

(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
2018 年 1 月 25 日 (25.01.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/014858 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 261/08 (2006.01) **A61K 31/422** (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/093674

(22) 国际申请日: 2017 年 7 月 20 日 (20.07.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201610581808.2 2016年7月21日 (21.07.2016) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: 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)。李丹(LI, Dan); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。丁照中(DING, Zhaozhong); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。刘飞(LIU, Fei); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路369号, Jiangsu 222062 (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)。

(74) 代理人: 北京信慧永光知识产权代理有限公司 (BEIJING SUNHOPE INTELLECTUAL PROPERTY LTD.); 中国北京市海淀区知春路9号坤讯大厦1106室, Beijing 100191 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,

JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, 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。

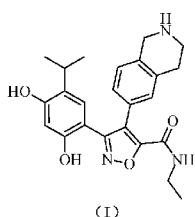
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: *M*-DIHYDROXYBENZENE DERIVATIVE CRYSTAL AND SALT, AND MANUFACTURING METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 间苯二酚类衍生物的结晶、盐及其制备方法



(57) Abstract: Provided are a crystal and salt of an *m*-dihydroxybenzene represented by (I), a manufacturing method thereof, and an application of the crystal in preparing a pharmaceutical product for treating a HSP90-induced disease.

(57) 摘要: 提供(I)的间苯二酚类衍生物的结晶、盐及其制备方法, 以及所述结晶在制备治疗HSP90蛋白介导的疾病药物中的应用。

WO 2018/014858 A1

间苯二酚类衍生物的结晶、盐及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种间苯二酚类衍生物的结晶、盐及其制备方法。

背景技术

目前针对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发挥出拮抗该蛋白质的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，一般认为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，并且也降低了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 是细胞中的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 是伴侣结构的关键组分，其在正常细胞中和在应激条件下催化被称为 HSP90 的客户蛋白（client protein）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。有强有力的证据表明，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，或者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。

HSP90 在结构上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出对 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 的客户蛋白日益增多（Jolly 等，J. Natl. Cancer Inst.92; 1564-1572(2000)），所述 HSP90 的客户蛋白属于激酶家族（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客户蛋白的能力导致这些未折叠的蛋白基于蛋白酶的降解。这些客户蛋白的降解经常用作 HSP90 抑制的标志，典型地使用过表达 Her2 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，通过其竞争性结合至 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 存在于仅出现在肿瘤细胞中的活性络合物（对格尔德霉素有高亲和性）中（Kamal 等，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。

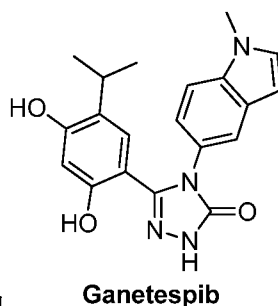
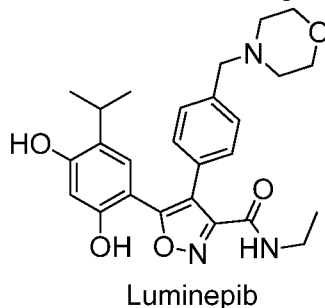
现正对坦螺旋霉素（17-AAG）、格尔德霉素（GDA）的半合成衍生物以及其它相关衍生物（alvespimycin, 17-DMAG, IPI-504）进行大量的临床评价，但是其效果似乎受大量因素限制：制备复杂，依赖代谢产生活性代谢物，缺乏患者的富集，可能与醌部分相关的肝毒性。这使得需进行大量努力以鉴别具有更好的类药性特征和更好的耐受性的第二代 HSP90 抑制剂。这导致嘌呤衍生物和取代芳基-间苯二酚衍生物的鉴别。

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

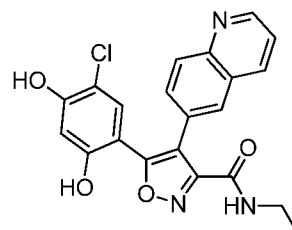
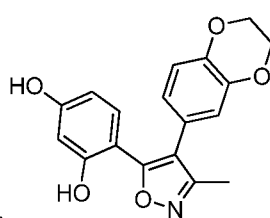
导的神经毒性的效果，应用 HSP90 抑制剂治疗帕金森氏病。GDA 保护神经元免受 MPTP 引起的毒性，其与 HSP70 水平升高密切相关。此外，也已表明 HSP90 过表达可显著降低错误折叠蛋白的蓄积，其是运动损伤、多发性硬化、脊髓延髓肌肉萎缩症和其它疾病的原因。

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，例如申请人为 Nippon Kayaku Kabushiki Kaisha 的 WO2006/101052；申请人为 Vernalis 的 WO2005/000300，WO2004/072051 和 WO2004/056782；申请人为 Ribotargets 的 WO2003/055860，申请人为 Synta Pharmaceuticals 的 WO2008/097640 和申请人为 Kyowa Hakko Kogyo 的 WO2005/063222。

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



WO2006055760A1 报道了一些化合物如

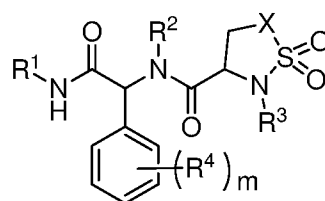


CN1771235A 公开了一些化合物，比如

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

本发明提供了结晶形式的式 (I) 化合物，



在一种实施方式中，本发明提供了结晶形式的式 (I) 化合物，所述结晶形式为 A 型结晶。

本发明的一些方案中，式 (I) 化合物的 A 型结晶的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $10.66 \pm 0.2^\circ$ ， $15.09 \pm 0.2^\circ$ ， $19.17 \pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，式(I)化合物的A型结晶的X射线粉末衍射图谱在下列20°角处具有衍射峰： $10.66\pm 0.2^\circ$ ， $11.41\pm 0.2^\circ$ ， $15.09\pm 0.2^\circ$ ， $19.17\pm 0.2^\circ$ ， $20.43\pm 0.2^\circ$ ， $22.19\pm 0.2^\circ$ ， $25.76\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，式(I)化合物的A型结晶的X射线粉末衍射图谱在下列20°角处具有衍射峰： $10.66\pm 0.2^\circ$ ， $11.41\pm 0.2^\circ$ ， $15.09\pm 0.2^\circ$ ， $17.85\pm 0.2^\circ$ ， $19.17\pm 0.2^\circ$ ， $19.60\pm 0.2^\circ$ ， $20.43\pm 0.2^\circ$ ， $21.81\pm 0.2^\circ$ ， $22.19\pm 0.2^\circ$ ， $25.76\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，式(I)化合物的A型结晶的X射线粉末衍射图谱在下列20°角处具有衍射峰： $10.66\pm 0.2^\circ$ ， $11.41\pm 0.2^\circ$ ， $15.09\pm 0.2^\circ$ ， $15.84\pm 0.2^\circ$ ， $17.85\pm 0.2^\circ$ ， $18.22\pm 0.2^\circ$ ， $19.17\pm 0.2^\circ$ ， $19.60\pm 0.2^\circ$ ， $20.19\pm 0.2^\circ$ ， $20.43\pm 0.2^\circ$ ， $21.81\pm 0.2^\circ$ ， $22.19\pm 0.2^\circ$ ， $22.86\pm 0.2^\circ$ ， $24.57\pm 0.2^\circ$ ， $25.76\pm 0.2^\circ$ ， $26.05\pm 0.2^\circ$ ， $27.75\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的A型结晶的X射线粉末衍射图谱解析数据如表1所示。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的A型结晶的X射线粉末衍射图谱如图1所示。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的A型结晶的差示扫描量热曲线在 $198\pm 5^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的A型结晶的差示扫描量热曲线如图2所示。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的A型结晶的制备方法包括以下步骤：

- (1) 将式(I)化合物加入溶剂中，在 $70\text{--}100^\circ\text{C}$ 下搅拌至完全溶解；
- (2) 在搅拌下自然降温至 $0\text{--}30^\circ\text{C}$ ，在该温度条件下继续搅拌析晶。
- (3) 过滤、收集固体并干燥。

其中，所述溶剂为水、甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、丙酮、甲基乙基酮、苯、甲苯、二甲苯、乙醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃或1,4-二氧六环。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的A型结晶的制备方法包括以下步骤：

- (1) 将式(I)化合物加入溶剂中，在 $15\text{--}40^\circ\text{C}$ 下搅拌1-48小时后离心；
- (2) 过滤、收集固体并干燥。

其中，所述溶剂选自丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃或1,4-二氧六环的单一溶剂；或分别独立地选自甲醇、乙醇、乙腈和异丙醇中的任一者与水的混合溶剂；在本发明的一个实施方式中，甲醇、乙醇、乙腈和异丙醇中的任一者与水的体积比为3:1。

本发明还提供了上述A型结晶的结晶组合物。其中A型结晶的结晶组合物是指，组合物中式(I)化合物的A型结晶的重量占组合物重量的50%以上、优选70%以上、更优选90%以上、最优选95%以上，该组合物中可含有少量式(I)化合物的其它结晶或无定形物，包括但不限于式(I)化合物的B型结晶、C型结晶、D型结晶或无定形物。

在一种实施方式中，本发明提供了结晶形式的式(I)化合物，所述结晶为B型结晶。

本发明的一些方案中，式(I)化合物的B型结晶的X射线粉末衍射图谱在下列20°角处具有衍射峰： $7.34\pm 0.2^\circ$ ， $14.69\pm 0.2^\circ$ ， $22.15\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，式(I)化合物的B型结晶的X射线粉末衍射图谱在下列20°角处具有衍射峰： $7.34\pm 0.2^\circ$ ， $12.23\pm 0.2^\circ$ ， $12.53\pm 0.2^\circ$ ， $14.69\pm 0.2^\circ$ ， $18.72\pm 0.2^\circ$ ， $19.03\pm 0.2^\circ$ ， $20.67\pm 0.2^\circ$ ， $22.15\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的B型结晶的X射线粉末衍射图谱解析数据如表2所示。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的B型结晶的X射线粉末衍射图谱如图3所示。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的B型结晶的差示扫描量热曲线在 $55\pm 5^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的B型结晶的差示扫描量热曲线如图4所示。

本发明还提供了上述B型结晶的结晶组合物。其中B型结晶的结晶组合物是指，组合物中式(I)化合物的B型结晶的重量占组合物重量的50%以上、优选70%以上、更优选90%以上、最优选95%以上，该组合物中可含有少量式(I)化合物的其它结晶或无定形物，包括但不限于式(I)化合物的A型结晶、C型结晶、D型结晶或无定形物。

在一种实施方式中，本发明提供了结晶形式的式(I)化合物，所述结晶为C型结晶。

本发明的一些方案中，式(I)化合物的C型结晶的X射线粉末衍射图谱在下列20°角处具有衍射峰： $6.45\pm 0.2^\circ$ ， $7.68\pm 0.2^\circ$ ， $12.91\pm 0.2^\circ$ ， $13.58\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，式(I)化合物的C型结晶的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $6.45\pm 0.2^\circ$ ， $7.68\pm 0.2^\circ$ ， $10.56\pm 0.2^\circ$ ， $12.91\pm 0.2^\circ$ ， $13.58\pm 0.2^\circ$ ， $15.40\pm 0.2^\circ$ ， $21.14\pm 0.2^\circ$ ， $26.32\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，式(I)化合物C型结晶的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $6.45\pm 0.2^\circ$ ， $7.68\pm 0.2^\circ$ ， $10.56\pm 0.2^\circ$ ， $12.91\pm 0.2^\circ$ ， $13.58\pm 0.2^\circ$ ， $15.40\pm 0.2^\circ$ ， $16.72\pm 0.2^\circ$ ， $21.14\pm 0.2^\circ$ ， $23.16\pm 0.2^\circ$ ， $25.74\pm 0.2^\circ$ ， $26.32\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的C型结晶的X射线粉末衍射图谱解析数据如表3所示。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的C型结晶的X射线粉末衍射图谱如图5所示。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的C型结晶的差示扫描量热曲线在 $108\pm 5^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的C型结晶的差示扫描量热曲线如图6所示。

本发明还提供了上述C型结晶的结晶组合物。其中C型结晶的结晶组合物是指，组合物中式(I)化合物的C型结晶的重量占组合物重量的50%以上、优选70%以上、更优选90%以上、最优选95%以上，该组合物中可含有少量式(I)化合物的其它结晶或无定形物，包括但不限于式(I)化合物的A型结晶、B型结晶、D型结晶或无定形物。

在一种实施方式中，本发明提供了结晶形式的式(I)化合物，所述结晶为D型结晶。

本发明的一些方案中，式(I)化合物的D型结晶的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $5.96\pm 0.2^\circ$ ， $9.53\pm 0.2^\circ$ ， $19.43\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，式(I)化合物的D型结晶的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $5.96\pm 0.2^\circ$ ， $9.53\pm 0.2^\circ$ ， $9.65\pm 0.2^\circ$ ， $11.94\pm 0.2^\circ$ ， $16.42\pm 0.2^\circ$ ， $19.43\pm 0.2^\circ$ ， $22.01\pm 0.2^\circ$ ， $25.49\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，式(I)化合物的D型结晶的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰： $5.96\pm 0.2^\circ$ ， $9.53\pm 0.2^\circ$ ， $9.65\pm 0.2^\circ$ ， $11.94\pm 0.2^\circ$ ， $12.46\pm 0.2^\circ$ ， $14.43\pm 0.2^\circ$ ， $14.92\pm 0.2^\circ$ ， $16.42\pm 0.2^\circ$ ， $19.43\pm 0.2^\circ$ ， $20.26\pm 0.2^\circ$ ， $22.01\pm 0.2^\circ$ ， $23.06\pm 0.2^\circ$ ， $25.49\pm 0.2^\circ$ ， $27.15\pm 0.2^\circ$ 。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的D型结晶的X射线粉末衍射图谱解析数据如表4所示。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的D型结晶的X射线粉末衍射图谱如图7所示。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的D型结晶的差示扫描量热曲线在 $141\pm 5^\circ\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。

本发明的一些方案中，上述式(I)化合物的D型结晶的差示扫描量热曲线如图8所示。

本发明还提供了上述D型结晶的结晶组合物。其中D型结晶的结晶组合物是指，组合物中式(I)化合物的D型结晶的重量占组合物重量的50%以上、优选70%以上、更优选90%以上、最优选95%以上，该组合物中可含有少量式(I)化合物的其它结晶或无定形物，包括但不限于式(I)化合物的A型结晶、B型结晶、C型结晶或无定形物。

本发明的式(I)化合物的A型结晶或A型结晶的结晶组合物、B型结晶或B型结晶的结晶组合物、C型结晶或C型结晶的结晶组合物、D型结晶或D型结晶的结晶组合物，式(I)化合物的三氟乙酸盐、甲基磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐和硫酸盐，式(II)化合物例如式(II-1)化合物或式(II-2)化合物在下文中总称为“本发明活性物质”。

本发明活性物质可以通过任何适合待治疗疾病的给药途径进行给药，包括通过口服、局部（如口腔、舌下等）、非胃肠（如皮下、肌肉、静脉内、脊髓、皮内、鞘内等）、直肠、阴道等途径给药。

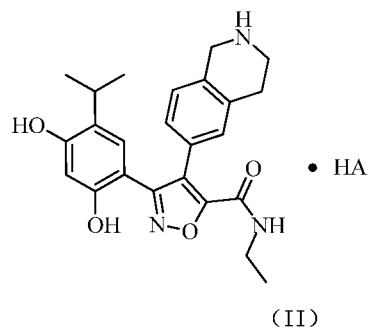
虽然本发明活性物质能够以纯物质的形式给药，但通常以药物组合物的形式给药。本发明活性物质的药物组合物还包含一种或多种药用辅料，视需要，还可包含其它治疗活性成分。也可以与化学治疗、放射治疗、外科手术这些疗法联合给药。

适合口服的药物组合物的剂型包括片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、滴丸、糊剂、散剂、酏剂、糖浆剂等，优选片剂和胶囊剂。其中片剂可以是普通片剂、分散片、泡腾片、缓释片、控释片或肠溶片，胶囊剂可以是普通胶囊、缓释胶囊、控释胶囊或肠溶胶囊。

用于口服的片剂和胶囊剂的单位制剂中的本发明活性物质的量可根据患者的治疗情况和具体给药途径改变。

本发明提供了上述式(I)化合物的盐，所述盐可选自三氟乙酸盐、甲基磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐和硫酸盐。本领域技术人员可以理解的是，在上述盐中，式(I)化合物和酸可以以化学上合理的任意比例存在。

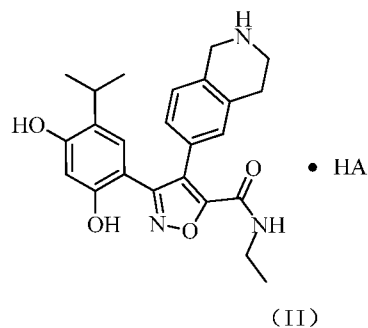
本发明还提供了通过下述式 (II) 化合物表示的式 (I) 化合物的盐，



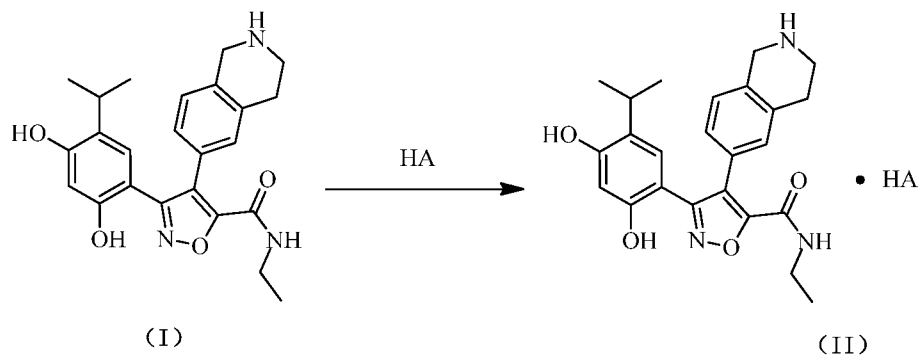
其中，HA 选自三氟乙酸、甲基磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸。

本领域技术人员可以理解的是，在上述式 (II) 化合物中，式 (I) 化合物和酸可以以化学上合理的任意比例存在，例如式 (I) 化合物与酸的计量比为 1:1 或者 1:0.5。

本发明还提供上述式 (I) 化合物的盐（即式 (II) 化合物）的制备方法，

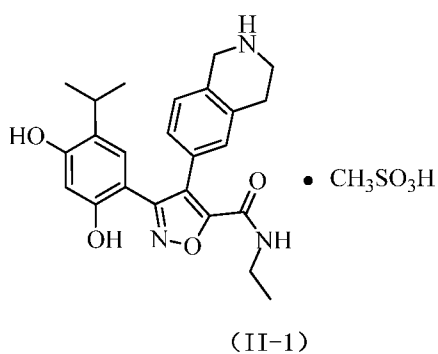


其包含如下步骤：

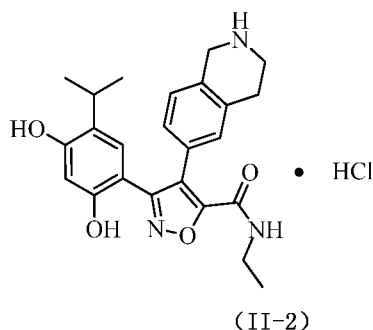


其中，HA 选自三氟乙酸、甲基磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸。

本发明还提供式 (II-1) 所示化合物：



本发明还提供式 (II-2) 所示化合物：



本发明还提供了包含上述结晶形式的式 (I) 化合物、结晶组合物的药物组合物。

本发明还提供了包含如下的药物组合物：式 (I) 化合物的三氟乙酸盐、甲基磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐或硫酸盐，或者式 (II) 化合物例如式 (II-1) 化合物或式 (II-2) 化合物。

本发明还提供了用于治疗 HSP90 蛋白介导的疾病的上述结晶形式的式 (I) 化合物、或者结晶组合物、或者式 (I) 化合物的盐（可选自式 (I) 化合物的三氟乙酸盐、甲基磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐或硫酸盐，或者式 (II) 化合物例如式 (II-1) 化合物或式 (II-2) 化合物）、或者它们的药物组合物。

本发明还提供了上述结晶形式的式 (I) 化合物、或者结晶组合物、或者它们的药物组合物在制备用于治疗 HSP90 蛋白介导的疾病的药物中的应用。

本发明还提供了上述式 (I) 化合物的三氟乙酸盐、甲基磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐或硫酸盐，或者式 (II) 化合物例如式 (II-1) 化合物或式 (II-2) 化合物，或者它们的药物组合物在制备用于治疗 HSP90 蛋白介导的疾病的药物中的应用。

本发明还提供了一种治疗 HSP90 蛋白介导的疾病的方法，其中，该方法包括向有需要的受试者给予上述结晶形式的式 (I) 化合物、或者结晶组合物、或者药物组合物。

本发明还提供了一种治疗 HSP90 蛋白介导的疾病的方法，其中，该方法包括向有需要的受试者给予上述式 (I) 化合物的三氟乙酸盐、甲基磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐或硫酸盐，或者式 (II) 化合物例如式 (II-1) 化合物或式 (II-2) 化合物，或者它们的药物组合物。

本发明所述的 HSP90 蛋白介导的疾病选自癌症和神经变性障碍。其中，所述的癌症包括但不限于：膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、包括小细胞肺癌在内的肺癌、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在内的皮肤癌；淋巴系的造血系统癌(hematopoietic tumor)，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，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，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，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。其中，所述神经变性障碍包括但不限于：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。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的短语或术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文出现商品名时，旨在指代其对应的商品或其活性成分。

本发明的中间体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、这些实施方式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。

下面会通过实施例具体描述本发明，这些实施例并不意味着对本发明的任何限制。

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。反应一般是在非活性氮气下、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 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 检测器：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：DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；EA 代表乙酸乙酯；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；EtOAc 代表乙酸乙酯；tol 代表甲苯；THF 代表四氢呋喃；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；OTf 代表三氟乙酰氧基；MTBE 代表甲基叔丁基醚；Bn 代表苄基；Boc 代表叔丁基氧羰基，是一种胺保护基团；Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯；HCl (g) 代表氯化氢气体；H₂SO₄ 代表硫酸；HOAc 代表乙酸；TFA 代表三氟乙酸；TsOH 代表对甲基苯磺酸；m-CPBA 代表间氯过氧苯甲酸；CAN 代表硝酸铈铵；BCl₃ 代表三氯化硼；BBr₃ 代表三溴化硼；TiCl₄ 代表四氯化钛；SOCl₂ 代表氯化亚砷；(COCl)₂ 代表草酰氯；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；DIEA 代表二异丙基乙基胺；NMM 代表 N-甲基吗啡啉；DBU 代表 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯；Et₃N 代表三乙胺；TEA 代表三乙胺；*t*-BuOK 代表叔丁醇钾；KOAc 代表乙酸钾；OAc 代表乙酰氧基；NaClO 代表次氯酸钠；NaClO₂ 代表亚氯酸钠；KMnO₄ 代表高锰酸钾；MnO₂ 代表二氧化锰；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐；HOBt 代表 1-羟基苯并三氮唑；EDCI 代表 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺；BOP-Cl 代表双(2-氧基-3-唑烷基)磷酰氯；CDI 代表羰基二咪唑；T₃P 代表三正丙基磷酸酐；NH₄Cl 代表氯化铵；PPh₃ 代表三苯基膦；NCS 代表 N-氯代丁二酰亚胺；NBS 代表 N-溴代丁二酰亚胺；NIS 代表 N-碘代丁二酰亚胺；ICI 代表氯化碘；I₂ 代表碘单质；TEMPO 代表 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物；Pd 代表钯；Pd/C 代表钯碳；Pt 代表铂；Rh 代表铑；PtO₂ 代表二氧化铂；Pd(OH)₂ 代表氢氧化钯；Pd₂(dba)₃ 代表三(二亚苄基丙酮)二钯；Pd(PPh₃)₄ 代表四三苯基膦钯；Pd(dppf)Cl₂ 代表 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯；Pd(PPh₃)₂Cl₂ 代表二氯双(三苯基膦)钯(II)；Pd(OAc)₂ 代表醋酸钯；PdCl₂ 代表氯化钯；CuI 代表碘化亚铜；CuBr 代表溴化亚铜；CuCl 代表氯化亚铜；Cu 代表铜粉；Cu₂O 代表氧化亚铜；NMO 代表 N-甲基氧化吗啉；Luminespib 代表 5-[2,4-二羟基-5-异丙基苯基]-N-乙基-4-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-3-异恶唑甲酰胺；Ganetespib 代表 3-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(1-甲基吡啶-5-基)-5-羟基-4H-1,2,4-三唑；Cremophor 代表聚氧乙烯蓖麻油。

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

本发明给出的合成式 (I) 化合物及其中间体的工艺，有益效果为：起始原料价格便宜易得，克服所用试剂毒害大、反应条件苛刻，路线收率低、分离纯化困难以及不易工业化等缺点。

具体地：

- 1) 本发明制备式 (I) 化合物的方法所用的原料为常规或常见试剂，在市场上容易获得且价格低廉；
- 2) 本发明制备式 (I) 化合物通过成盐可以有效的提高其水溶性；
- 3) 本发明所提供的式 (I) 化合物的 A 型结晶、B 型结晶、C 型结晶和 D 型结晶性质稳定、溶解度好、引湿性好，具有良好的成药前景。其中，分别在 RT/92.5%RH (放置 5 天)、RT/92.5%RH (放置 10 天)、60°C (放置 5 天)、60°C (放置 10 天)、研磨 (考察时间：10min/20min/30min) 的条件下，式 (I) 化合物的 A 型结晶均未发生转晶。此外，式 (I) 化合物的 A 型结晶在 25±1°C 和 80±2% RH 下的引湿增重 ΔW% 约为 0.45%，具体见图 9。

本发明提供的上述式 (I) 化合物的三氟乙酸盐、甲基磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐和硫酸盐的性质稳定、引湿性好。其中，在 25±1°C 和 80±2% RH 下，式 (I) 化合物的甲基磺酸盐的引湿增重 ΔW% 约为 1.742%，具体见图 10；式 (I) 化合物的马来酸盐的引湿增重 ΔW% 约为 0.379%，具体见图 11；式 (I) 化合物的硫酸盐的引湿增重 ΔW% 约为 0.081%，具体见图 12。

本发明的粉末 X-射线衍射 (X-ray powder diffractometer, XRPD) 方法

仪器型号：布鲁克 D8 advance X-射线衍射仪

测试条件：详细的 XRPD 参数如下：

X-ray 发生器: Cu, $k\alpha$, ($\lambda=1.54056\text{\AA}$)

管电压: 40kV, 管电流: 40mA.

发散狭缝: 0.60mm

探测器狭缝: 10.50mm

防散射狭缝: 7.10mm

扫描范围: 4-40deg

步径: 0.02deg

步长: 0.12 秒

样品盘转速: 15rpm

需要说明的是, 在 XRD 中, 由结晶化合物得到的衍射谱图对于特定的结晶往往是特征性的, 其中谱带 (尤其是在低角度) 的相对强度可能会因为结晶条件、粒径和其它测定条件的差异而产生的优势取向效果而变化。因此, 衍射峰的相对强度对所针对的结晶而言并非是特征性的, 判断是否与已知的结晶相同时, 更应该注意的是峰的相对位置而不是它们的相对强度。在 XRD 图谱中通常用 2θ 角或晶面距 d 表示峰位置, 由于 2θ 角与入射 X 射线的波长有关, 因此用晶面距 d 表示更具有代表性。两者之间具有简单的换算关系: $d=\lambda/2\sin\theta$, 其中 d 代表晶面距, λ 代表入射 X 射线的波长, θ 为衍射角。还应指出的是, 在混合物的鉴定中, 由于含量下降等因素会造成部分衍射线的缺失, 此时, 无需依赖高纯试样中观察到的全部谱带, 甚至几条谱带也可能对给定的结晶是特征性的。

本发明的差热分析 (Differential Scanning Calorimeter, DSC) 方法

仪器型号: TA Q2000 差示扫描量热仪

测试方法: 取样品 (~1mg) 置于 DSC 铝锅内进行测试, 在 50mL/min N_2 条件下, 以 10°C/min 的升温速率, 加热样品从 25°C 到 350°C。

DSC 测定当结晶由于其晶体结构发生变化或晶体熔融而吸收或释放热时的转变温度。对于同种化合物的同种结晶, 在连续的分析中, 热转变温度和熔点误差典型地在约 5°C 之内、通常在约 3°C 之内, 当我们说一个化合物具有一个给定的 DSC 峰或熔点时, 这是指该 DSC 峰或熔点 $\pm 3^\circ\text{C}$ 。DSC 提供了一种辨别不同结晶的辅助方法。不同的结晶形态可根据其不同的转变温度特征而加以识别。需要指出的是对于混合物而言, 其 DSC 峰或熔点可能会在更大的范围内变动。此外, 由于在物质熔化的过程中伴有分解, 因此熔化温度与升温速率密切相关。

附图说明

图 1 为式 (I) 化合物的 A 型结晶的 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图。

图 2 为式 (I) 化合物的 A 型结晶的 DSC 谱图。

图 3 为式 (I) 化合物的 B 型结晶的 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图。

图 4 为式 (I) 化合物的 B 型结晶的 DSC 谱图。

图 5 为式 (I) 化合物的 C 型结晶的 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图。

图 6 为式 (I) 化合物的 C 型结晶的 DSC 谱图。

图 7 为式 (I) 化合物的 D 型结晶的 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图。

图 8 为式 (I) 化合物的 D 型结晶的 DSC 谱图。

图 9 为式 (I) 化合物的 A 型结晶的动态水吸附 (DVS) 图。

图 10 为式 (I) 化合物的甲基磺酸盐的动态水吸附 (DVS) 图。

图 11 为式 (I) 化合物的马来酸盐的动态水吸附 (DVS) 图。

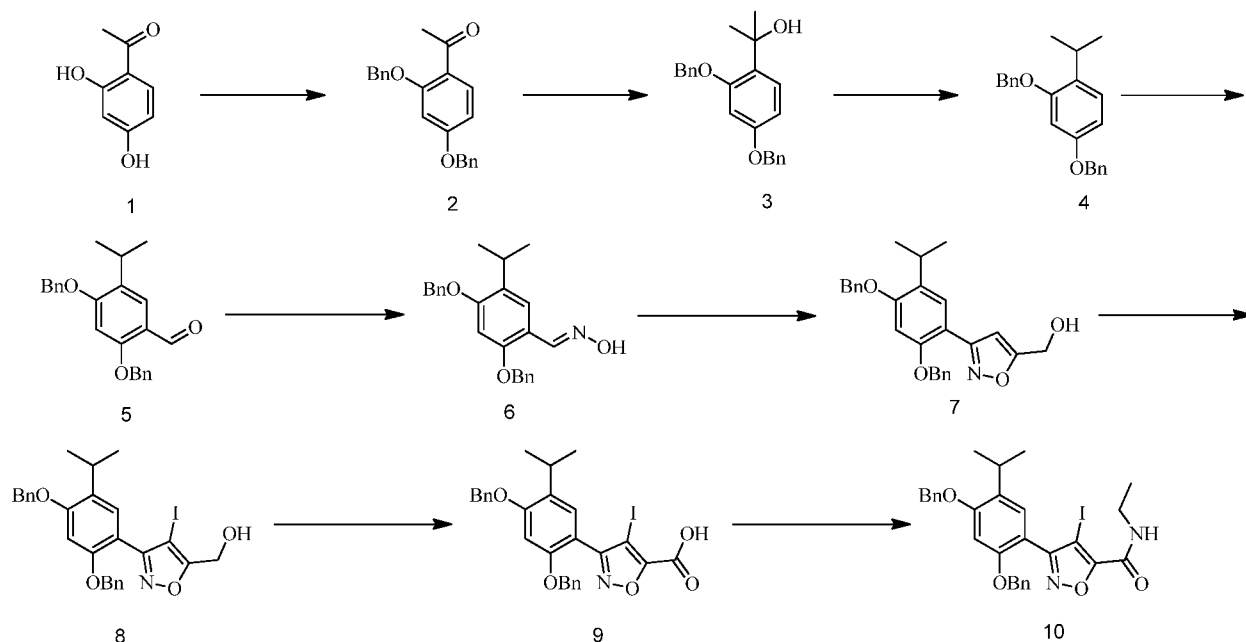
图 12 为式 (I) 化合物的硫酸盐的动态水吸附 (DVS) 图。

具体实施方式

为了更好的理解本发明的内容, 下面结合具体实施例来做进一步的说明, 但具体的实施方式并不是对本发明的内容所做的限制。

实施例 1: 式 (I) 化合物的制备

化合物 10 的制备:



步骤 1:

在室温下, 向 1-(2,4-二羟基苯基)乙酮 (3.50 千克, 23.00 摩尔, 2.97 升, 1.00 当量) 的乙腈 (24 升) 溶液中加入苄溴 (8.66 千克, 50.61 摩尔, 6.01 升, 2.20 当量)、碘化钾 (190.93 克, 1.15 摩尔, 0.05 当量) 和碳酸钾 (9.54 千克, 69.01 摩尔, 3.00 当量), 然后升温到 85℃ 搅拌 16 小时。反应结束后, 反应液通过布什漏斗过滤浓缩得到粗品油状物。石油醚 (12.8 升) 加入到粗品中, 然后在 45℃ 下搅拌 1 小时, 在 1 小时左右缓慢冷却到室温, 过滤得到乳白色固体产物 1-(2,4-二苄氧苯基)乙酮 (7 千克, 87.4% yield, 95.4% purity)。m/z 333 [M+H]⁺。

步骤 2:

在氮气保护下控制内温在 0-40℃ 之间, 向 1-(2,4-二苄氧苯基)乙酮 (7.00 千克, 19.88 摩尔, 1.00 当量) 的四氢呋喃 (24 升) 溶液中缓慢滴加甲基溴化镁 (3.0 摩尔, 8.61 升, 1.30 当量), 然后在 0-40℃ 温度范围内继续搅拌 0.5 小时。反应结束后, 控制温度在 25-40℃ 之间将饱和氯化铵水溶液 (30 升) 和氨水 (90 毫升) 滴加到反应液中, 加入乙酸乙酯 (10 升) 稀释, 然后有机相和水相分液, 水相再用乙酸乙酯 (10 升) 萃取一次。两次有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到油状粗产品。油状物静置 16 小时, 有固体产生, 加入二氯甲烷 (50 升), 然后用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 升)、水 (30 升) 和饱和氯化钠水溶液 (30 升) 进行洗涤。有机相用无水硫酸钠进行干燥, 然后过滤浓缩得到白色固体 2-(2,4-二苄氧基苯基)丙烷-2-醇 (7.00 千克, 17.62 摩尔, 88.63% yield, 87.7% purity), 直接用于下一步。m/z 331[M+H-18]⁺。

步骤 3:

在 -70℃ 氮气保护下, 向 2-(2,4-二苄氧基苯基)丙烷-2-醇 (500.00 克, 1.44 摩尔, 1.00 当量) 的二氯甲烷 (3.5 升) 溶液中缓慢滴加三氟乙酸 (328.38 克, 2.88 摩尔, 213.23 毫升, 2.00 当量) 控制温度在 -65℃ 至 -68℃, 然后搅拌 0.5 小时, 控制温度在 -65℃ 至 -68℃ 缓慢滴加三乙基硅氢 (217.68 克, 1.87 摩尔, 298.19 毫升, 1.30 当量), 滴加结束后在 -65℃ 至 -70℃ 下搅拌 4 小时。反应结束后, 在 1 小时左右向反应液中滴加饱和碳酸氢钠 (2.4 升), 滴加结束后继续搅拌 1 小时, 用二氯甲烷 (2 升) 萃取一次, 并用水 (2 升) 洗涤一次。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到黄色油状粗品 2,4-苄氧基-1-异丙基-苯 (500 克, 粗品, 86.8% purity), 直接用于下一步。m/z 333 [M+H]⁺。

步骤 4:

在 5℃ 左右, 将 2.53 千克 POCl₃ (2.53 千克, 16.48 摩尔, 1.63 当量) 滴加到 12 升的 N,N-二甲基甲酰胺中, 控制温度在 15℃ 以内, 一个半小时左右加完。搅拌 30 分钟后, 将 2,4-苄氧基-1-异丙基-苯 (3.36 千克, 10.11 摩尔, 1.00 当量) 底物加入反应液。反应液呈暗红色, 反应釜加热到 80℃ 并继续搅拌 2 小时。反应

结束后，向反应混合物滴加到醋酸钠水溶液（10 千克醋酸钠/36 升水）中，析出亮黄色固体。固体过滤，用水（10 升）和乙醇（10 升）分别洗两次。取出滤饼减压浓缩得到白色固体 2,4-苄氧基-5-异丙基-苯甲醛（3.40 千克，8.95 摩尔，88.53% yield, 94.9% purity）。 m/z 361 $[M+H]^+$, 383 $[M+Na]^+$ 。

步骤 5:

在室温下，向 2,4-苄氧基-5-异丙基-苯甲醛（4.00 千克，11.10 摩尔，1.00 当量）的乙醇（30 升）的溶液中加入盐酸羟胺（1.54 千克，22.20 摩尔，2.00 当量）和 DIEA（2.15 千克，16.65 摩尔，2.91 升，1.50 当量），然后升温至 80℃并搅拌 3 小时。反应结束后，反应液冷却到室温，水（30 升）加入到反应液中，混合液搅拌 3 小时，然后过滤，并用水（30 升）分两次洗涤滤饼得到粗品白色固体(1E)-2,4-苄氧基-5-异丙基-苯甲醛肟（5.8 千克，粗品，95% purity）。直接用于下一步。 m/z 376 $[M+H]^+$ 。

步骤 6:

在 25℃下，向(1E)-2,4-苄氧基-5-异丙基-苯甲醛肟（4 千克，10.65 摩尔，1.00 当量）的四氢呋喃（20 升）溶液中加入丙炔醇（1.49 千克，26.63 摩尔，1.57 升，2.50 当量），并缓慢滴加次氯酸钠溶液（20 升），反应液在 25℃下搅拌 12 小时。反应结束后，向反应液中加入乙酸乙酯（10 升）萃取，水相用乙酸乙酯（20 升）萃取一次，有机相合并，用无水硫酸钠干燥过滤浓缩，得到黑色油状物。向油状物加入二氯甲烷（5 升）和石油醚（15 升）进行分散，然后减压浓缩得到粗品黄色固体[3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)异恶唑-5-基]甲醇（4.56 千克，9.36 摩尔，87.90% yield, 88.17% purity），直接用于下一步。 m/z 430 $[M+H]^+$ 。

步骤 7:

在 15℃的条件下，向[3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)异恶唑-5-基]甲醇（4.00 千克，8.38 摩尔，1.00 当量）的乙腈（36 升）溶液中加入 NIS（2.83 千克，12.57 摩尔，1.50 当量）和浓硫酸（167.77 克，1.68 摩尔，91.18 毫升，98% purity, 0.20 当量），反应液在 15℃搅拌 4 小时。反应结束后，反应液倒入亚硫酸钠（1.06 千克）的水（20 升）溶液中，搅拌 1 小时。用乙酸乙酯（10 升）萃取反应液，再用乙酸乙酯（10 升）萃取一次，合并有机相，并每次用饱和食盐水（15 升）洗涤三次。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品黄色固体[3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-碘-异恶唑-5-基]甲醇（5.00 千克，粗品，71% purity）。直接用于下一步。 m/z 556 $[M+H]^+$ 。

步骤 8:

在 9℃的条件下，向[3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-4-碘-异恶唑-5-基]甲醇（5.00 千克，6.45 摩尔，1.00 当量）的乙腈（24 升）溶液中加入 TEMPO（70.95 克，451.21 毫摩尔，0.07 当量）、磷酸氢二钠（0.4M, 4.67 升，0.29 当量）和磷酸二氢钠（0.4M, 6.12 升，0.38 当量）。然后在 2 小时内温度不超过 40℃下分四次加入次氯酸钠（1.71 千克，16.11 摩尔，85% purity, 2.50 当量）的水（5.6 升）溶液，同时加入次氯酸钠（287.90 克，193.37 毫摩尔，237.93 毫升，5% purity, 0.03 当量）的水（1.1 升）溶液。反应液在 30-35℃搅拌 3 小时。反应结束后，反应液倒入亚硫酸钠（1.95 千克）的水（12 升）溶液中，并搅拌 12 小时，用乙酸乙酯（20 升）萃取。有机相用饱和食盐水（15 升*2 次）洗涤，最后用无水硫酸钠干燥，过滤减压浓缩得到黄色胶状产物 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-4-碘-异恶唑-5-甲酸（3.95 千克，粗品，74.3% purity），直接用于下一步。 m/z 570 $[M+H]^+$ 。

步骤 9 方法一：（酰化剂）

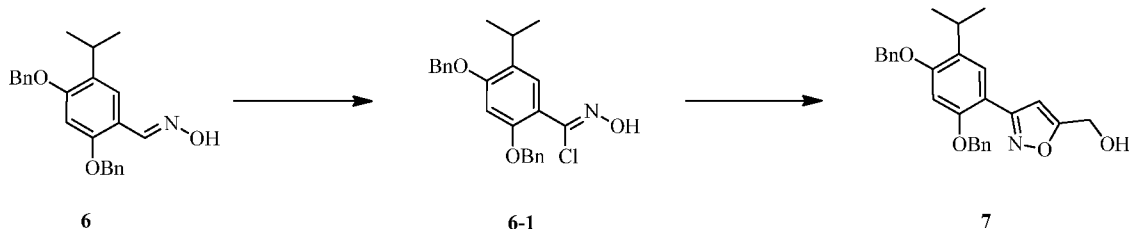
在 0℃下，向 3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基苯基)-4-碘-异恶唑-5-甲酸（3.90 千克，6.85 摩尔，1.00 当量）的二氯甲烷（30 升）溶液中加入草酰氯（2.17 千克，17.13 摩尔，1.50 升，2.50 当量）和 N,N-二甲基甲酰胺（50.06 克，685.00 毫摩尔，52.69 毫升，0.10 当量）。该混合物在 0℃搅拌 1 小时后，随后将反应液真空浓缩得到中间体。该中间体溶于二氯甲烷（30 升）溶液中，在 0℃下，并向溶液中加入乙胺（1.54 千克，34.25 摩尔，2.24 升，5.00 当量）。该混合物在 0℃搅拌 1 小时后，倾入饱和碳酸氢钠水溶液（30 升）中。然后有机相用饱和碳酸氢钠水溶液（30 升*3）洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩得到粗品。将乙酸乙酯（10 升）加入到粗品中，然后浓缩到快干，停止浓缩，加入乙酸乙酯（5 升）并继续浓缩得到粗品（6.5 千克），加入乙醇（3.5 升）并搅拌 12 小时，过滤，滤饼用乙醇（1 升*2 次）洗涤得到白色固体产物 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（1.30 千克，2.05 摩尔，29.91% yield, 94% purity）。 m/z 597 $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.37 (m, 10H), 7.17 (s, 1H), 6.62 (m, 2H),

3.52 (td, 2H), 3.34 (m, 1H), 1.29 (t, 3H), 1.23 (d, 6H)。

步骤9 方法二：（缩合剂）

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（200.00 毫克，351.25 微摩尔，1.00 当量）的 N,N-二甲基甲酰胺（5.00 毫升）溶液中加入二异丙基乙胺（90.79 毫克，702.51 微摩尔，122.69 微升，2.00 当量）和双(2-氧基-3-唑烷基)磷酸氯（107.30 毫克，421.50 微摩尔，1.20 当量）。该混合物在 0℃ 搅拌 1 小时，随后在 0℃ 下，向反应混合液中加入乙胺（47.50 毫克，1.05 毫摩尔，68.85 微升，3.00 当量）。该混合物升温至 80℃，并在 80℃ 下搅拌 11 小时。反应液浓缩得到黄色油状产物 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（400 毫克，粗品，30% purity）。m/z 597 [M+H]⁺。

化合物 7 的制备：



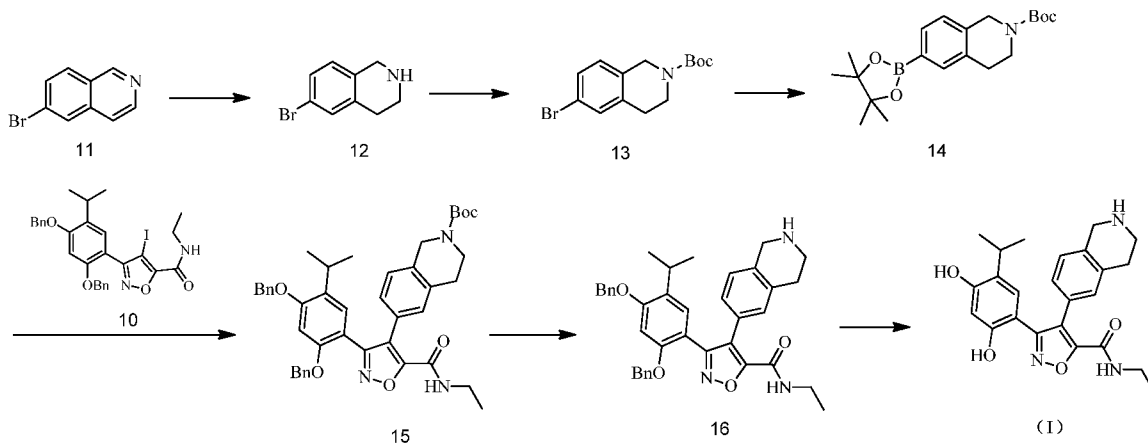
步骤 1：

将(1E)-2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯甲醛肟（8.50 克，22.64 毫摩尔，1.00 当量）加入到二氯甲烷（160 毫升）中，在 0℃ 下缓慢滴加 NCS（4.53 克，33.96 毫摩尔，1.50 当量），在此温度下继续搅拌 2 小时。然后缓慢升温至 20℃ 并继续搅拌 10 小时。反应液减压浓缩得到黄色油状粗品(1Z)-2,4-二苄氧基-N-羟基-5-异丙基-亚胺苄氯（9.30 克，粗品）。直接用于下一步反应。m/z 410 [M+H]⁺。

步骤 2：

在 20℃ 下，将(1Z)-2,4-二苄氧基-N-羟基-5-异丙基-亚胺苄氯（9.30 克，22.69 毫摩尔，1.00 当量）和丙炔醇（1.91 克，34.03 毫摩尔，1.50 当量）加入到甲苯（100 毫升）中，然后缓慢加入三乙胺（2.53 克，24.96 毫摩尔，1.10 当量）。反应液在 20℃ 下搅拌 12 小时。反应结束后，将水（50 毫升）加入到反应液中，用乙酸乙酯（25 毫升*3）萃取。萃取有机相合并，并用饱和食盐水（25 毫升*2）洗涤有机相，然后用无水硫酸钠干燥，过滤减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化（100-200 目，PE/EA=20/1-4/1）得到黄色油状[3-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)异恶唑-5-基]甲醇（3.80 克，8.85 毫摩尔，38.99% yield）。m/z 430 [M+H]⁺。

式 (I) 化合物的制备：



步骤 1：

将融化了的 25 升冰醋酸和 2.5 升水加入 50 升反应釜，将 6-溴异喹啉（2.5 千克，12.02 摩尔，1.00 当量）加入反应釜，调整反应温度至 10℃，在 10-15℃ 下，分批加入 1.43 千克的硼氢化钠，经过 7 小时加料完毕，继续搅拌 2 小时。反应结束后，在 5-15℃ 下，将反应液缓慢滴加到氢氧化钠（17.5 千克）的水（87.5 升）溶液中。滴加结束后，室温下搅拌 10 小时。过滤得到白色固体 6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉（8 千克，含

水粗品, 95% purity)。直接用于下一步。m/z 212, 214 (1:1) [M+H]⁺。

步骤 2:

在 20℃下, 向 6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉 (2.55 千克, 12.02 摩尔, 1.00 当量) 的乙酸乙酯 (12.5 升) 和水 (12.5 升) 的溶液中加入碳酸氢钠 (1.21 千克) 和 Boc₂O (2.62 千克), 反应液在 20℃下搅拌 12 小时。反应结束后, 静置分层, 水相再用乙酸乙酯 (10 升*2) 萃取。合并有机相用水 (10 升) 洗涤一次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到黄色油状物 N-叔丁氧羰基-6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉 (3.5 千克, 11.21 摩尔, 91.4% yield, 98% purity)。m/z 256, 258 (1:1) [M+H-56]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.29 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.63 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 1.49 (s, 9H)。

步骤 3:

在 25℃氮气保护下, 向 N-叔丁氧羰基-6-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉 (1 千克) 的二氧六环 (10 升) 溶液中加入双联频哪醇硼酸酯 (975 克) 和 KOAc (940 克), 随后加入催化剂 Pd (dppf) Cl₂ (13 克)。混合物在 25℃下搅拌 10 分钟, 然后加热至 80℃并搅拌 12 小时。反应结束后, 用布什漏斗垫硅藻土过滤, 用乙酸乙酯 (2.5 升*2) 淋洗, 滤液浓缩得到粗品黑色油状物 N-叔丁氧羰基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (2.04 千克, 粗品, 85% purity)。直接用于下一步。m/z 304 [M+H-56]⁺。

步骤 4:

在 25℃氮气保护下, 向粗品 N-叔丁氧羰基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (1.15 千克, 3.2 摩尔, 1.00 当量) 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 (2 千克, 3.2 摩尔, 1.00 当量) 的 DMF (20 升) 和水 (4 升) 的溶液中加入碳酸钾 (1.31 千克) 和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (69.6 克)。将混合物在 25℃下搅拌 10 分钟, 然后加热至 60℃并搅拌 12 小时。反应结束后, 混合物冷却至 25℃, 将混合物加入至盐酸水溶液 (0.4 摩尔, 30 升) 中, 有固体析出, 用离心机甩干, 并用水 (15 升*2) 洗涤, 然后甩干得到粗品黑色固体叔丁基 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)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-甲酸酯 (2.32 千克, 粗品, 75% purity), 直接用于下一步。m/z 702 [M+H]⁺。

步骤 5:

在室温下, 向叔丁基 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)-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-甲酸酯 (2.21 千克, 3.15 摩尔, 1.00 当量) 的甲基叔丁基醚 (5 升) 的溶液中缓慢滴加氯化氢的乙酸乙酯溶液 (4 摩尔, 5 升), 温度不超过 25℃, 混合物在室温下搅拌 12 小时。反应结束后, 混合液通过布什漏斗过滤得到产物的盐酸盐, 滤饼用 EA/MTBE=1/1 (2.5 升*2) 洗涤。粗品溶解到 DCM/MeOH=10/1 (17.6 升) 的溶液中, 碳酸钠 (800 克) 的水 (16 升) 溶液加入到有机相中, 并搅拌 1 小时。分液, 有机相用盐酸水溶液 (0.3 摩尔/升, 17.6 升), 盐酸水溶液 (0.1 摩尔/升, 17.6 升), 碳酸钠 (800 克) 的水 (17.6 升) 溶液和氯化钠 (4 千克) 的水 (16 升) 溶液依次进行洗涤。最后用无水硫酸钠进行干燥, 过滤浓缩得到棕色油状物 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 (1.44 千克, 粗品, 90% purity)。直接用于下一步。m/z 602 [M+H]⁺。

步骤 6:

在-10℃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 (1.44 千克, 2.39 摩尔, 1.00 当量) 的二氯甲烷溶液 (63 升) 中缓慢加入三氯化硼的二氯甲烷溶液 (18.5 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-10℃, 然后加入甲醇 (18 升) 淬灭反应。反应混合液真空浓缩得到粗品。粗品用二氯甲烷/丙酮=1/1 (14 升) 进行打浆, 用布什漏斗进行过滤, 用二氯甲烷/丙酮=1/1 (1 升*2) 洗涤滤饼得到盐酸盐。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 (747 克), 为黄色固体。将 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 (560 克) 加入到二氯甲烷/甲醇=6/1 (36 升) 溶液中, 然后加入到碳酸氢钠 (500 克) 的水 (5 升) 溶液中, 室温下搅拌 1 小时。然后分液, 水相用二氯甲烷/甲醇=7/1 (10 升*2) 萃取。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品 (480 克), 在 80℃下, 粗品固体在四氢呋喃 (9 升) 中完全溶解, 常压蒸馏出四氢呋喃 (5 升), 然后缓慢降温到室温并搅拌 12 小时, 冷却到 0℃搅拌 2 小时。过滤, 并用冰的四氢呋喃 (500 毫升*2) 洗涤滤饼。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 (432 克,

42% yield, 98.8% purity), 为白色固体。 m/z 422 $[M + H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.51 (d, 2H), 8.85 (t, 1H), 6.94 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.04 (d, 6H)。

实施例 2: 式 (I) 化合物的各型结晶的制备

A 型结晶的制备:

方法 1:

取 20g 的式 (I) 化合物, 加入 400mL 的四氢呋喃, 在 80°C 条件下搅拌至完全溶解, 约 1 小时。随后再降温至 40°C, 并在 40°C 条件下, 常压蒸馏至 100mL。该反应混合液在搅拌下自然降温至 15°C-30°C, 并在 15°C-30°C 下搅拌, 共 12 小时。过滤收集固体, 固体用 20mL 的四氢呋喃淋洗两次, 40°C-45°C 下真空干燥, 得到白色固体 13g。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 A 型结晶。

方法 2:

取 54g 的式 (I) 化合物, 加入 1100mL 的四氢呋喃, 在 70°C 条件下搅拌至完全溶解。随后再降温至 40°C, 并在 40°C 条件下, 常压蒸馏至 300mL。该反应混合液在搅拌下自然降温至 15°C-30°C, 并在 15°C-30°C 下搅拌, 共 12 小时。过滤收集固体, 固体用 50mL 的四氢呋喃淋洗两次, 真空干燥 (40-45°C), 得到产物 (45g)。向该产物中加 450mL 的水, 在 60°C-80°C 条件下搅拌 6 小时。该反应混合液在搅拌下自然降温至 15°C-30°C, 并在 15°C-30°C 下搅拌, 共 12 小时。过滤收集固体, 固体用 90mL 水淋洗两次, 40°C-45°C 下真空干燥, 得到白色固体 38g。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 A 型结晶。

方法 3:

取 35g 的式 (I) 化合物, 加入 700mL 的乙醇, 在 80°C 条件下搅拌至完全溶解。随后在 80°C 条件下, 向溶液中滴加 35mL 的水。该反应混合液在搅拌下自然降温至 15-30°C, 并在 15-30°C 下搅拌, 共 12 小时。过滤收集固体, 固体用 70mL 的乙醇淋洗两次, 40-45°C 下真空干燥, 得到白色固体 10g。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 A 型结晶。

方法 4:

取 5g 的式 (I) 化合物, 加入 50mL 的丙酮, 在 15-30°C 下搅拌 12 小时。过滤收集固体, 固体用 10mL 的丙酮淋洗两次, 真空干燥 (40-45°C), 得到白色固体 4g。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 A 型结晶。

方法 5:

取 50mg 的式 (I) 化合物, 加入 0.35mL 的甲醇, 40°C 条件下搅拌 2 天后离心。过滤收集固体, 于真空干燥箱中 (30°C) 干燥过夜, 得到白色固体。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 A 型结晶。

方法 6:

取 50mg 的式 (I) 化合物, 加入 0.35mL 的乙醇, 40°C 条件下搅拌 2 天后离心。过滤收集固体, 于真空干燥箱中 (30°C) 干燥过夜, 得到白色固体。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 A 型结晶。

方法 7:

取 50mg 的式 (I) 化合物, 加入 0.35mL 的异丙醇, 40°C 条件下搅拌 2 天后离心。过滤收集固体, 于真空干燥箱中 (30°C) 干燥过夜, 得到白色固体。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 A 型结晶。

方法 8:

取 50mg 的式 (I) 化合物, 加入 0.35mL 的丙酮, 40°C 条件下搅拌 2 天后离心。过滤收集固体, 于真空干燥箱中 (30°C) 干燥过夜, 得到白色固体。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 A 型结晶。

方法 9:

取 50mg 的式 (I) 化合物, 加入 0.35mL 的四氢呋喃, 40°C 条件下搅拌 2 天后离心。过滤收集固体, 于真空干燥箱中 (30°C) 干燥过夜, 得到白色固体。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 A 型结晶。

方法 10:

取 50mg 的式 (I) 化合物, 加入 0.35mL 的 1,4-二氧六环, 40°C 条件下搅拌 2 天后离心。过滤收集固

体, 于真空干燥箱中 (30℃) 干燥过夜, 得到白色固体。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 A 型结晶。

方法 11:

取 50mg 的式 (I) 化合物, 加入 0.35mL 的 (甲醇:水=3:1), 40℃条件下搅拌 2 天后离心。过滤收集固体, 于真空干燥箱中 (30℃) 干燥过夜, 得到白色固体。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 A 型结晶。

方法 12:

取 50mg 的式 (I) 化合物, 加入 0.35mL 的 (乙醇:水=3:1), 40℃条件下搅拌 2 天后离心。过滤收集固体, 于真空干燥箱中 (30℃) 干燥过夜, 得到白色固体。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 A 型结晶。

方法 13:

取 50mg 的式 (I) 化合物, 加入 0.35mL 的 (乙腈:水=3:1), 40℃条件下搅拌 2 天后离心。过滤收集固体, 于真空干燥箱中 (30℃) 干燥过夜, 得到白色固体。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 A 型结晶。

方法 14:

取 50mg 的式 (I) 化合物, 加入 0.35mL 的 (异丙醇:水=3:1), 40℃条件下搅拌 2 天后离心。过滤收集固体, 于真空干燥箱中 (30℃) 干燥过夜, 得到白色固体。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 A 型结晶。

B 型结晶的制备:

取约 35mg 的式 (I) 化合物, 加入 1.5mL 四氢呋喃, 超声助溶, 搅拌下加入 6mL 反溶剂水。析出的固体样品置于真空干燥箱中 (40℃) 干燥过夜, 得到白色固体。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 B 型结晶。

C 型结晶的制备:

取约 35mg 的式 (I) 化合物, 加入 1.5mL 四氢呋喃, 超声助溶, 搅拌下加入 7mL 反溶剂甲基叔丁基醚。析出的固体样品置于真空干燥箱中 (40℃) 干燥过夜, 得到白色固体。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 C 型结晶。

D 型结晶的制备:

取约 35mg 的式 (I) 化合物, 加入 5mL 甲基乙基酮, 超声助溶, 搅拌下加入 5mL 反溶剂正庚烷。析出的固体样品置于真空干燥箱中 (40℃) 干燥过夜, 得到白色固体。经 XRPD 鉴定, 该固体型结晶为 D 型结晶。

表 1 式 (I) 化合物的 A 型结晶的 XRPD 解析数据

编号	2θ 角 (°)	面间距 (Å)	相对强度 (%)	编号	2θ 角 (°)	面间距 (Å)	相对强度 (%)
1	10.664	8.289	100	18	21.808	4.072	10.7
2	11.413	7.7468	11.9	19	22.186	4.0035	15.1
3	12.66	6.9865	3.1	20	22.857	3.8874	9.7
4	13.482	6.5622	2.6	21	23.091	3.8485	5.9
5	15.085	5.8684	23.6	22	23.614	3.7646	1.6
6	15.841	5.5899	5.2	23	23.844	3.7288	1.8
7	16.364	5.4124	3.7	24	24.567	3.6205	4.3
8	17.476	5.0706	3.5	25	25.24	3.5256	2.3
9	17.85	4.9651	11	26	25.756	3.4561	19.1
10	18.219	4.8653	6.8	27	26.051	3.4176	7.5
11	18.709	4.7389	1	28	27.153	3.2814	4.2
12	19.165	4.6271	33.4	29	27.748	3.2123	6.8
13	19.596	4.5263	11.5	30	28.455	3.1341	2.2
14	20.193	4.3939	4.7	31	29.641	3.0114	2.3
15	20.43	4.3435	12.6	32	30.739	2.9062	2
16	20.744	4.2783	4.9	33	32.083	2.7875	2.3
17	21.332	4.1619	2				

表 2 式 (I) 化合物的 B 型结晶的 XRPD 解析数据

编号	2θ 角 (°)	面间距 (Å)	相对强度 (%)	编号	2θ 角 (°)	面间距 (Å)	相对强度 (%)
1	7.339	12.0351	100	7	18.716	4.7371	1.5
2	12.233	7.2294	2.1	8	19.026	4.6607	2.6
3	12.527	7.0605	3.4	9	19.539	4.5395	0.6
4	14.685	6.0271	8.9	10	20.668	4.294	4.2
5	17.036	5.2003	0.7	11	22.149	4.01	6.1
6	18.196	4.8715	0.7				

表 3 式 (I) 化合物的 C 型结晶的 XRPD 解析数据

编号	2θ 角 (°)	面间距 (Å)	相对强度 (%)	编号	2θ 角 (°)	面间距 (Å)	相对强度 (%)
1	6.449	13.6932	100	13	19.409	4.5696	2.4
2	7.676	11.5081	88.8	14	19.717	4.4988	3.2
3	10.08	8.7677	3.3	15	21.141	4.199	31.6
4	10.557	8.3728	39.7	16	21.636	4.104	6.6
5	12.908	6.8528	91.5	17	23.157	3.8378	17.1
6	13.578	6.5161	90.4	18	25.744	3.4577	20
7	14.092	6.2794	2.9	19	26.317	3.3837	55.4
8	15.395	5.7508	45.2	20	29.953	2.9807	2.6
9	16.72	5.2981	9.9	21	32.872	2.7224	3.4
10	17.786	4.9828	9.6	22	33.702	2.6572	4.2
11	18.298	4.8445	12	23	35.087	2.5555	2.4
12	18.753	4.7278	1.6	24	39.43	2.2834	2.9

表 4 式 (I) 化合物的 D 型结晶的 XRPD 解析数据

编号	2θ 角 (°)	面间距 (Å)	相对强度 (%)	编号	2θ 角 (°)	面间距 (Å)	相对强度 (%)
1	5.955	14.8283	100	20	22.367	3.9715	5.7
2	7.497	11.7815	3.2	21	22.684	3.9167	2.1
3	9.53	9.2726	27.4	22	23.061	3.8535	7.6
4	9.649	9.1583	21.1	23	23.694	3.7519	5
5	10.576	8.3577	1.9	24	24.064	3.6951	3
6	11.939	7.4069	17.7	25	24.563	3.6212	5.1
7	12.455	7.1008	6.6	26	25.113	3.5431	3.9
8	13.873	6.378	4.4	27	25.487	3.4919	14.1
9	14.427	6.1343	14	28	25.822	3.4474	5.1
10	14.92	5.9326	9.4	29	27.147	3.2821	9
11	16.423	5.3932	13.5	30	28.356	3.1449	3.2
12	17.352	5.1064	7.2	31	28.69	3.109	2
13	17.567	5.0442	5.4	32	29.085	3.0677	1.1
14	19.148	4.6313	9.5	33	29.396	3.0359	1.8
15	19.425	4.5659	45.4	34	30.761	2.9042	4.5
16	20.255	4.3806	6	35	32.813	2.7272	1.7
17	20.507	4.3273	3.3	36	33.263	2.6913	2
18	21.182	4.191	1.8	37	33.663	2.6602	3.5
19	22.009	4.0354	22.9	38	36.427	2.4644	2.2

实施例 3: 式 (I) 化合物成盐研究

称量大约 84mg 式 (I) 化合物, 加入到 8mL 小瓶中, 加入 3mL 的 THF, 加热到 50℃使其溶解, 然后缓慢加入 17.5μL 的盐酸 (用 THF 稀释 10 倍, 取对应体积缓慢加入), 并观察现象。25℃搅拌过夜。将有沉淀产生的样品快速离心得到成盐产物。

称量大约 84mg 式 (I) 化合物, 加入到 8mL 小瓶中, 加入 3mL 的 THF, 加热到 50℃使其溶解, 然后缓慢加入 11.4μL 的硫酸 (用 THF 稀释 10 倍, 取对应体积缓慢加入), 并观察现象。25℃搅拌过夜。将有沉淀产生的样品快速离心得到成盐产物。

称量大约 84mg 式 (I) 化合物, 加入到 8mL 小瓶中, 加入 3mL 的 THF, 加热到 50℃使其溶解, 然后缓慢加入 13.6μL 的甲磺酸 (用 THF 稀释 10 倍, 取对应体积缓慢加入), 并观察现象。25℃搅拌过夜。将有沉淀产生的样品快速离心得到成盐产物。

称量大约 84mg 式 (I) 化合物, 加入到 8mL 小瓶中, 加入 3mL 的 THF, 加热到 50℃使其溶解, 然后缓慢加入 40.12mg 的对甲苯磺酸 (称取 2 倍的重量, 用 1mL THF 溶解, 取 500μL 溶液缓慢加入), 并观察现象。25℃搅拌过夜。将有沉淀产生的样品快速离心得到成盐产物。

称量大约 84mg 式 (I) 化合物, 加入到 8mL 小瓶中, 加入 3mL 的 THF, 加热到 50℃使其溶解, 然后缓慢加入 24.52mg 的顺丁烯二酸 (称取 2 倍的重量, 用 1mL THF 溶解, 取 500μL 溶液缓慢加入), 并观察现象。25℃搅拌过夜。将有沉淀产生的样品快速离心得到成盐产物。

称量大约 84mg 式 (I) 化合物, 加入到 8mL 小瓶中, 加入 3mL 的 THF, 加热到 50℃使其溶解, 然后缓慢加入 40.07mg 的柠檬酸 (称取 2 倍的重量, 用 1mL THF 溶解, 取 500μL 溶液缓慢加入), 并观察现象。

25℃搅拌过夜。无沉淀析出，加入正庚烷至有沉淀产生，将样品快速离心得到成盐产物。

称量大约 84mg 式 (I) 化合物，加入到 8mL 小瓶中，加入 3mL 的 THF，加热到 50℃使其溶解，然后缓慢加入 31.45mg 的 L (+)-酒石酸（称取 2 倍的重量，用 1mL THF 溶解，取 500μL 溶液缓慢加入），并观察现象。25℃搅拌过夜。无沉淀析出，加入正庚烷至有沉淀产生，将样品快速离心得到成盐产物。

称量大约 84mg 式 (I) 化合物，加入到 8mL 小瓶中，加入 3mL 的 THF，加热到 50℃使其溶解，然后缓慢加入 84mg 的 API（称取 2 倍的重量，用 1mL THF 溶解，取 500μL 溶液缓慢加入），并观察现象。25℃搅拌过夜，无沉淀析出。加入正庚烷至有沉淀产生，将样品快速离心得到成盐产物。

实施例 4：式 (I) 化合物的溶解度测试

试验目的：

测定式 (I) 化合物的 A 型结晶和各种盐化合物在不同条件下的溶解度，开发出化合物溶解度最好的结晶、盐及溶解体系。

试验材料：

盐酸，乙酸，乙酸钠，氯化钠，5%葡萄糖溶液，水（buffer 为乙酸/乙酸钠缓冲溶液）。

试验方法：

称取样品 2mg，加入溶剂（10μL），在室温条件下溶解。观察原料是否溶解：若原料完全溶解，计算溶解度（2mg/溶剂体积）；若原料没有完全溶解，则分批加入溶剂，每次加入溶剂（10μL），至原料完全溶解，计算溶解度，最多加入溶剂总量 2mL。若加入溶剂总量达到 2mL，原料没有完全溶解，则原料在该溶剂中的溶解度定为小于 1mg/mL。

试验结果：

式 (I) 化合物的大致溶解度试验结果见表 5。

结论：

式 (I) 化合物在 PH 3.5-4.5 的 buffer 中具有较高的溶解度，化合物的盐酸盐、甲基磺酸盐比化合物的 A 型结晶具有明显较高的溶解度。

表 5 式 (I) 化合物的大致溶解度试验结果

溶剂	近似溶解度 (mg/mL) *			
	A 型结晶	盐酸盐	甲基磺酸盐	马来酸盐
水	<1	5.3-6.3	6.3-8.6	2.2-2.6
0.9%NaCl 溶液	<1	<2	<2	<2
5%葡萄糖溶液	<1	4.6-5.5	6.5-8.7	2.1-2.3
PH 3.5 buffer	80-100	9.5-14.2	43.5-65.3	6.5-7.5
PH 4.5 buffer	30-50	5.8-7.3	17.6-26.4	3.4-3.9
PH 5.5 buffer	<1	<2	<2	<2
PH 6.5 buffer	<1	N/A	N/A	N/A
PH 7.5 buffer	<1	<2	<2	<2
PH 6.8 buffer	<1	<2	<2	<2
0.1N HCl	<1	N/A	N/A	N/A
0.01N HCl	0.8-1	N/A	N/A	N/A

实施例 5：式 (I) 化合物的组织分布研究

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式 (I) 化合物后不同时刻的
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 和式 (I) 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 和本发明式 (I) 化合物分别配制成浓度均为 2.5mg/mL 的
澄清溶液用于静脉注射,其中溶媒由体积比为 10% DMSO、14%聚氧乙烯氢化蓖麻油 40 和 76%的 5%葡萄
糖水溶液配比组成。

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 1mg/kg。

3. 操作

三组大鼠分别于给药后 0.5、6、24 小时采血液样品和肺部、乳腺组织样品。将血液样品于收集后半小
时内在 4℃、3000 转/min 的条件下离心 15min 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℃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) (5mL
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℃下用于生物分析。

用 LC/MS/MS 法测定注射给药后的大鼠血浆、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

见表 6。

表 6 式 (I) 化合物的组织分布结果

组织	时间 (小时)	Luminespib	Ganetespib	式 (I) 化合物
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。

5. 结论

式 (I) 化合物注射给药剂量为 1mg/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,组织暴露量也明显更大,表明式 (I) 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 6: 式 (I) 化合物在乳腺癌动物体内的药效评价

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 100-200mm³ 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 (20mg/kg) 和式 (I) 化合物 (10mg/kg 和 20mg/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 7 中所示。

结论：

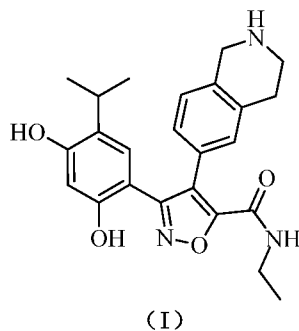
与已知 HSP90 抑制剂 Ganetespib 的 20mpk 相比，式 (I) 化合物在 10mpk 下，在小鼠移植 BT-474 乳腺癌细胞模型中具有明显更优的抗肿瘤疗效。

表 7 式 (I) 化合物的体内药效试验结果

供试品	TGI (%)					
	0 天	7 天	11 天	18 天 (停止给药)	21 天	35 天
Vehicle	-	-	-	-	-	-
Ganetespib (20mpk)	-	-	-	-	124	108
式 (I) 化合物 (10mpk)	-	-	-	-	137	120
式 (I) 化合物 (20mpk)	-	-	-	-	135	129

权利要求书

1. 结晶形式的式 (I) 化合物,



2. 权利要求 1 所述的结晶形式的式 (I) 化合物, 其特征在于, 所述结晶形式的式 (I) 化合物的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $10.66\pm 0.2^\circ$, $15.09\pm 0.2^\circ$, $19.17\pm 0.2^\circ$ 。

3. 权利要求 2 所述的结晶形式的式 (I) 化合物, 其特征在于, 所述结晶形式的式 (I) 化合物的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $10.66\pm 0.2^\circ$, $11.41\pm 0.2^\circ$, $15.09\pm 0.2^\circ$, $19.17\pm 0.2^\circ$, $20.43\pm 0.2^\circ$, $22.19\pm 0.2^\circ$, $25.76\pm 0.2^\circ$ 。

4. 权利要求 3 所述的结晶形式的式 (I) 化合物, 其特征在于, 所述结晶形式的式 (I) 化合物的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $10.66\pm 0.2^\circ$, $11.41\pm 0.2^\circ$, $15.09\pm 0.2^\circ$, $15.84\pm 0.2^\circ$, $17.85\pm 0.2^\circ$, $18.22\pm 0.2^\circ$, $19.17\pm 0.2^\circ$, $19.60\pm 0.2^\circ$, $20.19\pm 0.2^\circ$, $20.43\pm 0.2^\circ$, $21.81\pm 0.2^\circ$, $22.19\pm 0.2^\circ$, $22.86\pm 0.2^\circ$, $24.57\pm 0.2^\circ$, $25.76\pm 0.2^\circ$, $26.05\pm 0.2^\circ$, $27.75\pm 0.2^\circ$ 。

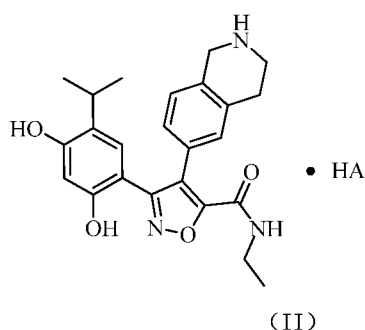
5. 权利要求 1 所述的结晶形式的式 (I) 化合物, 其特征在于, 所述结晶形式的式 (I) 化合物的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $7.34\pm 0.2^\circ$, $12.23\pm 0.2^\circ$, $12.53\pm 0.2^\circ$, $14.69\pm 0.2^\circ$, $18.72\pm 0.2^\circ$, $19.03\pm 0.2^\circ$, $20.67\pm 0.2^\circ$, $22.15\pm 0.2^\circ$ 。

6. 权利要求 1 所述的结晶形式的式 (I) 化合物, 其特征在于, 所述结晶形式的式 (I) 化合物的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $6.45\pm 0.2^\circ$, $7.68\pm 0.2^\circ$, $10.56\pm 0.2^\circ$, $12.91\pm 0.2^\circ$, $13.58\pm 0.2^\circ$, $15.40\pm 0.2^\circ$, $21.14\pm 0.2^\circ$, $26.32\pm 0.2^\circ$ 。

7. 权利要求 1 所述的结晶形式的式 (I) 化合物, 其特征在于, 所述结晶形式的式 (I) 化合物的 X 射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有衍射峰: $5.96\pm 0.2^\circ$, $9.53\pm 0.2^\circ$, $9.65\pm 0.2^\circ$, $11.94\pm 0.2^\circ$, $16.42\pm 0.2^\circ$, $19.43\pm 0.2^\circ$, $22.01\pm 0.2^\circ$, $25.49\pm 0.2^\circ$ 。

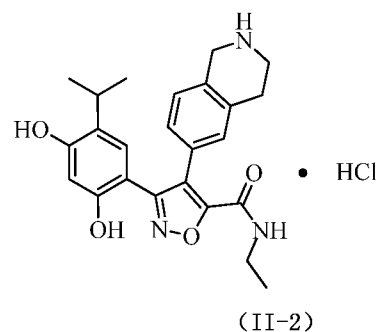
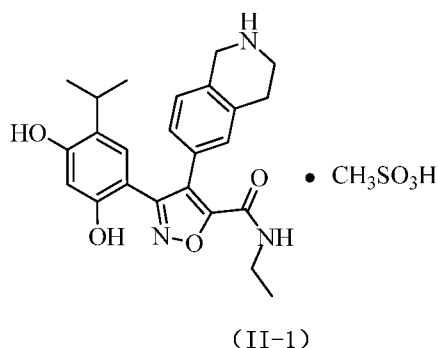
8. 结晶组合物, 其中, 权利要求 1-7 中任一项所述的结晶形式的式 (I) 化合物的重量占组合物重量的 50% 以上、优选 70% 以上、更优选 90% 以上、最优选 95% 以上。

9. 式 (I) 化合物的盐, 所述式 (I) 化合物的盐选自: 三氟乙酸盐、甲基磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐或硫酸盐, 或者式 (II) 化合物,

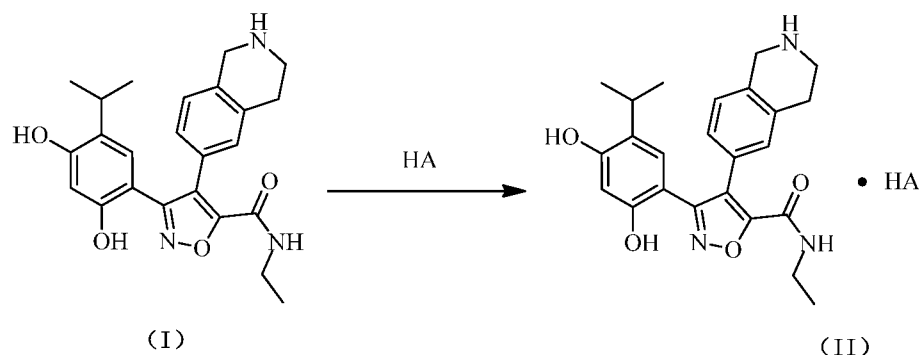


其中, HA 选自三氟乙酸、甲基磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸。

10. 权利要求 9 所述的盐, 所述盐选自式 (II-1) 所示的化合物或式 (II-2) 所示的化合物:



11. 式 (II) 化合物的制备方法, 所述方法包含如下步骤:

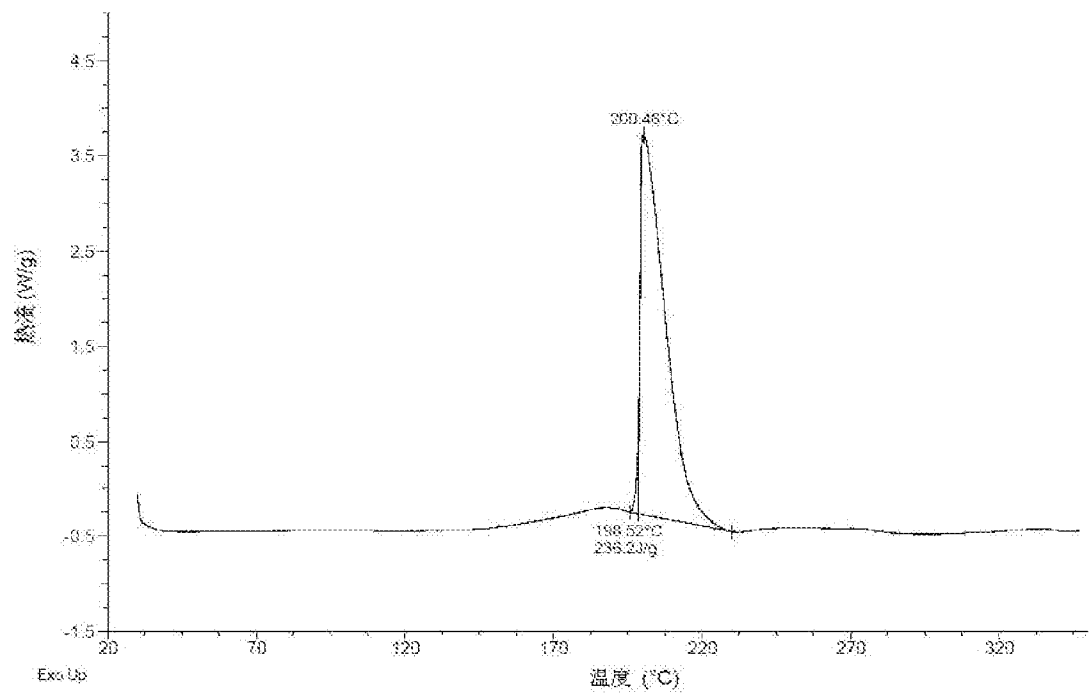
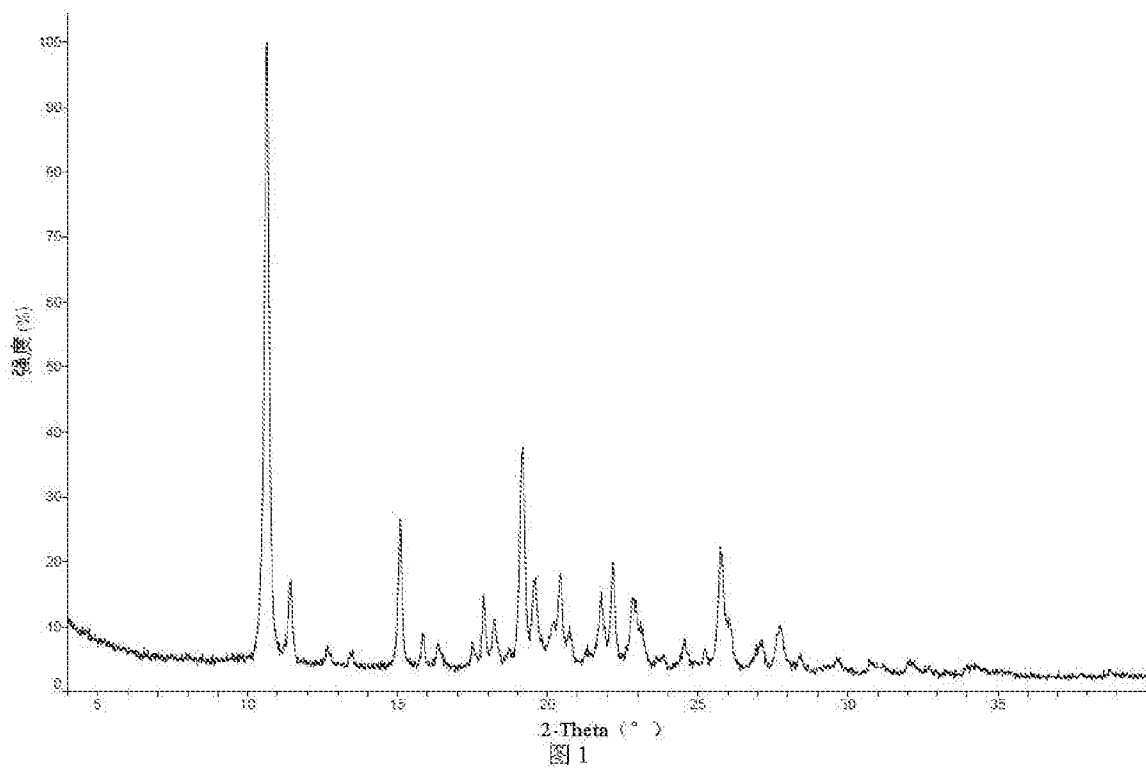


其中, HA 选自三氟乙酸、甲基磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸。

12. 药物组合物, 含有权利要求 1-7 中任一项所述的结晶形式的式 (I) 化合物、或者权利要求 8 所述的结晶组合物、或者权利要求 9 或 10 所述的盐。

13. 权利要求 1-7 中任一项所述的结晶、或者权利要求 8 所述的结晶组合物、或者权利要求 9 或 10 所述的盐、或者权利要求 12 所述的药物组合物在制备治疗 HSP90 蛋白介导的疾病的药物中的应用。

14. 权利要求 13 所述的应用, 其中, 所述 HSP90 蛋白介导的疾病选自癌症和神经变性障碍, 其中, 优选所述癌症包括: 膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、包括小细胞肺癌在内的肺癌、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在内的皮肤癌; 淋巴系的造血系统癌, 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, 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, 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, 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、甲状腺毛囊癌和卡波西肉瘤; 优选所述神经变性障碍包括: 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。



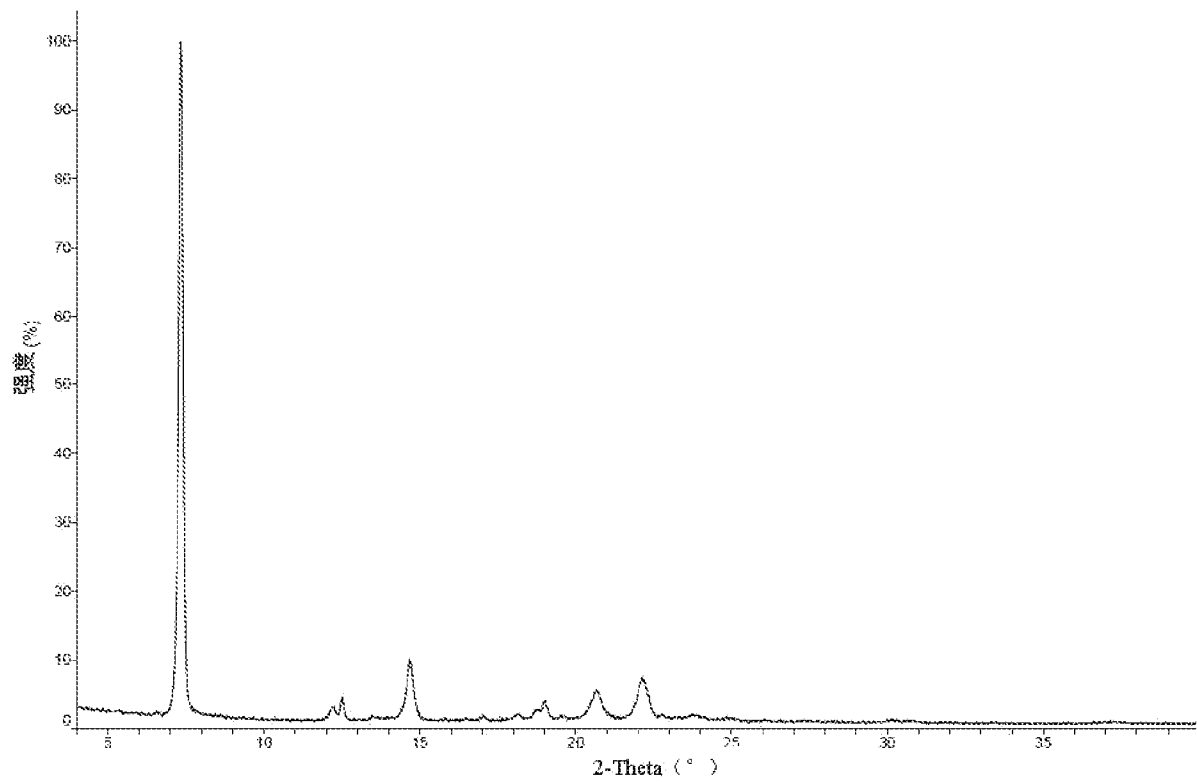


图 3

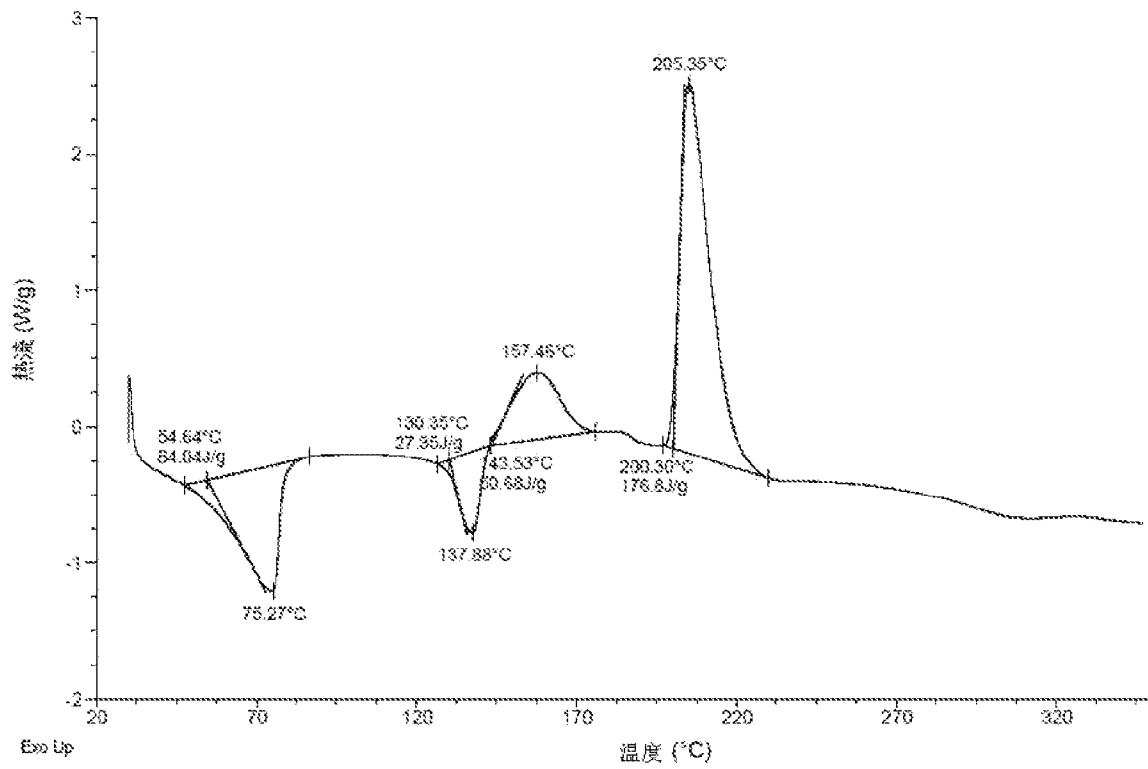


图 4

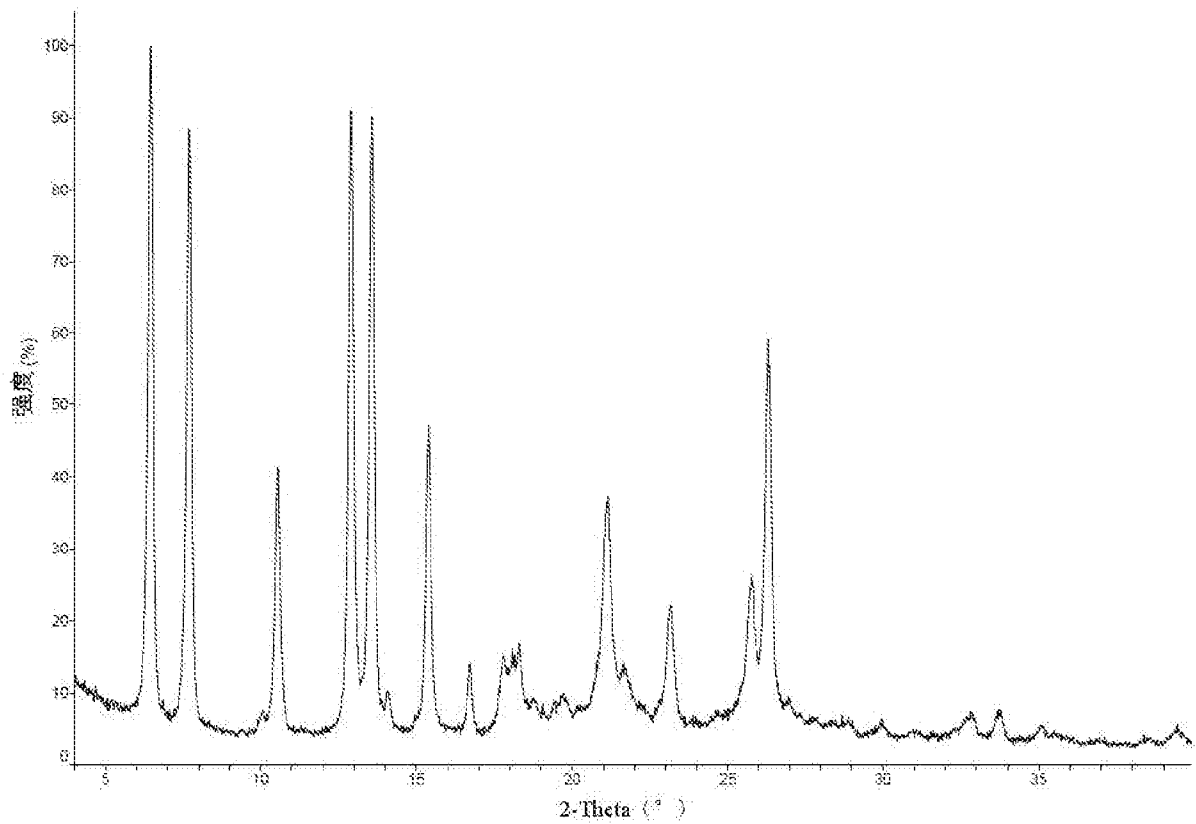


图 5

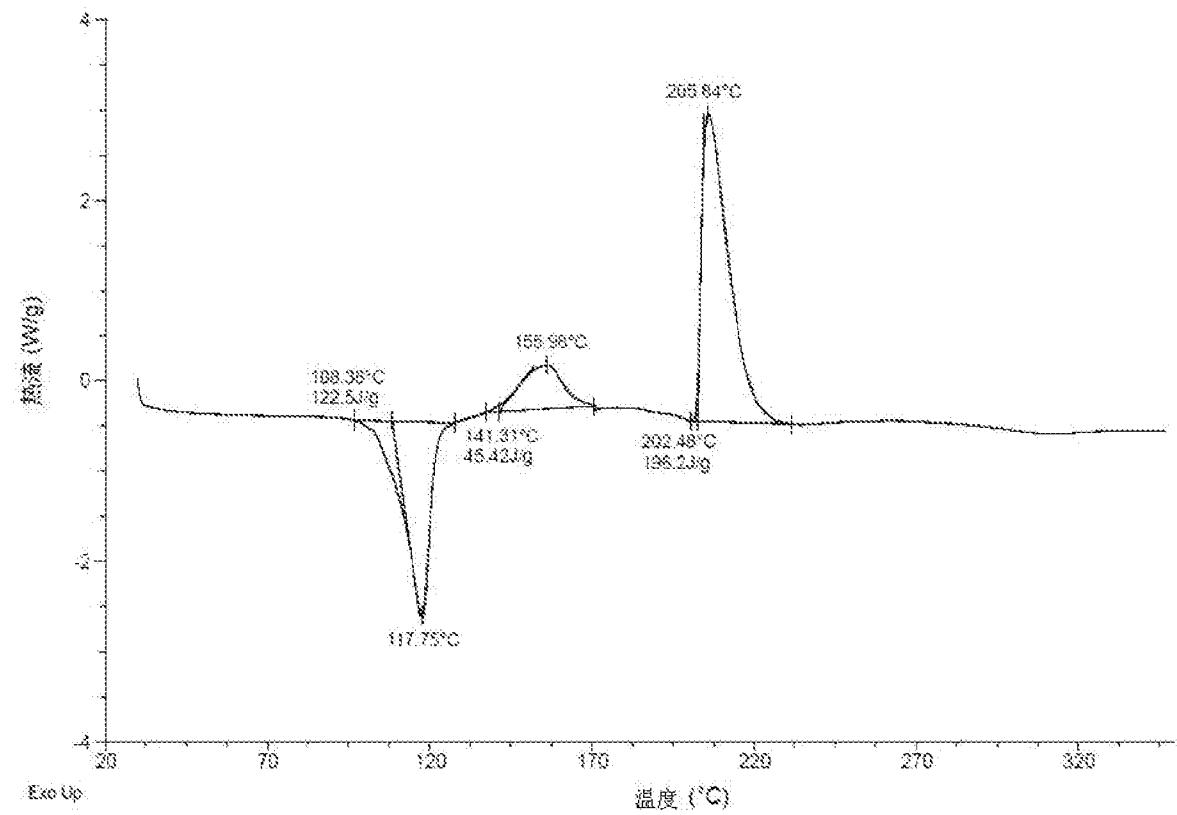


图 6

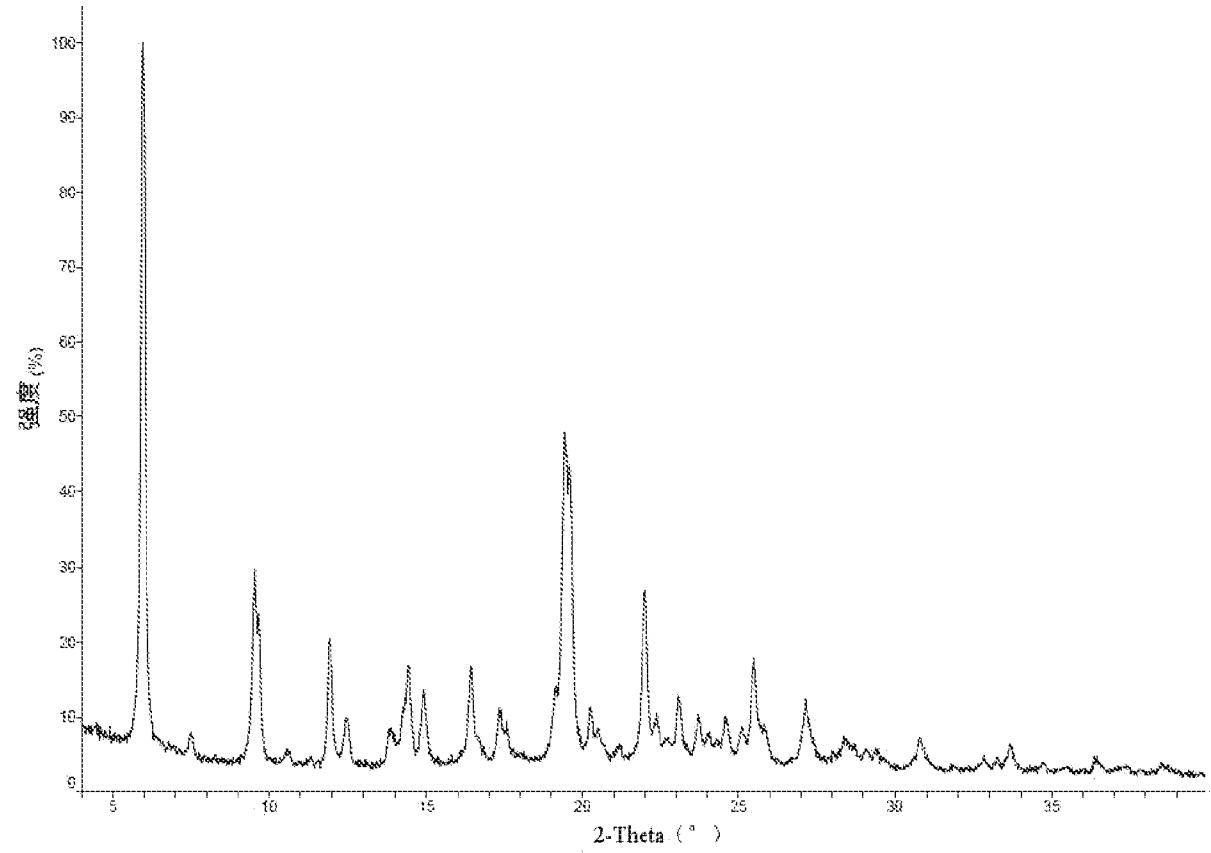


图 7

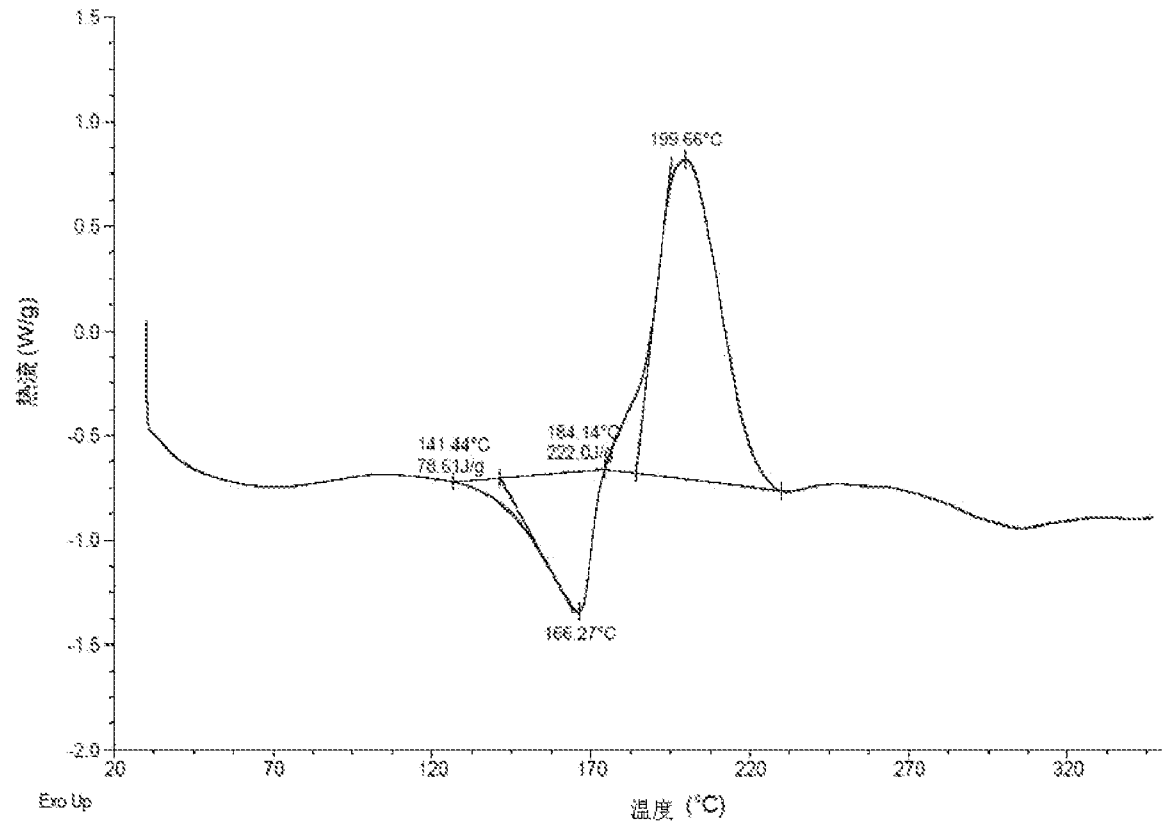


图 8

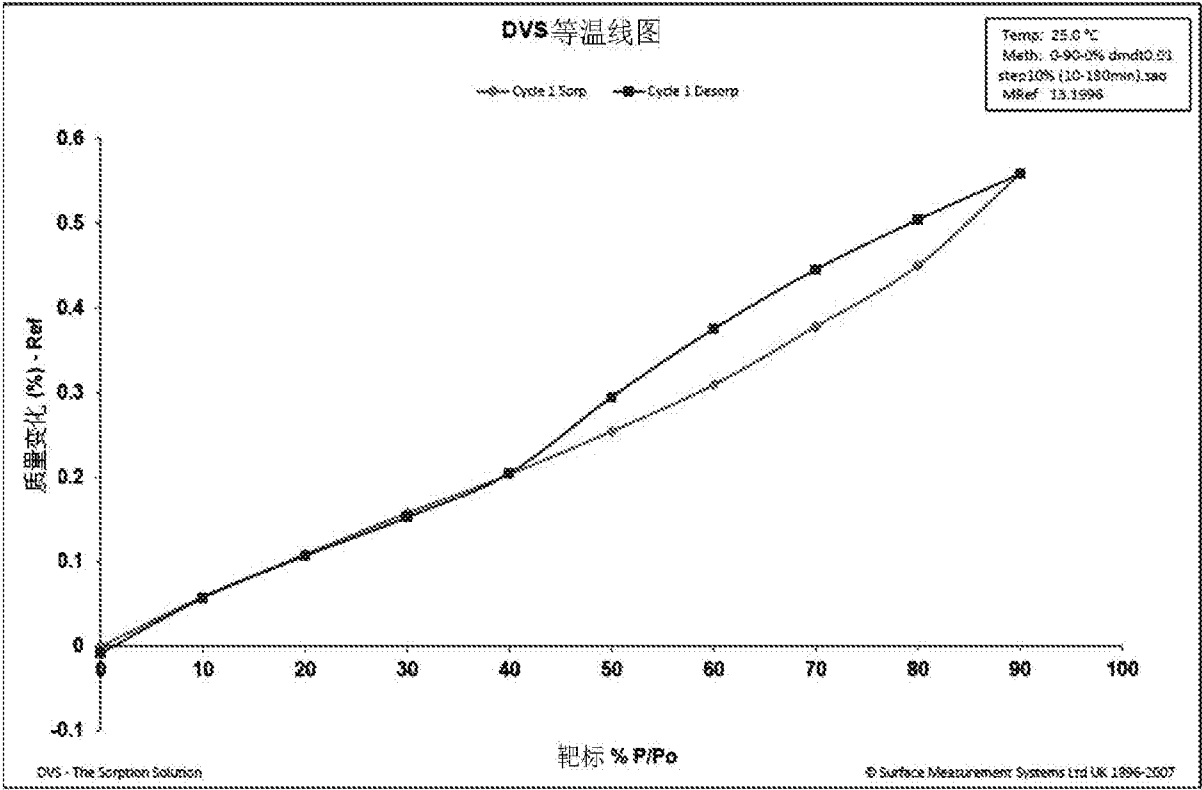


图 9

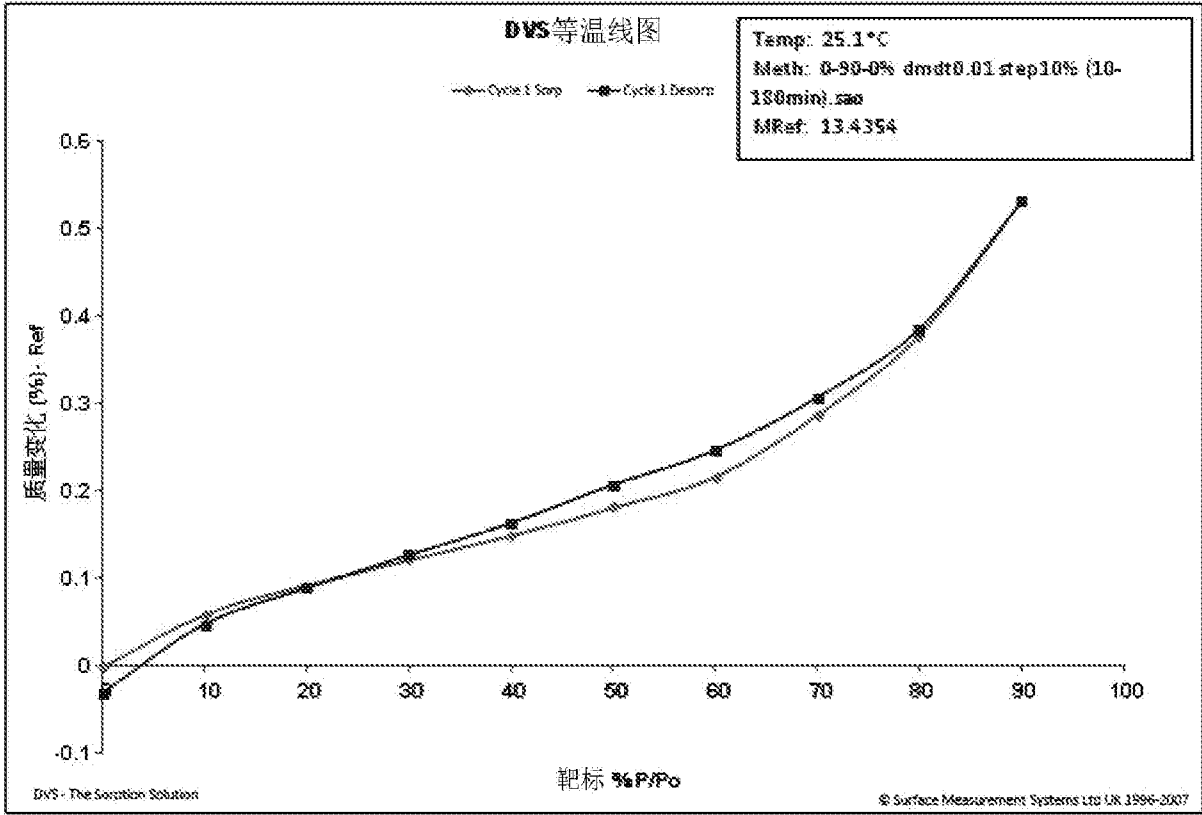


图 10

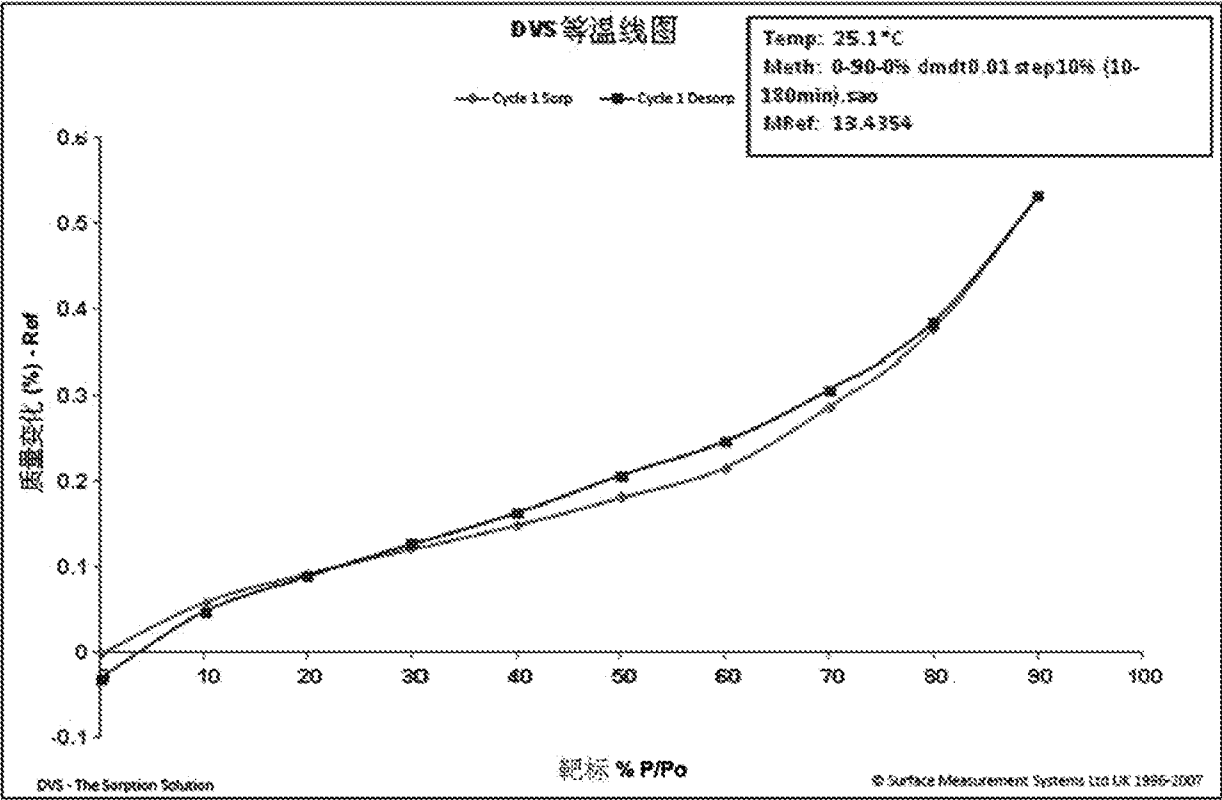


图 11

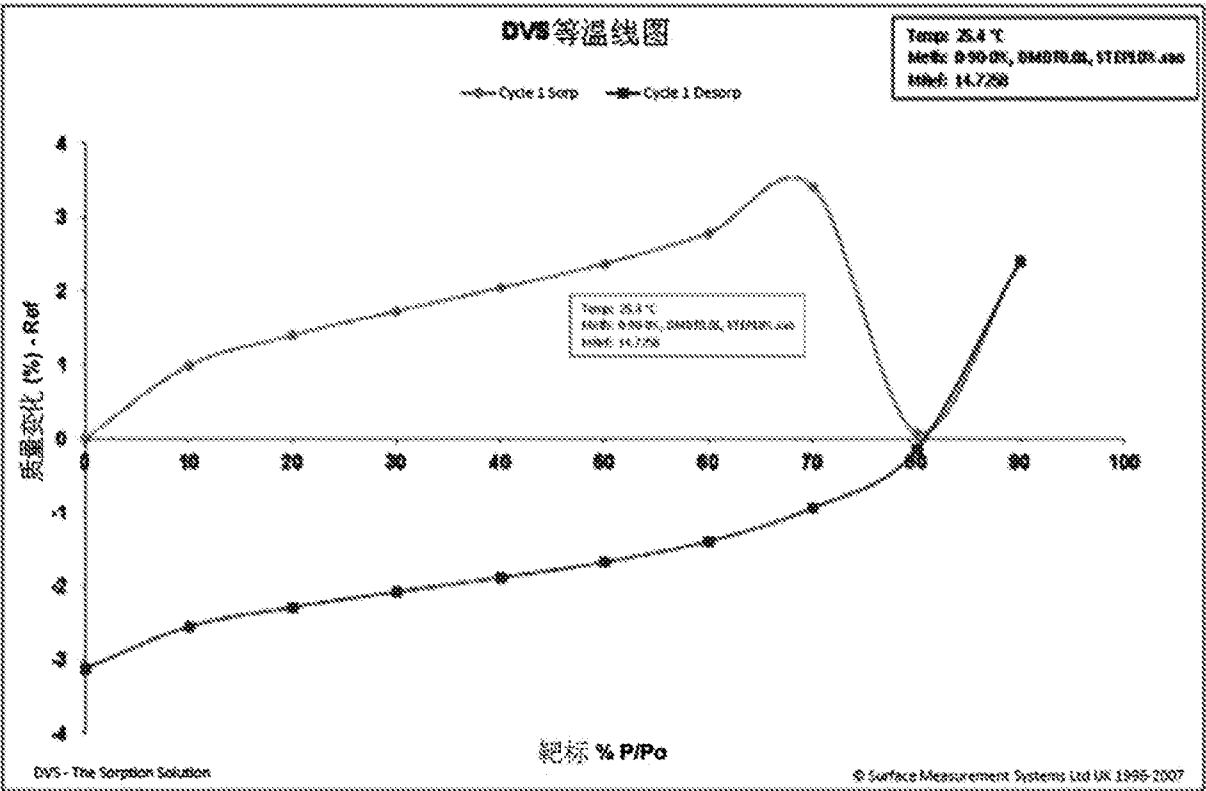


图 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/093674

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 261/08 (2006.01) i; C07D 413/04 (2006.01) i; A61K 31/422 (2006.01) i; A61P 35/00 (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)

C07D261/-, C07D413/-, A61K31/-, A61P35/-

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)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, STN (REGISTRY); oxazole, amide, heat shock protein, stress protein, molecular chaperone, cancer, isoxazole, diarylisoxazole, pyrazole, resorcinol, carboxamide, heat shock protein 90, Hsp90, anti cancer, inhibitor, tumor, proliferative disease, structural search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2016116061 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.), 28 July 2016 (28.07.2016), description, embodiments 67 and 72-77, and claims 1-27	1-14
X	CN 1771235 A (VERNALIS (CAMBRIDGE) LIMITED et al.), 10 May 2006 (10.05.2006), claims 1-66, and particular embodiment	1-14
A	CN 103724269 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES), 16 April 2014 (16.04.2014), claims 1-10, and particular embodiment	1-14
A	WO 2007021966 A1 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP et al.), 22 February 2007 (22.02.2007), particular embodiments	1-14
A	REN, Jing et al., "Progress in the Small Molecule Inhibitors of HSP90", ACTA PHARMACEUTICA SINICA, vol.50, no.6, 31 December 2015 (31.12.2015), pages 640-649	1-14

☐ 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 27 September 2017 (27.09.2017)	Date of mailing of the international search report 18 October 2017 (18.10.2017)
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 WU, Yan Telephone No.: (86-10) 010-82246701

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/093674

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2016116061 A1	28 July 2016	CN 107108591 A	29 August 2017
		AU 2016208863 A1	24 August 2017
		TW 201629049 A	16 August 2016
		CA 2974756 A1	28 July 2016
CN 1771235 A	10 May 2006	HK 1091831 A1	19 November 2010
		NO 335001 B1	18 August 2014
		WO 2004072051 A1	26 August 2004
		EP 1611112 A1	04 January 2006
		AU 2004210779 A1	26 August 2004
		JP 2006517572 A	27 July 2006
		US 8507480 B2	13 August 2013
		US 2006241106 A1	26 October 2006
		EA 009919 B1	28 April 2008
		DK 1611112 T3	19 November 2012
		SI 1611112 T1	31 December 2012
		NO 20054195 A	09 November 2005
		CY 1113761 T1	27 July 2016
		CA 2515726 C	10 July 2012
		US 8450310 B2	28 May 2013
		NZ 541479 A	28 November 2008
		ES 2393483 T3	21 December 2012
		US 9718793 B2	01 August 2017
		US 7705027 B2	27 April 2010
		AU 2004210779 B2	10 June 2010
		US 2010179138 A1	15 July 2010
		BR PI0407403 A	03 October 2006
		KR 20050103925 A	01 November 2005
		EA 200501272 A1	24 February 2006
		MX PA05008335 A	04 May 2006
		US 2012252797 A1	04 October 2012
		JP 4921162 B2	25 April 2012
		PT 1611112 E	02 November 2012
		EP 1611112 B1	22 August 2012
		KR 101166749 B1	27 July 2012
		CA 2515726 A1	26 August 2004
		SI EP1611112 T1	31 December 2012
		CN 1771235 B	28 April 2010
		US 2013289026 A1	31 October 2013
		NO 20054195 D0	09 September 2005
CN 103724269 A	16 April 2014	CN 103724269 B	21 December 2016
		WO 2014056446 A1	17 April 2014
WO 2007021966 A1	22 February 2007	US 8329899 B2	11 December 2012
		TW 200740762 A	01 November 2007
		CA 2618377 A1	22 February 2007
		US 2007191445 A1	16 August 2007
		JP 2009504669 A	05 February 2009
		US 7608635 B2	27 October 2009
		US 2010069442 A1	18 March 2010
		AU 2006279794 B2	07 April 2011
		EP 1934185 A1	25 June 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/093674

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		JP 5178515 B2	10 April 2013
		AU 2006279794 A1	22 February 2007
		US 2011144332 A1	16 June 2011
		US 8921407 B2	30 December 2014
		US 2013072536 A1	21 March 2013

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/093674

A. 主题的分类

C07D 261/08(2006.01)i; C07D 413/04(2006.01)i; A61K 31/422(2006.01)i; A61P 35/00(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)

C07D261/-, C07D413/-, A61K31/-, A61P35/-

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))

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, STN(REGISTRY); 异噁唑, 噁唑, 吡唑, 间苯二酚, 酰胺, 热激蛋白, 热休克蛋白, 应激蛋白, 分子伴侣, 癌, 肿瘤, 增殖性疾病, isoxazole, diarylisoxazole, pyrazole, resorcinol, carboxamide, heat shock protein 90, Hsp90, anticancer, inhibitor, tumor, proliferative disease, 结构检索

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
PX	WO 2016116061 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC) 2016年 7月 28日 (2016 - 07 - 28) 说明书实施例67、72-77, 权利要求1-27	1-14
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1-66, 具体实施方式	1-14
A	CN 103724269 A (中国科学院上海药物研究所) 2014年 4月 16日 (2014 - 04 - 16) 权利要求1-10, 具体实施方式	1-14
A	WO 2007021966 A1 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP等) 2007年 2月 22日 (2007 - 02 - 22) 具体实施方式	1-14
A	任景等. "HSP90小分子抑制剂研究进展" 药学学报, 第50卷, 第6期, 2015年 12月 31日 (2015 - 12 - 31), 第640-649页	1-14

☐ 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

2017年 9月 27日

国际检索报告邮寄日期

2017年 10月 18日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

传真号 (86-10)62019451

受权官员

吴燕

电话号码 (86-10)010-82246701

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/093674

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)
WO	2016116061	A1	2016年 7月 28日	CN	107108591	A	2017年 8月 29日
				AU	2016208863	A1	2017年 8月 24日
				TW	201629049	A	2016年 8月 16日
				CA	2974756	A1	2016年 7月 28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
				EP	1611112	A1	2006年 1月 4日
				AU	2004210779	A1	2004年 8月 26日
				JP	2006517572	A	2006年 7月 27日
				US	8507480	B2	2013年 8月 13日
				US	2006241106	A1	2006年 10月 26日
				EA	009919	B1	2008年 4月 28日
				DK	1611112	T3	2012年 11月 19日
				SI	1611112	T1	2012年 12月 31日
				NO	20054195	A	2005年 11月 9日
				CY	1113761	T1	2016年 7月 27日
				CA	2515726	C	2012年 7月 10日
				US	8450310	B2	2013年 5月 28日
				NZ	541479	A	2008年 11月 28日
				ES	2393483	T3	2012年 12月 21日
				US	9718793	B2	2017年 8月 1日
				US	7705027	B2	2010年 4月 27日
				AU	2004210779	B2	2010年 6月 10日
				US	2010179138	A1	2010年 7月 15日
				BR	PI0407403	A	2006年 10月 3日
				KR	20050103925	A	2005年 11月 1日
				EA	200501272	A1	2006年 2月 24日
				MX	PA05008335	A	2006年 5月 4日
				US	2012252797	A1	2012年 10月 4日
				JP	4921162	B2	2012年 4月 25日
				PT	1611112	E	2012年 11月 2日
				EP	1611112	B1	2012年 8月 22日
				KR	101166749	B1	2012年 7月 27日
				CA	2515726	A1	2004年 8月 26日
				SI	EP1611112	T1	2012年 12月 31日
				CN	1771235	B	2010年 4月 28日
				US	2013289026	A1	2013年 10月 31日
				NO	20054195	D0	2005年 9月 9日
CN	103724269	A	2014年 4月 16日	CN	103724269	B	2016年 12月 21日
				WO	2014056446	A1	2014年 4月 17日
WO	2007021966	A1	2007年 2月 22日	US	8329899	B2	2012年 12月 11日
				TW	200740762	A	2007年 11月 1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
				US	2010069442	A1	2010年 3月 18日
				AU	2006279794	B2	2011年 4月 7日
				EP	1934185	A1	2008年 6月 25日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际申请号

PCT/CN2017/093674

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)
		JP 5178515 B2	2013年 4月 10日
		AU 2006279794 A1	2007年 2月 22日
		US 2011144332 A1	2011年 6月 16日
		US 8921407 B2	2014年 12月 30日
		US 2013072536 A1	2013年 3月 21日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)