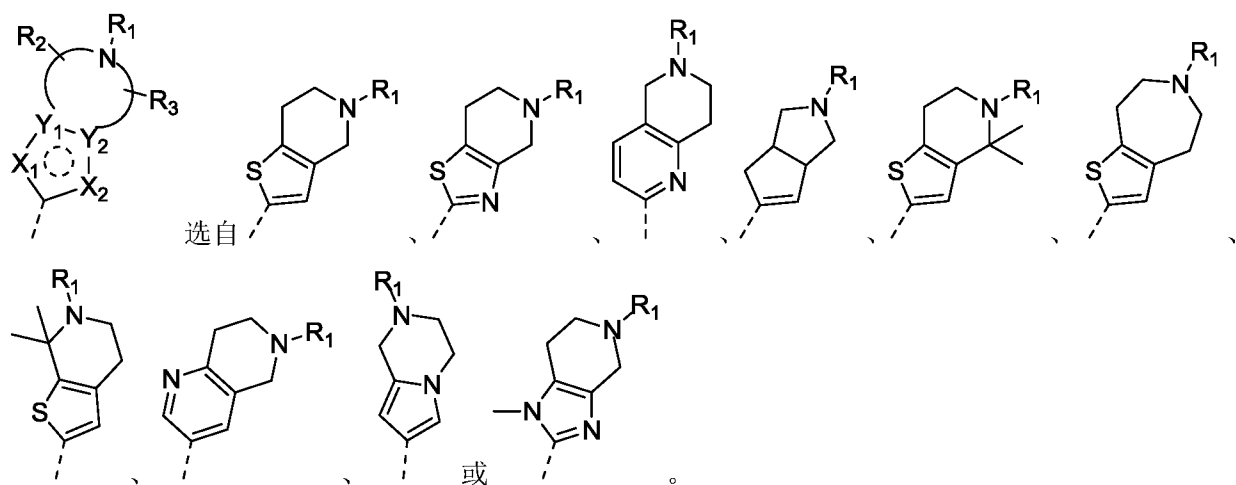
16. 根据权利要求书 1-10 任一项所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物, 其中, 结构单元



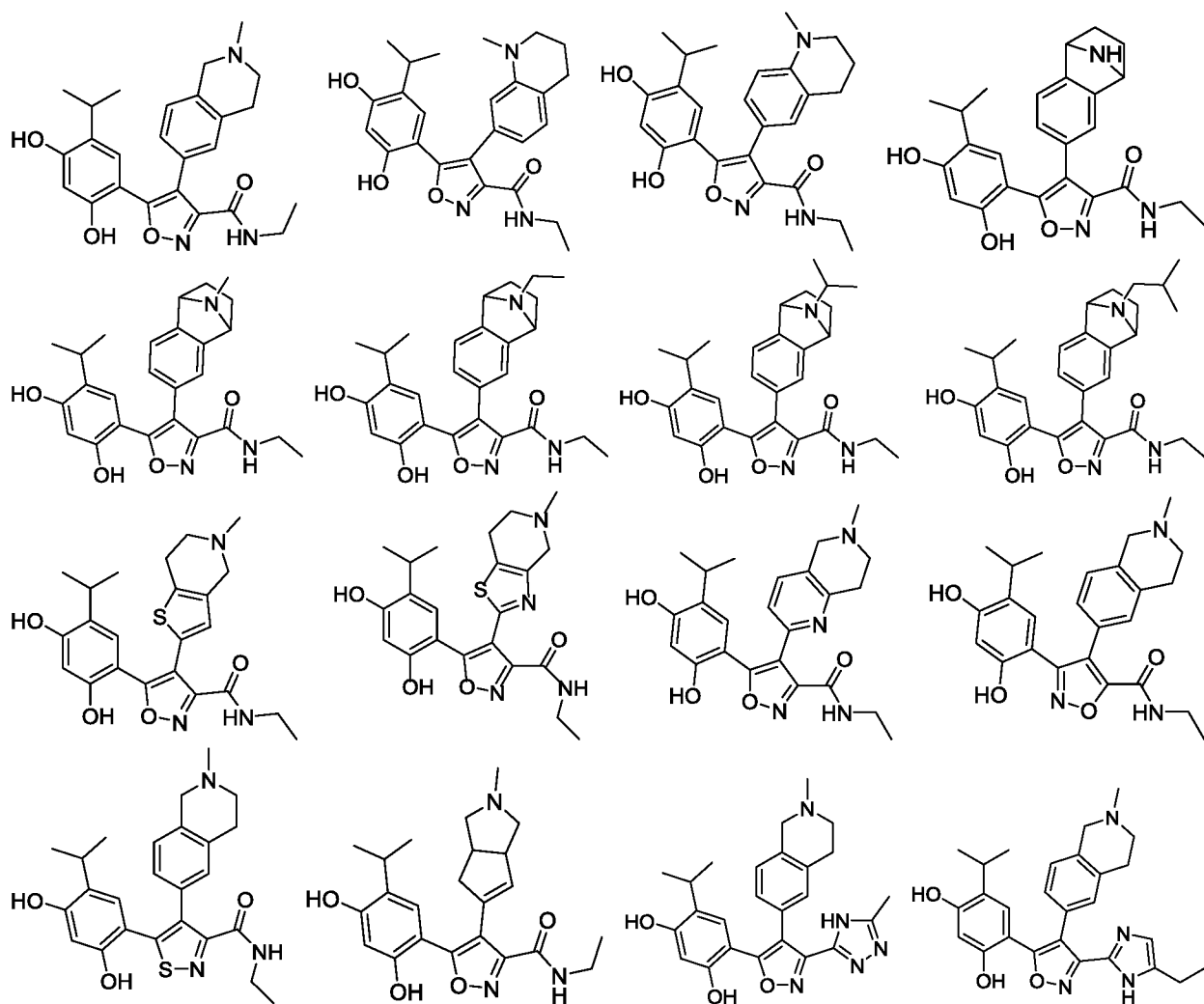
17. 根据权利要求书 14 所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物, 其中, 结构单元

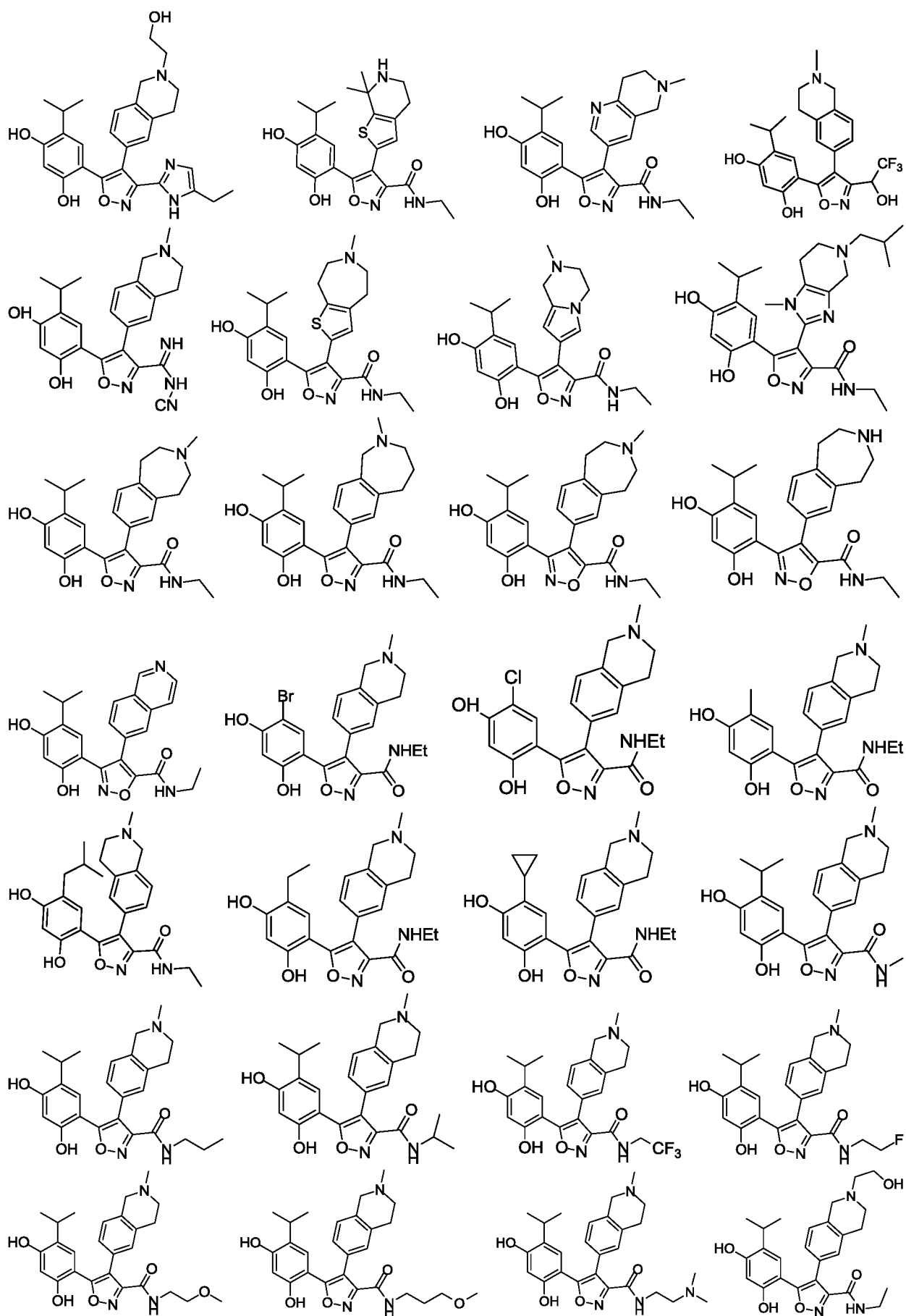


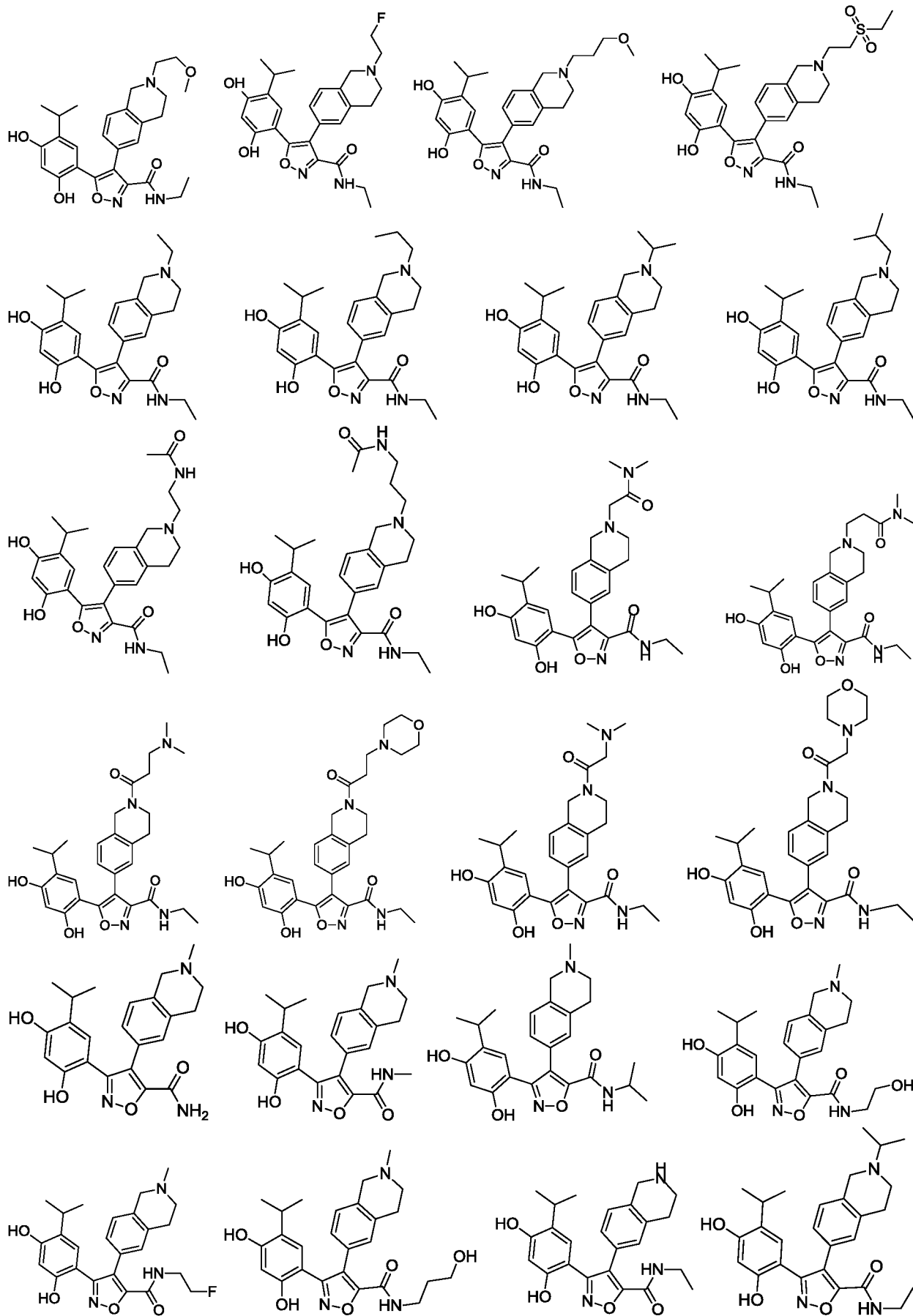
18. 根据权利要求书 1-10 任一项所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物, 其中, 结构单元

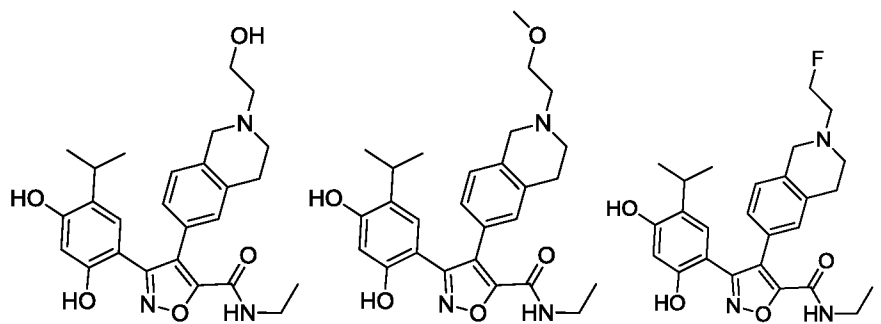


19. 根据权利要求书 1 所述化合物、其药学上可接受的盐或水合物，其选自结构式如下的化合物或其药学上可接受的盐或水合物：

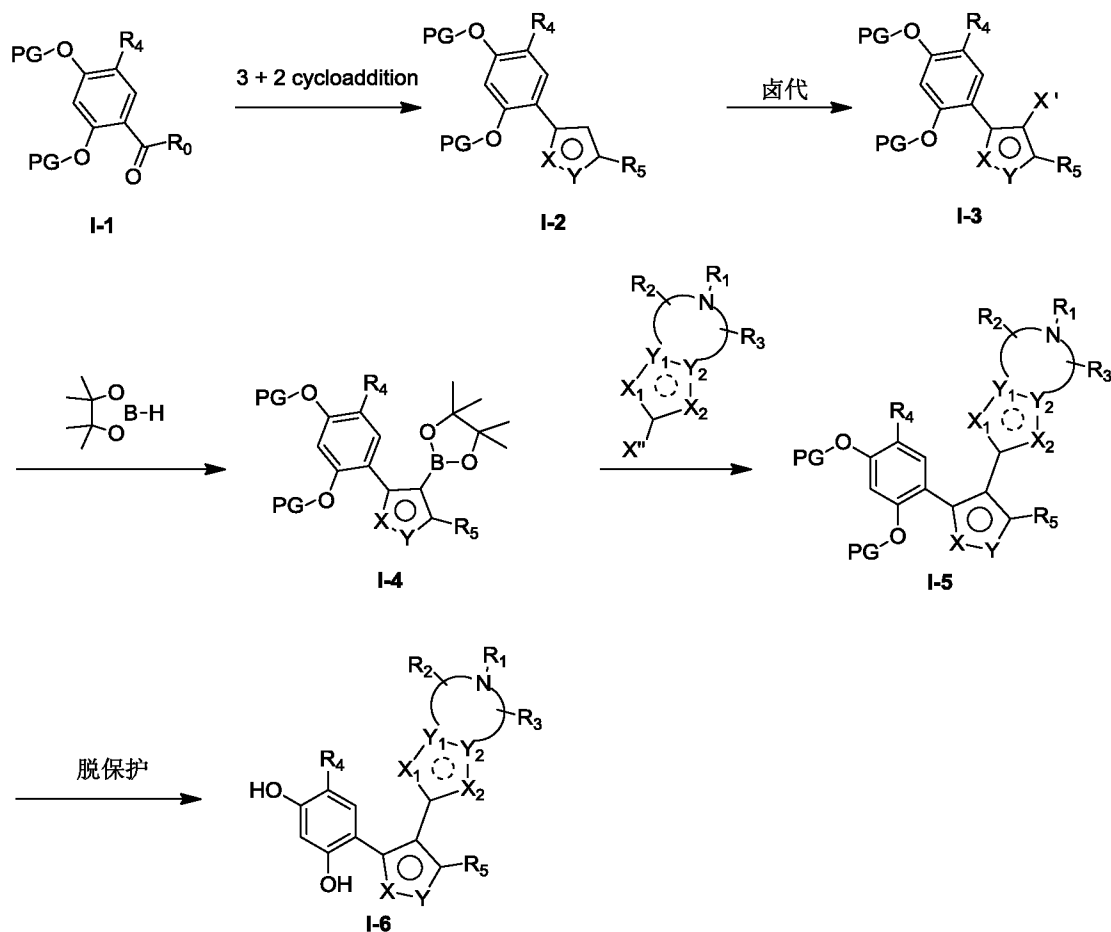








20. 一种制备 (I) 化合物的方法, 其包括如下路线:



其中, R_0 选自 H、卤素、烷基、杂原子取代烷基、羧酸、羧酸烷基酯;

PG 为羟基保护基, 选自甲基、苄基、4-甲氧基苄基、3, 4-二甲氧基苄基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2-四氢呋喃基、三甲硅基、三乙硅基、三异丙基硅基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、乙酰基、苯甲酰基或特戊酰基;

X' 为卤素;

X'' 为卤素或三氟甲磺酸;

其它变量如权利要求 1 所定义。

21. 一种药物组合物, 其包括治疗有效量的权利要求 1~19 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐、水合物以及药学上可接受的载体。

22.权利要求 1~19 任意一项所述化合物或权利要求 21 所述组合物在制备治疗 HSP90 蛋白介导的疾病的药物中的应用。

23.根据权利要求 22 所述 HSP90 蛋白介导的疾病，其选自自癌症和神经变性障碍。

24.权利要求 1~19 任意一项所述化合物或权利要求 21 所述组合物在制备治疗治疗特定类型的癌症中的应用；所述癌症包括：癌例如膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、包括小细胞肺癌的肺癌、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和包括鳞状细胞癌的皮肤癌；淋巴系的造血系统癌(hematopoietic tumor)，所述癌包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性淋巴母细胞白血病、B-细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤；髓系的造血系统癌，所述癌包括急性和慢性髓性白血病、骨髓增生异常综合症和前髓细胞性白血病；包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤的间充质来源的癌；中枢和外周神经系统癌症，所述癌症包括星形细胞瘤、神经细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；其它癌，所述癌包括黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤(keratoxanthoma)、甲状腺毛囊癌和卡波西肉瘤。

25.权利要求 1~19 任意一项所述化合物或权利要求 21 所述组合物供制备治疗治疗特定类型的神经变性障碍的药物中的应用，所述障碍包括：阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、多发性硬化和脊髓延髓肌肉萎缩症。

26.权利要求 1~19 任意一项所述化合物或权利要求 21 所述组合物在制备治疗连同放射治疗或化疗方案同时、单独或连续用于抗癌治疗的应用。

27.权利要求 1~19 任意一项所述化合物或权利要求 21 所述组合物在体外抑制 HSP90 蛋白活性的应用，其包括将所述蛋白与有效量的式(I)的化合物接触。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/071697

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 413/04 (2006.01) i; C07D 487/08 (2006.01) i; C07D 495/04 (2006.01) i; C07D 513/04 (2006.01) i; C07D 471/04 (2006.01) i; C07D 417/04 (2006.01) i; C07D 413/14 (2006.01) i; A61K 31/4725 (2006.01) i; A61K 31/422 (2006.01) i; A61K 31/4365 (2006.01) i; A61K 31/437 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 413/-, C07D 487/-, C07D 495/-, C07D 513/-, C07D 471/-, C07D 417/-, C07D 413/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, REGISTRY, CAPLUS: HSP90, inhibit, cancer, tumor, a structure research is carried out according to formula I

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1771235 A (VERNALIS (CAMBRIDGE) LIMITED et al.), 10 May 2006 (10.05.2006), claim 1, and embodiment 33	1-19, 21-27
X	WO 2007021966 A1 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP.), 22 February 2007 (22.02.2007), table 4, and compounds 33 and 34	1-19, 21-27
A	CN 102227227 A (NOVARTIS AG), 26 October 2011 (26.10.2011), the whole document	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 21 April 2016 (21.04.2016)	Date of mailing of the international search report 28 April 2016 (28.04.2016)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer XIE, Jiaye Telephone No.: (86-10) 62086348

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/071697

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1771235 A	10 May 2006	HK 1091831 A1	19 November 2010
		NO 335001 B1	18 August 2014
		WO 2004072051 A1	26 August 2004
		AU 2004210779 A1	26 August 2004
		US 8507480 B2	13 August 2013
		US 2006241106 A1	26 October 2006
		JP 2006517572 A	27 July 2006
		EP 1611112 A1	04 January 2006
		DK 1611112 T3	19 November 2012
		EA 009919 B1	28 April 2008
		NO 20054195 A	09 November 2005
		SI 1611112 T1	31 December 2012
		US 8450310 B2	28 May 2013
		ES 2393483 T3	21 December 2012
		NZ 541479 A	28 November 2008
		CA 2515726 C	10 July 2012
		BR PI0407403 A	03 October 2006
		AU 2004210779 B2	10 June 2010
		US 7705027 B2	27 April 2010
		US 2010179138 A1	15 July 2010
		US 2012252797 A1	04 October 2012
		KR 20050103925 A	01 November 2005
		JP 4921162 B2	25 April 2012
		MX PA05008335 A	04 May 2006
		PT 1611112 E	02 November 2012
		KR 101166749 B1	27 July 2012
		EP 1611112 B1	22 August 2012
		CA 2515726 A1	26 August 2004
		CN 1771235 B	28 April 2010
		NO 20054195 D0	09 September 2005
WO 2007021966 A1	22 February 2007	US 2013289026 A1	31 October 2013
		US 8329899 B2	11 December 2012
		CA 2618377 A1	22 February 2007
		US 2007191445 A1	16 August 2007
		JP 2009504669 A	05 February 2009
		US 7608635 B2	27 October 2009
		JP 5178515 B2	10 April 2013
		EP 1934185 A1	25 June 2008
		AU 2006279794 B2	07 April 2011
		US 2010069442 A1	18 March 2010
		AU 2006279794 A1	22 February 2007
		US 2013072536 A1	21 March 2013
		US 8921407 B2	30 December 2014
		US 2011144332 A1	16 June 2011
CN 102227227 A	26 October 2011	KR 20110103980 A	21 September 2011
		JP 2015187116 A	29 October 2015
		IL 212736 D0	31 July 2011
		TW 201024294 A	01 July 2010
		MA 32933 B1	02 January 2012
		WO 2010060939 A2	03 June 2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/071697

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		BR PI0922082 A2	15 December 2015
		US 2015209362 A1	30 July 2015
		EP 2370103 A2	05 October 2011
		WO 2010060939 A3	07 October 2010
		AU 2009319050 A1	03 June 2010
		JP 2012510443 A	10 May 2012
		CA 2742743 A1	03 June 2010
		TN 2011000214 A1	17 December 2012
		RU 2532375 C2	10 November 2014
		US 2014328834 A1	06 November 2014
		US 2012219550 A1	30 August 2012
		US 2011236379 A1	29 September 2011
		AU 2009319050 B2	30 January 2014
		RU 2011126251 A	10 January 2013
		CN 102227227 B	28 May 2014
		EP 2370103 B1	23 March 2016
		MX 2011005671 A	20 June 2011

A. 主题的分类		
C07D 413/04(2006.01)i; C07D 487/08(2006.01)i; C07D 495/04(2006.01)i; C07D 513/04(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 417/04(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; A61K 31/4725(2006.01)i; A61K 31/422(2006.01)i; A61K 31/4365(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D 413/-, C07D 487/-, C07D 495/-, C07D 513/-, C07D 471/-, C07D 417/-, C07D 413/-		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, REGISTRY, CAPLUS, HSP90, 抑制, 癌症, 肿瘤, inhibit, cancer, tumor, 根据式I进行的结构式检索。		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 1771235 A (弗奈利斯剑桥有限公司等) 2006年 5月 10日 (2006 - 05 - 10) 权利要求1, 实施例33	1-19, 21-27
X	WO 2007021966 A1 (SYNTH PHARMACEUTICALS CORP) 2007年 2月 22日 (2007 - 02 - 22) TABLE4, 化合物33, 34	1-19, 21-27
A	CN 102227227 A (诺瓦提斯公司) 2011年 10月 26日 (2011 - 10 - 26) 全文	1-27
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2016年 4月 21日		2016年 4月 28日
ISA/CN的名称和邮寄地址		授权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		解佳烨
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62086348

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/071697

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1771235	A	2006年 5月 10日	HK	1091831	A1	2010年 11月 19日
				NO	335001	B1	2014年 8月 18日
				WO	2004072051	A1	2004年 8月 26日
				AU	2004210779	A1	2004年 8月 26日
				US	8507480	B2	2013年 8月 13日
				US	2006241106	A1	2006年 10月 26日
				JP	2006517572	A	2006年 7月 27日
				EP	1611112	A1	2006年 1月 4日
				DK	1611112	T3	2012年 11月 19日
				EA	009919	B1	2008年 4月 28日
				NO	20054195	A	2005年 11月 9日
				SI	1611112	T1	2012年 12月 31日
				US	8450310	B2	2013年 5月 28日
				ES	2393483	T3	2012年 12月 21日
				NZ	541479	A	2008年 11月 28日
				CA	2515726	C	2012年 7月 10日
				BR	PI0407403	A	2006年 10月 3日
				AU	2004210779	B2	2010年 6月 10日
				US	7705027	B2	2010年 4月 27日
				US	2010179138	A1	2010年 7月 15日
				US	2012252797	A1	2012年 10月 4日
				KR	20050103925	A	2005年 11月 1日
				JP	4921162	B2	2012年 4月 25日
				MX	PA05008335	A	2006年 5月 4日
				PT	1611112	E	2012年 11月 2日
				KR	101166749	B1	2012年 7月 27日
				EP	1611112	B1	2012年 8月 22日
				CA	2515726	A1	2004年 8月 26日
				CN	1771235	B	2010年 4月 28日
				NO	20054195	D0	2005年 9月 9日
				US	2013289026	A1	2013年 10月 31日
WO	2007021966	A1	2007年 2月 22日	US	8329899	B2	2012年 12月 11日
				CA	2618377	A1	2007年 2月 22日
				US	2007191445	A1	2007年 8月 16日
				JP	2009504669	A	2009年 2月 5日
				US	7608635	B2	2009年 10月 27日
				JP	5178515	B2	2013年 4月 10日
				EP	1934185	A1	2008年 6月 25日
				AU	2006279794	B2	2011年 4月 7日
				US	2010069442	A1	2010年 3月 18日
				AU	2006279794	A1	2007年 2月 22日
				US	2013072536	A1	2013年 3月 21日
				US	8921407	B2	2014年 12月 30日
US	2011144332	A1	2011年 6月 16日				
CN	102227227	A	2011年 10月 26日	KR	20110103980	A	2011年 9月 21日
				JP	2015187116	A	2015年 10月 29日
				IL	212736	D0	2011年 7月 31日
				TW	201024294	A	2010年 7月 1日
				MA	32933	B1	2012年 1月 2日
				WO	2010060939	A2	2010年 6月 3日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/071697

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		BR PI0922082 A2	2015年 12月 15日
		US 2015209362 A1	2015年 7月 30日
		EP 2370103 A2	2011年 10月 5日
		WO 2010060939 A3	2010年 10月 7日
		AU 2009319050 A1	2010年 6月 3日
		JP 2012510443 A	2012年 5月 10日
		CA 2742743 A1	2010年 6月 3日
		TN 2011000214 A1	2012年 12月 17日
		RU 2532375 C2	2014年 11月 10日
		US 2014328834 A1	2014年 11月 6日
		US 2012219550 A1	2012年 8月 30日
		US 2011236379 A1	2011年 9月 29日
		AU 2009319050 B2	2014年 1月 30日
		RU 2011126251 A	2013年 1月 10日
		CN 102227227 B	2014年 5月 28日
		EP 2370103 B1	2016年 3月 23日
		MX 2011005671 A	2011年 6月 20日