



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102083804 A

(43) 申请公布日 2011. 06. 01

(21) 申请号 200980125593. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 06. 30

C07D 261/18 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 413/12 (2006. 01)

08159692. 6 2008. 07. 04 EP

C07D 498/04 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/42 (2006. 01)

2011. 01. 04

A61K 31/422 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61K 31/5025 (2006. 01)

PCT/EP2009/058205 2009. 06. 30

A61P 35/00 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

A61P 25/00 (2006. 01)

W02010/000748 EN 2010. 01. 07

A61P 23/00 (2006. 01)

(71) 申请人 希格马托研究瑞士公司

地址 瑞士门德里西奥

(72) 发明人 G·简尼尼 W·卡布里 D·西蒙尼

R·巴鲁克谢罗 P·卡米纳蒂

C·皮萨诺

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

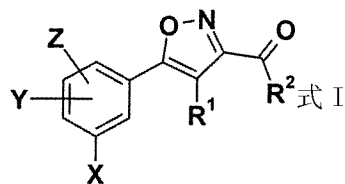
权利要求书 4 页 说明书 33 页

(54) 发明名称

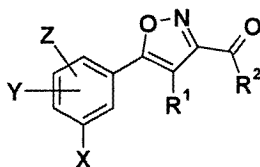
具有抗肿瘤活性的调节 HSP90 的 5- 苯基 - 异噁唑 -3- 甲酰胺

(57) 摘要

本发明涉及通过对作为一种可能生物靶标的分子伴侣 (molecular chaperone) 热休克蛋白 90 (Hsp90) 抑制作用而具有抗肿瘤活性的式 I 化合物。本发明包括这些化合物在有关癌症及其他对 Hsp90 抑制作用有反应的疾病的医学中的用途, 及包含这些化合物的药物组合物。



1. 一种具有式 I 化合物



式 I

其中,

X 为卤素、烷基、烯基、卤代烷基、芳基、杂芳基、苯甲基、氨基、烷基氨基或氨基羰基;

Y 和 Z, 相同或不同, 为卤素、硝基、卤代烷基、 R^3 、 OR^3 、氨基、烷基氨基或氨基羰基;

R^3 为氢或烷基;

R^1 为 $NHC(=D)ER^4$ 或 NR^5R^6 ;

D 为 O 或 S;

E 为 O、 NR^7 或不存在;

R^7 为氢或烷基;

R^4 为任选以烷氧基或氨基取代一次的烷基; 任选以烷氧基、卤素或杂环烷基烷基取代一或多次的烯基、芳基; 任选以烷基、卤代烷基、烷氧基、氨基或氨基烷基取代一或多次的环烷基; 任选以烷基、烷基氨基羰基取代一或多次的降茚基、金刚烷基、杂芳基; 任选以烷基取代一或多次的杂环烷基; 或任选以烷基取代一或多次的杂环烷基烷基;

R^5 和 R^6 独立为氢、任选以烷基取代一或多次的烷基、环烷基、杂环烷基; 任选以烷氧基取代的烯基、苯甲基、芳基、芳烷基; 任选以烷基、羟烷基、烷氧基、烷氧羰基取代一或多次的杂芳基、杂芳烷基; 或 R^5 和 R^6 与其所连接的氮原子一起可形成任选经取代的 5 至 7 元杂环, 其任选的取代基为卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基或氨基羰基;

R^2 为 NR^8R^9 ;

R^8 和 R^9 , 相同或不同选自 H、任选以卤素取代的烷基; 卤代烷基、芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基; 或 R^8 和 R^9 与其所连接的氮原子一起形成杂环, 该杂环可含有一或两个选自 O、S 或 N 的其他杂原子且可任选以烷基或卤素取代一或两次;

其互变异构体、其几何异构体、其光学活性形式如对映异构体、非对映异构体和其外消旋物形式以及其医药上可接受的盐类。

2. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 表示 $NHC(=D)ER^4$ 。

3. 如权利要求 1 至 2 中任一项的化合物, 其中 X 为卤素或烷基。

4. 如权利要求 1 的化合物, 其选自: 4-乙酰氨基-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0072AA1; 5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0081AA1; 5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(3,4-二甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0100AA1; 5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0101AA1; 5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0091AA1; 4-[(金刚烷-1-羰基)-氨基]-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0093AA1; 4-丙烯酰基氨基-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0098AA1; 5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-[(3-甲基-噻

吩-2-羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0092AA1 ;5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(3-吗啉-4-基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0099AA1 ;4-(4-溴-苯甲酰基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0102AA1 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0107AA1 ;4-乙酰氨基-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0113AA1 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0114AA1 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0115AA1 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(3-吗啉-4-基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0116AA1 ;4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰基氨基)-N-乙基-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-异噁唑-3-甲酰胺 SST0203AA1 ;1H-吡啶-6-羧酸 [5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-3-乙基氨基甲酰基-异噁唑-4-基]-酰胺 SST0220AA1 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基-甲基苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺盐酸盐 SST0201CL1 ;4-(环己烷羰基-氨基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0221AA1 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[(反式-4-戊基-环己烷羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0222AA1 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[(4-三氟甲基-环己烷羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0223AA1 ;N⁵-(3-(乙基氨基甲酰基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-异噁唑-4-基)-N³-乙基异噁唑-3,5-二甲酰胺 SST0211AA1 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[(4-甲氧基-环己烷羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0226AA1 ;4-[(4-叔丁基-环己烷羰基)-氨基]-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0227AA1 ;4-[(4-氨基-环己烷羰基)-氨基]-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0228CL1 ;4-[(4-氨基甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0229CL1 ;4-(4-甲氧基苯甲基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0207AA1 ;4-[(3-甲基噻吩-2-基)甲基氨基]-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0206AA1 ;5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-4-(环己基氨基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0208AA1 ;4-(1-甲基哌啶-4-基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0209AA1 ;5-((3-乙基氨基甲酰基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)异噁唑-4-基氨基)甲基)异噁唑-3-羧酸甲酯 SST0210AA1 ;4-((3-(羟甲基)异噁唑-5-基)甲基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0212AA1 ;4-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-异噁唑-3-甲酰胺 SST0204AA1 ;4-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-异噁唑-3-基-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-甲酮 SST0205AA1 和 5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-基-(4-甲基哌嗪-1-基)-甲酮 SST0123AA1。

5. 如权利要求第 1 至 4 中任一项的化合物的用途,其用作药物。

6. 如权利要求 5 的用途,其用于制备治疗经由 Hsp90 活性的调节能使得病患健康改善的病理状态的药剂。

7. 如权利要求 6 的用途,其中该病理状态为神经变性疾病、炎症疾病;癌症、自体免疫性疾病、大脑缺血或包括疟疾的寄生物血症。

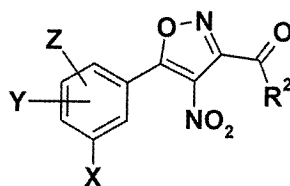
8. 如权利要求 7 的用途,其中所述神经变性疾病为帕金森症、亨丁顿症、阿尔茨海默症、路易氏体型痴呆、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、脊柱和延髓肌萎缩或脊髓小脑失调,而其中所述癌症为乳腺、胰脏、肺脏、肋膜、腹膜、脸部和颈部、膀胱、脑、前列腺、卵巢、眼睛或转移性癌的癌症。

9. 用于治疗癌症、神经学疾病、炎性疾病、自体免疫性疾病、大脑缺血或寄生物血症的药物组合物,该药物组合物包含至少一种如权利要求 1 至 4 的化合物作为有效成分及医药上可接受的赋形剂。

10. 用于制备如权利要求 9 的药物组合物的方法,其包含使至少一种如权利要求 1 至 4 的化合物与医药上可接受的盐和 / 或医药上可接受的载体混合。

11. 治疗患有癌症的病患的方法,其包含给予如权利要求第 1 至 4 项的化合物。

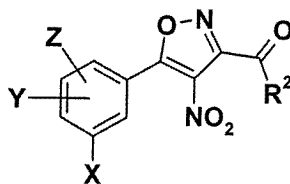
12. 式 VII 的化合物



式 VII

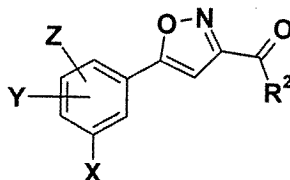
其中 X、Y、Z 和 R² 如上所述,其是合成如权利要求 1 的化合物的中间体。

13. 合成式 VII 的化合物的方法



式 VII

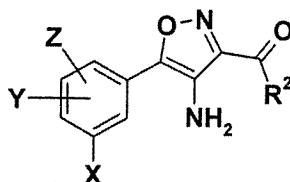
其中 X、Y、Z 和 R² 如上所述,该方法包括下列步骤:使式 VI 的化合物



式 VI

其中 X、Y、Z 和 R² 如上所述,与 HNO₃/Ac₂O 反应。

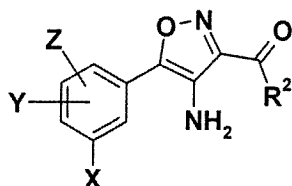
14. 式 II 化合物



式 II

其中 X、Y、Z 和 R² 如上所述,其是合成如权利要求 1 的化合物的中间体。

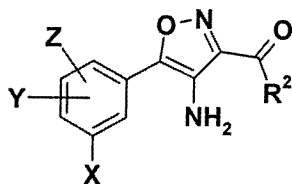
15. 合成式 II 化合物的方法



式 II

其中 X、Y、Z 和 R^2 如上所述,该方法包括下列步骤:使上述式 VII 的化合物与 THF/ H_2O 的混合物中的 Zn/NH_4Cl 反应。

16. 合成权利要求 1 的化合物的方法,其中 R^1 为 $NHC(=D)ER^4$,D 和 R^4 如上所定义且 E 不存在,该方法包括下列步骤,使式 II 化合物:



式 II

其中 X、Y、Z 和 R^2 如上所述,与式 $ClCOR^4$ 的酰氯且随后在 D 为 S 的情况中与 Lawesson 试剂反应。

17. 合成权利要求 1 的化合物的方法,其中 R^1 为 NR^5R^6 , R^5 和 R^6 为烷基、烯基、环烷基、苯甲基、芳烷基、杂芳烷基或杂环烷基,或 R^5 和 R^6 之一为 H,该方法包括下列步骤,使式 II 化合物,其中 X、Y、Z 和 R^2 如上所述,与一或多当量的式 $R-CHO$ 或 $R' = O$ (表示酮) 的化合物,其中所述部分 $R-C$ 和 R' 具有上述 R^5 或 R^6 的意义,在极性溶剂(即, MeOH) 中在酸如 AcOH 和还原剂如 $NaCNBH_4$ 存在下反应。

具有抗肿瘤活性的调节 HSP90 的 5- 苯基 - 异噁唑 -3- 甲酰胺

技术领域

[0001] 本发明涉及通过抑制作作为一种可能生物靶标的分子伴侣 (molecular chaperone) 热休克蛋白 90 (Hsp90) 而具有抗肿瘤活性的芳基异噁唑衍生物。本发明包括这些化合物在有关癌症及其他对 Hsp90 抑制作用有反应的疾病的医学中的用途, 及包含这些化合物的药物组合物。

背景技术

[0002] 热休克蛋白 (Hsp's) 在对抗不同细胞应力因子 (即毒性异生物体、化学疗法、辐射) 的细胞防护方面扮演关键角色, 此细胞防护扮作对抗维持细胞官能性时所涉及的必要性蛋白错误折迭的保护因子。Hsp90 蛋白也即这些分子伴侣的成员为在所谓 "受质 (client)" 蛋白的构形成熟、稳定性及功能中扮演关键角色的蛋白, 其中许多属于致癌性蛋白族是, 如 Bcr-Abl、p53、Raf-1、Akt、ErbB2、EGFR、Hif 及其他蛋白, 以及类固醇激素受体。Hsp90 的抑制作用启动 Hsp90- 受质蛋白复合体的分裂, 且随后其蛋白酶体媒介降解作用造成细胞生长的功能及抑制作用丧失。有趣的是, 热休克蛋白 90 已经脱颖而出成为几种疾病的重要目标。特别是, 最近已经确认 Hsp90 在调节及维持癌症和神经变性疾病的转化表现型中所扮演的角色, 以及其在霉菌和病毒感染中的角色 (Solit D.B., 等人, Drug Discov. Today, 2008, 13(1-2), 38)。特别是, 据记载 Hsp90 抑制作用能有助于治疗神经变性疾病, 如路易氏体 (Lewy bodies) 型痴呆、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、脊柱和延髓肌萎缩、脊髓小脑失调、帕金森症、亨丁顿症、阿尔茨海默症 (Taylor D.M., 等人, Cell StressChaperones, 2007, 12, 2, 151; Yang Z., 等人, Nat. Med., 2007, 13, 3, 348; Katsuno M., 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 12, 46, 16801; Gallo K.A., Chem. Biol., 2006, 13, 115; Luo W., 等人, Proc. Natl. Acad. Sci., 2007, 104, 9511; Macario A.J., 等人, N. Engl. J. Med., 2005, 353, 1489; Dou F., 等人, Int. J. Mol. Sci., 2007, 8, 51); 炎性疾病 (Vega V.L., 等人, Mol. Biol. Cell., 2003, 14, 764; Poulaki V., 等人, Faseb J., 2007, 21, 2113); 大脑缺血 (Lu A., 等人, J. Neurochem., 2002, 81, 2, 355) 及疟疾 (Kumar R., 等人, J. Biosci., 2007, 32, 3, 531)。

[0003] 再者, 许多 Hsp90 受质蛋白经常以突变形态在恶性肿瘤中过度表达, 且为不受限的癌细胞扩散及存活的原因。有趣的是, 肿瘤细胞所衍生的 Hsp90 具有特别高的三磷酸腺苷酶活性, 其对抑制剂的结合亲和力比正常细胞中的潜在形式高, 这使得 Hsp90 抑制剂能特异性靶向肿瘤细胞, 且几乎不会抑制正常细胞中的 Hsp90 功能 (Chiosis G., 等人, ACS Chem. Biol., 2006, 1, 5, 279)。此外, 最近也已经将 Hsp90 认定为肿瘤侵入的重要细胞外介导体 (Eustace B.K., 等人, Nature Cell Biol., 2004, 6, 6, 507; Koga F., 等人, Cell cycle, 2007, 6, 1393)。

[0004] 因此, Hsp90 被视为抗癌药物开发的主要治疗靶标, 因为单一目标的抑制作用意味着对于所有癌的标志特征的攻击。

[0005] 因为发现两种天然化合物, 胶那达霉素 (geldanamycin) 及瑞迪士可霉素 (radicicol), 能通过结合于 ATP 结合区 (binding pocket) 的 N- 端区域而抑制 Hsp90 的功能, 于是发展出对于 Hsp90 抑制剂的兴趣。据显示天然的抗菌胶那达霉素能显现对抗人类癌细胞的有效抗肿瘤活性 (Whitesell L., 等人, Cancer Res., 1992, 52, 1721), 但是显著的毒性妨碍其临床开发 (Supko J. G., 等人, Cancer Chemother. Pharmacol., 1995, 36, 305)。

[0006] 第一个进入临床试验的 Hsp90 抑制剂为胶那达霉素类似物 17-AAG (17- 烯丙氨基胶那达霉素)。即使高体外活性为此胶那达霉素衍生物的特征, 但是其有益作用却被关联肝毒性的不良溶解度所影响。这些问题有些已经借由 17- 二甲氨基乙基胶那达霉素获得部分解决。

[0007] 据发现瑞迪士可霉素, 也即天然的巨环抗真菌抗生素, 能借由在与胶那达霉素不同的作用部位相互作用而抑制 Hsp90 蛋白 (Sharma S. V., 等人, Oncogene, 1998, 16, 2639)。然而, 由于其固有的化学不稳定性使其体内活性丧失。

[0008] 另一抑制剂的重要种类在于嘌呤骨架。这种衍生物是经由与 ATP 的结构同源性而创造。在由此种类中发展出来的许多抑制剂当中, 发现 PU24FC1 具有高体外及体内活性 (He H., 等人, J. Med. Chem., 2006, 49, 381)。

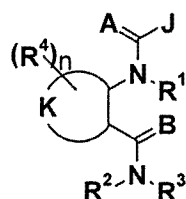
[0009] 高通量筛选活动使得发现在 3 位具有间苯二酚部分的具有 Hsp90 抑制性质的苯并噁唑衍生物 (Gopalsamy A., 等人, J. Med. Chem., 2008, 51, 373)。

[0010] 不同种类的 Hsp90 抑制剂当中, Vernalis 有限公司公开 4,5- 二芳基吡唑类 (Cheung K. M., 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 3338); 3- 芳基, 4- 甲酰胺吡唑类 (Brough P. A., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett., 15, 5197)、4,5- 二芳基异噁唑类 (Brough P. A., 等人, J. Med. Chem., 2008, 51, 196)、3,4- 二芳基吡唑间苯二酚衍生物 (Dymock B. W., 等人, J. Med. Chem., 2005, 48, 4212; Smith N. F., 等人, Mol. Cancer Ther., 2006, 5, 6, 1628) 及噻吩并 [2,3- α] 嘧啶 (W02005034950, AACR 2009, Denver, Colorado, poster 4684)。

[0011] W02003013517 记载 3- 芳基 -5- 氨基异噁唑衍生物是能当作抗癌剂的致活酶抑制剂。

[0012] W02002070483 公开通式 1 的杂环二酰胺化合物当作用于防治无脊椎害虫的有用药剂。

[0013]



[0014] 式 1

[0015] 然而, 至今尚无 Hsp90 抑制剂能完全满足安全和稳定性的必备条件。因此, 对于有效且具选择性的 Hsp90 抑制剂的期盼仍为有意义且有可能的目标。现在我们已经发现经 4- 氨基取代的芳基异噁唑具有高且出乎意料的抑制性质。

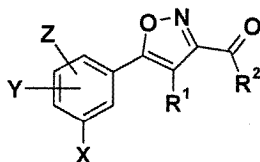
发明内容

[0016] 本发明涉及一种新类型的经取代的 4- 氨基 -5- 芳基异噁唑化合物及其当作 Hsp90

抑制剂的用途。本发明化合物的主要特征是核心异噁唑环,其 5 位有一个芳族取代基,在 3 位有受限类的酰氨基取代基,在 4 位与 NH- 取代基比如胺、酰胺、脲基、氨基甲酸酯等结合。

[0017] 在制备用于抑制 Hsp90 活性的组合物时,本发明提供式 (I) 的化合物或其盐、N- 氧化物、水合物或溶剂化物:

[0018]



[0019] 式 I

[0020] 其中,

[0021] X 为卤素、烷基、烯基、卤代烷基、芳基、杂芳基、苯甲基、氨基、烷基氨基或氨基羰基;

[0022] Y 及 Z, 相同或不同, 为卤素、硝基、卤代烷基、R³、OR³、氨基、烷基氨基或氨基羰基;

[0023] R³ 为氢或烷基;

[0024] R¹ 为 NHC(=D)ER⁴ 或 NR⁵R⁶;

[0025] D 为 O 或 S;

[0026] E 为 O、NR⁷ 或不存在;

[0027] R⁷ 为氢或烷基;

[0028] R⁴ 为任选以烷氧基或氨基取代一次的烷基;任选以烷氧基、卤素或杂环烷基烷基取代一或多次的烯基、芳基;任选以烷基、卤代烷基、烷氧基、氨基或氨基烷基取代一或多次的环烷基;任选以烷基、烷基氨基羰基取代一或多次的降茚基、金刚烷基、杂芳基;任选以烷基取代一或多次的杂环烷基;或任选以烷基取代一或多次的杂环烷基烷基;

[0029] R⁵ 和 R⁶ 独立为氢、任选以烷基取代一或多次的烷基、环烷基、杂环烷基;任选以烷氧基取代的烯基、苯甲基、芳基、芳烷基;任选以烷基、羟烷基、烷氧基、烷氧羰基取代一或多次的杂芳基、杂芳烷基;或 R⁵ 和 R⁶ 与其所连接的氮原子一起可形成任选经取代的 5 至 7 元杂环的环,其任选的取代基为卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基或氨基羰基;

[0030] R² 为 NR⁸R⁹;

[0031] R⁸ 和 R⁹, 相同或不同选自 H、任选以卤素取代的烷基;卤代烷基、芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基;或 R⁸ 和 R⁹, 与其所连接的氮原子一起, 形成杂环, 该杂环可含有一或两个选自 O、S 或 N 的其他杂原子且可任选以烷基或卤素取代一或两次;

[0032] 其互变异构体、其几何异构体、其光学活性形式如对映异构体、非对映异构体和其外消旋物形式以及其医学上可接受的盐。

[0033] 本发明的实施方式为用作药剂的式 I 化合物。

[0034] 在另一种实施方式中, 该药剂是用于治疗受癌症、神经变性疾病、炎性疾病、大脑缺血或疟疾所苦的患者。

[0035] 在优选的实施方式中, 该药剂是用于治疗癌症。

[0036] 在另一个优选实施方式中, 该药剂是用于治疗炎性疾病。

[0037] 在又一个优选实施方式中, 该药剂是用于治疗自体免疫性疾病。

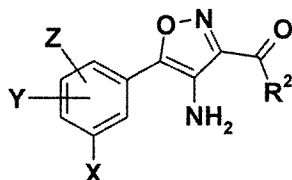
[0038] 在又一个优选实施方式中, 该药剂是用于治疗大脑缺血。

[0039] 在又一个优选实施方式中,该药剂是用于治疗包括疟疾的寄生物血症。

[0040] 再者本发明提供用于制备式 I 化合物的方法,其可借由常规合成方法予以制备且在下文中加以说明。

[0041] 式 I 化合物,其中 R^1 为 $NHC(=D)ER^4$, D 为 O 且 E 不存在,可例如经由下列步骤获得:使式 II 化合物,

[0042]



[0043] 式 II

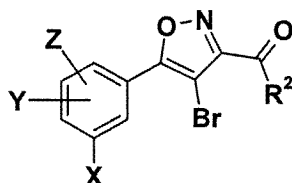
[0044] 其中 X、Y、Z 及 R^2 如上所述,与式 $ClCOR^4$ 的酰氯在非质子酸(即,DCM)中在如 NEt_3 的碱存在下反应。对应化合物(其中 D 为 S)可使后者与 Lawesson 试剂在甲苯中于介于室温至 $90^\circ C$ 的温度下反应而获得。

[0045] 式 I 化合物,其中 R^1 为 NR^5R^6 且其中 R^5 和 R^6 为烷基、环烷基、杂环烷基、芳烷基或杂芳烷基,可例如经由下列步骤获得:使式 II 化合物,其中 X、Y、Z 及 R^2 如上所述,与一或多当量的式 $R-CHO$ 或 $R' = O$ (表示酮)的化合物(其中部分 $R-C$ 和 R' 具有上述 R^5 和 / 或 R^6 的意义)在极性溶剂(即, MeOH)中在酸(如 AcOH)和还原剂(如 $NaCNBH_4$)存在下反应。

[0046] 另选地,式 I 化合物,其中 R^1 为 NR^5R^6 ,且其中 R^5 和 R^6 为烷基、烯基、芳烷基或杂芳烷基,可例如经由下列步骤获得:使式 II 化合物,其中 X、Y、Z 及 R^2 如上所述,与一或多当量的式 $R-X^1$ 的化合物(其中 R 具有上述 R^5 和 / 或 R^6 的意义,且 X^1 具有如 Cl、Br 或 Tf 的离去基团的意义)在非质子溶剂(即, DCM)中在碱(如 NEt_3)存在下反应。

[0047] 另选地,式 I 化合物,其中 R^1 为 NR^5R^6 ,且其中 R^5 和 / 或 R^6 表示芳基或杂芳基,可例如经由下列步骤获得:使式 III 化合物,

[0048]



[0049] 式 III

[0050] 其中 X、Y、Z 及 R^2 如上所述,与式 IV 的胺

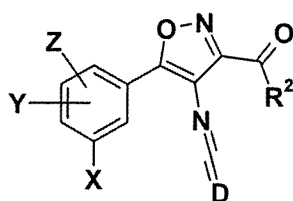
[0051] (R^5R^6NH) 式 IV

[0052] 其中 R^5 和 R^6 具有上文所定义的意义在催化剂(如 $Pd(dba)_2/P(tBu)_3$)存在下反应。

[0053] 式 III 化合物可依 W004072051 所述的方式获得:在乙酸钠存在下用含有溴的乙酸将对应的 4-H 异噁唑衍生物溴化。

[0054] 式 I 化合物,其中 R^1 为 $NHC(=D)ER^4$ 可例如经由下列步骤获得:使式 V 的化合物,

[0055]

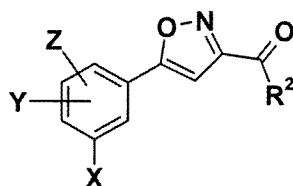


[0056] 式 V

[0057] 其中 X、Y、Z、D 及 R² 如上所述,与式 ER⁴ 的化合物,其中 E 为 NR⁷ 且 R⁴ 如上所述,在非质子溶剂(即, THF) 中在碱存在下反应。

[0058] 式 II 化合物,其中 X、Y、Z 及 R² 如上所述,可经由例如下列步骤获得:使式 VI 的化合物

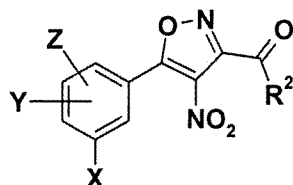
[0059]



[0060] 式 VI

[0061] 其中 X、Y、Z 及 R² 如上所述,与 HNO₃/Ac₂O 反应以得到式 VII 的硝基-衍生物 (Chimichi S. ;等人, Heterocycles, 1989, 29, 1965)

[0062]



[0063] 式 VII

[0064] 其中 X、Y、Z 及 R² 如上所述,其接着进行还原程序(即,借由如所记载的 Zn/NH₄Cl, Pascual A., Helvetica Chim. Act., 1989, 72, 3, 556)。

[0065] 本发明的一种实施方式为以式 VII 的化合物(其中 X、Y、Z 及 R² 如上所述)作为合成式 I 化合物时的中间体。

[0066] 本发明的另一种实施方式为以式 II 化合物(其中 X、Y、Z 及 R² 如上所述)作为合成式 I 化合物时的中间体。

[0067] 在所有这些转化中,任何妨碍的反应性基团均可加以保护且接着根据有机化学(参见例如:Greene T.W. and P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, Inc., 第 3 版, 1999) 中所述及技术人员众所周知的确定程序进行去保护。

[0068] 所有这些转化都只是有机化学(参见例如:March J., "Advanced Organic Chemistry", J. Wiley & Sons, Inc., 第 4 版, 1992) 中所述及技术人员众所周知的确定程序的实例。

[0069] 措辞"烷基"表示具有 1 至 20 个碳原子,或优选地, 1 至 12 个碳原子,或甚至更优选地 1 至约 6 个碳原子的线性或分支烷基。低级烷基的实例为下列基团,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、新丁基、叔丁基、戊基、异戊基及正己基等。该"烷基"可任

选以一个或多个可行的取代基,像是羟基、卤素及氨基等加以取代。

[0070] 措辞“环烷基”表示饱和或部分饱和(但是非芳族)的3至10个碳原子的碳环基,其具有单环。“C₃-C₁₀-环烷基”的实例包括环丙基、环丁基、环戊基及环己基等。该环烷基可任选以一个或多个羟基、卤素、低级烷基、卤代烷基、低级烷氧基、氨基、氨基羰基、烷基羰基或烷氧羰基加以取代。

[0071] 措辞“卤代烷基”表示CF₃或CHF₂部分或先前所定义的含有CF₃或CHF₂部分的烷基。

[0072] 措辞“烯基”表示线性或分支的烯基,其优选具有2至12个碳原子,或更优选地2至6个碳原子(也被称为“低级”烯基)且具有至少1或2个烯基不饱和部位。优选的烯基包括乙烯基(-CH=CH₂)及丙烯基(烯丙基、-CH₂CH=CH₂)等。措辞烯基包含具有“顺式”及“反式”取向,或者“Z”及“E”的基团。

[0073] 措辞“烷氧基”表示基团-OR,其中R包括“烷基”、“环烷基”及“杂环烷基”。

[0074] 措辞“烷氧羰基”表示基团-C(O)OR,其中R包括“烷基”、“环烷基”及“杂环烷基”。

[0075] 措辞“氨基”表示基团-NH₂。

[0076] 措辞“烷基氨基”表示基团-NHR,其中R为“烷基”。

[0077] 措辞“环烷基氨基”表示基团-NHR,其中R为“环烷基”。

[0078] 措辞“芳基氨基”表示基团-NHR,其中R为“芳基”。

[0079] 措辞“氨基烷基”表示基团H₂NR-,其中R为“亚烷基”。

[0080] 当措辞“低级”与措辞烷基、烷氧基、烷基氨基、氨基烷基或杂芳烷基联在一起时,意指分别的烷基含有1至6个碳原子。

[0081] 措辞“杂环烷基”及杂环表示饱和或部分不饱和(但是非芳族)的4、5-、6-或7-元环,其包含一或两个氮、氧或硫原子,这些原子可为相同或不同且该环可用氨基或烷基加以取代。优选的杂环烷基包括氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、酮基哌嗪、2,5-二酮基哌嗪、吗啉及硫代吗啉。

[0082] 措辞“杂环烷基烷基”表示如上所定义的烷基,其具有杂环烷基取代基;其包括2-(1-吡咯烷基)乙基、4-吗啉基甲基、4-吗啉基乙基、(1-甲基-4-哌啶基)甲基及(1-甲基-4-哌啶基)乙基等。

[0083] 措辞“芳基”表示6至14个碳原子的芳族碳环基团,其具有单环(例如,苯基)或可以侧基方式连接或可被稠合的多个环。优选的芳基包括苯基、萘基、菲基及联苯基等。该“芳基”可具有1至3个选自下列基团的取代基:羟基、卤素、卤代烷基、氰基、低级烷基、低级烷氧基、氨基、杂环烷基烷基及低级氨基烷基或低级烷基氨基。

[0084] 措辞“杂芳基”表示单环杂芳族,或双环稠合环杂芳族基团。杂芳族基团的特定实例包括吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、苯并呋喃基、[2,3-二氢]苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、吲哚基及异苯并噻吩基。该“杂芳基”可具有1至3个选自下列基团的取代基:羟基、羟烷基、卤素、卤代烷基、硝基、氰基、低级烷基、低级烷氧基、氨基、低级氨基烷基、低级烷基氨基、氨基羰基及烷氧羰基。

[0085] 措辞“芳烷基”表示如上所定义的烷基,其具有一个或多个芳基取代基,该芳基取代基包括苯甲基、苯乙基及二苯基甲基等。

[0086] 措辞“杂芳烷基”表示如上所定义的烷基,其具有杂芳基取代基。优选的杂芳烷基为具有连接于低级烷基的杂芳基的低级杂芳烷基。

[0087] 措辞“氨基羰基”表示基团 $-C(O)NRR'$, 其中各个 R、R' 独立地包括 H、“烷基”、“烯基”、“炔基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”及“杂芳基”。

[0088] 我们发现根据本发明制备的衍生物 (I) 及其医学上可接受的盐是适用于治疗 Hsp90 介导的病况、症状及病理状态的药剂;特别是用于治疗癌症、神经变性疾病、炎症疾病;大脑缺血及疟疾。

[0089] 药物组合物含有能产生显著治疗效应的量的至少一种式 (I) 的化合物作为有效成分。本发明涵盖的组合物全为熟知且是利用制药工业中经常实施的方法(像是,例如, Remington's Pharmaceutical Science Handbook, Mack Pub. N. Y. - 最新版中描述的那些)获得。根据所选用的给药途径,这些组合物为适用于经口、非肠胃或局部给药的固体或液体形式。根据本发明的组合物与有效成分一起含有至少一种医学上可接受的媒介物或赋形剂。这些可能是特别有用的配制佐剂,例如溶解剂、分散剂、悬浮剂及乳化剂。

[0090] 一般,本发明的化合物是以“治疗有效量”给药。实际所给予的化合物量经常由医师按照相关情况(包括待治疗的病况、选用的给药途径、实际给予的化合物、药物组合、个别病患的年龄、体重及反应及病患征候的严重性等)决定。对于任何化合物,治疗有效剂量均可先以细胞培养分析或动物模型(经常为小鼠、大鼠、豚鼠、兔子、狗或猪)评估。动物模型也可用以测定适当的浓度范围及给药途径。此信息可接着用以测定适用于人类给药的剂量及途径。在计算人类当量剂量(HED)时,建议使用 Guidance for Industry and Reviewers document (2002, U. S. Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, USA) 中所提供的转换表。

[0091] 一般,有效剂量为 0.01mg/kg 至 100mg/kg, 优选为 0.05mg/kg 至 50mg/kg。对于任何化合物,治疗有效剂量均可先以细胞培养分析或动物模型(经常为小鼠、大鼠、豚鼠、兔子、狗或猪)评估。对于人类患者的精确有效剂量取决于病况的严重性、患者之一般健康状况、年龄、重量及患者的性别、饮食、给药时间和频率、药物组合、反应敏感性及对于治疗的耐受性/反应。此量可经由惯用的实验法加以测量且在临床能判断的范围以内。

[0092] 组合物可个别给予病患或可与其他药剂、药物或激素合并给予。

[0093] 此药剂也可含有医学上可接受的载体以供给予治疗剂。这些载体包括抗体及其他多肽、基因及其他治疗剂(如脂质体),附带条件为该载体不会诱发对接收此组合物的个体有害的抗体产生,且这些载体可被给予而没有不适的毒性。

[0094] 适合的载体可为大而代谢缓慢的大分子,如蛋白类、多醣类、聚乳酸类、聚乙醇酸类、聚合氨基酸类、氨基酸共聚物及无活性的病毒粒子。

[0095] 医学上可接受的载体的详尽讨论可于 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N. J. 1991) 中得到。

[0096] 治疗组合物中的医学上可接受的载体可额外包含液体类,如水、盐水、甘油及乙醇。

[0097] 额外地,辅助物质,如润湿或乳化剂及 pH 缓冲物质等,可存在于这些组合物中。这

些载体使这些药物组合物能被配制为片剂、丸剂、锭剂、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆体及悬浮液等,以供病患摄取。

[0098] 一旦配制好,本发明的组合物可直接对患者给药。待治疗的患者可为动物;特别是,人类患者可获得治疗。

[0099] 本发明的药剂可经由任何数量的途径给药,这些途径包括,但不限于,经口、非肠胃、肌肉内、动脉内、髓内、鞘内、心室内、透皮或经皮应用、皮下、腹腔内、鼻内、肠内、局部、舌下、阴道内或或直肠方法。

[0100] 供口服用的组合物可采取散装液体溶液或悬浮液,或散装粉末的形式。然而,更通常的是这些组合物是以单元剂型存在以促进精确的给药。措辞“单元剂型”表示适合当作供人类患者和其他哺乳动物用的单元剂量的物理分离的单位,各个单元含有预定量的活性材料以联合适合的药学赋形剂产生希望的治疗效应。典型的单元剂型包括液体组合物的再填满的预测量的安瓿或注射筒,或在固态组合物的情况中的丸剂、锭剂或胶囊等。在这些组合物中,本发明的化合物经常为较少的成分(从约 0.1 至约 50 重量%或优选从约 1 至约 40 重量%)且剩余部分为不同媒介物或载体和有助于形成希望给药形式的加工助剂。剂量处理可为单剂方案或多剂方案。

[0101] 如上文所公开的,本发明的化合物由于其用于治疗多种症状的 Hsp90 抑制性质而可作为药剂,其中此抑制作用导致改善病患健康。特别地,可治疗罹患癌症疾病、神经变性疾病、炎性疾病、大脑缺血及疟疾的病患。本发明的目的为含有一种或多种前述式 (I) 的化合物,与赋形剂和 / 或医药可接受稀释剂的组合的药物组合物。

[0102] 所讨论的组合物可,与式 (I) 的化合物一起,含有熟知的有效成分。

[0103] 本发明的另一目的为一种用于制备药物组合物的方法,其特征为使一种或多种式 (I) 的化合物与适合的赋形剂、稳定剂和 / 或医学上可接受的稀释剂混合。

[0104] 本发明之一种实施方式为前述的式 (I) 的化合物,其中 R^1 表示 D 为 0 且 E 为不存在的 $NHC(=D)ER^4$,或 NR^5R^6 。

[0105] 本发明的另一种实施方式为前述的式 (I) 的化合物,其中 X 表示烷基或卤素。

[0106] 本发明的又另一种实施方式由选自下述的化合物构成:4-乙酰氨基-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0072AA1;5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0081AA1;5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(3,4-二甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0100AA1;5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0101AA1;5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0091AA1;4-[(金刚烷-1-羰基)-氨基]-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0093AA1;4-丙烯酰基氨基-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0098AA1;5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-[(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0092AA1;5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(3-吗啉-4-基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0099AA1;4-(4-溴-苯甲酰基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0102AA1;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0107AA1;4-乙酰氨基-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

SST0113AA1 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0114AA1 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0115AA1 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(3-吗啉-4-基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0116AA1 ;4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰基氨基)-N-乙基-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰胺 SST0203AA1 ;1H-吡啶-6-羧酸 [5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-3-乙基氨基甲酰基-异噁唑-4-基]-酰胺 SST0220AA1 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基-甲基苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺盐酸盐 SST0201CL1 ;4-(环己烷羰基-氨基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0221AA1 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[(反式-4-戊基-环己烷羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0222AA1 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[(三氟甲基-环己烷羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0223AA1 ;N⁵-(3-(乙基氨基甲酰基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-4-基)-N³-乙基异噁唑-3,5-二甲酰胺 SST0211AA1 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[(4-甲氧基-环己烷羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0226AA1 ;4-[(4-叔丁基-环己烷羰基)-氨基]-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0227AA1 ;4-[(4-氨基-环己烷羰基)-氨基]-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0228CL1 ;4-[(4-氨基甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0229CL1 ;4-(4-甲氧基苯基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0207AA1 ;4-((3-甲基噻吩-2-基)甲基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0206AA1 ;5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-4-(环己基氨基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0208AA1 ;4-(1-甲基哌嗪-4-基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0209AA1 ;5-((3-乙基氨基甲酰基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)异噁唑-4-基氨基)甲基)异噁唑-3-羧酸甲酯 SST0210AA1 ;4-((3-(羟甲基)异噁唑-5-基)甲基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0212AA1 ;4-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-异噁唑-3-甲酰胺 SST0204AA1 ;4-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-异噁唑-3-基-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-甲酮 SST0205AA1 及 5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰氨基)-异噁唑-3-基-(4-甲基哌啶-1-基)-甲酮 SST0123AA1 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(3,4-二甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 ;4-[(金刚烷-1-羰基)-氨基]-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 ;4-丙烯酰基氨基-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 ;4-(4-溴-苯甲酰基氨基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯磺基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 ;4-氨基-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 ;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(甲苯-4-磺酰氨基)]-异噁唑-3-甲酰乙基胺及 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[双-(甲苯-4-磺酰氨基)]-异噁唑-3-甲酰乙基胺。

[0107] 优选的化合物选自:4-乙酰氨基-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0072AA1;5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0081AA1;5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(3,4-二甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0100AA1;5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0101AA1;5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0091AA1;4-[(金刚烷-1-羰基)-氨基]-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0093AA1;4-丙烯酰基氨基-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0098AA1;5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-[(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0092AA1;5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(3-吗啉-4-基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0099AA1;4-(4-溴-苯甲酰基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0102AA1;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0107AA1;4-乙酰氨基-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0113AA1;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0114AA1;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0115AA1;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(3-吗啉-4-基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0116AA1;4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰基氨基)-N-乙基-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰胺 SST0203AA1;1H-吡啶-6-羧酸[5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-3-乙基氨基甲酰基-异噁唑-4-基]-酰胺 SST0220AA1;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-吗啉-4-基-甲基苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺盐酸盐 SST0201CL1;4-(环己烷羰基-氨基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0221AA1;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[(反式-4-戊基-环己烷羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0222AA1;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[(三氟甲基-环己烷羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0223AA1;^{N5}-(3-(乙基氨基甲酰基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-4-基)-^{N3}-乙基异噁唑-3,5-二甲酰胺 SST0211AA1;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[(4-甲氧基-环己烷羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0226AA1;4-[(4-叔丁基-环己烷羰基)-氨基]-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0227AA1;4-[(4-氨基-环己烷羰基)-氨基]-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0228CL1;4-[(4-氨基甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0229CL1;4-(4-甲氧基苯甲酰基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0207AA1;4-((3-甲基噻吩-2-基)甲基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0206AA1;5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(环己基氨基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0208AA1;4-(1-甲基哌嗪-4-基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0209AA1;5-((3-乙基氨基甲酰基)-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)异噁唑-4-基氨基)甲基)异噁唑-3-羧酸甲酯 SST0210AA1;4-((3-(羟甲基)异噁唑-5-基)甲基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0212AA1;4-(4-甲氧基苯甲酰基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-N-(2,2,2-三氟

乙基)-异噁唑-3-甲酰胺 SST0204AA1;4-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-异噁唑-3-基-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-甲酮 SST0205AA1 及 5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰氨基)-异噁唑-3-基-(4-甲基哌啶-1-基)-甲酮 SST0123AA1。

[0108] 又更优选的化合物选自:5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0091AA1;4-[(金刚烷-1-羰基)-氨基]-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0093AA1;5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-[(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0092AA1;5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(3-吗啉-4-基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0099AA1;4-乙酰氨基-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0113AA1;5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0114AA1 及 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0115AA1。

[0109] 下列例示的实例绝非本发明欲保护的完全清单。

实施例

[0110] 缩写:

[0111] Ac₂O:乙酸酐

[0112] AcOEt:乙酸乙酯

[0113] BF₃·OEt₂:三氟化硼二乙醚化物

[0114] Boc:叔丁氧羰基

[0115] DCM:二氯甲烷

[0116] DIPEA:二异丙基乙基胺

[0117] DMF:二甲基甲酰胺

[0118] MeOH:甲醇

[0119] EtOH:乙醇

[0120] Et₂O:二乙醚

[0121] RP-HPLC:反相高效液相色谱法

[0122] RT:室温

[0123] Rt:保留时间

[0124] Tf:三氟甲磺酸

[0125] TEA:三乙胺

[0126] TFA:三氟乙酸

[0127] 综合陈述:反应过程及产物混合物依惯例由薄层色谱法(TLC)在硅胶 F₂₅₄Merck 板上监测。快速柱色谱法是利用硅胶(Merck230-400 筛孔)进行。利用 Bruker AC-200 光谱仪或利用 VarianMercury Plus 300 或 400 采集核磁共振(¹H 及 ¹³C NMR)谱且化学位移是以四甲基硅烷当作内标每百万份中磁场下降的份数(ppm)表示。耦合常数是以 Hz 表示。利用 ESI MICROMASS ZMD2000 获得质谱。

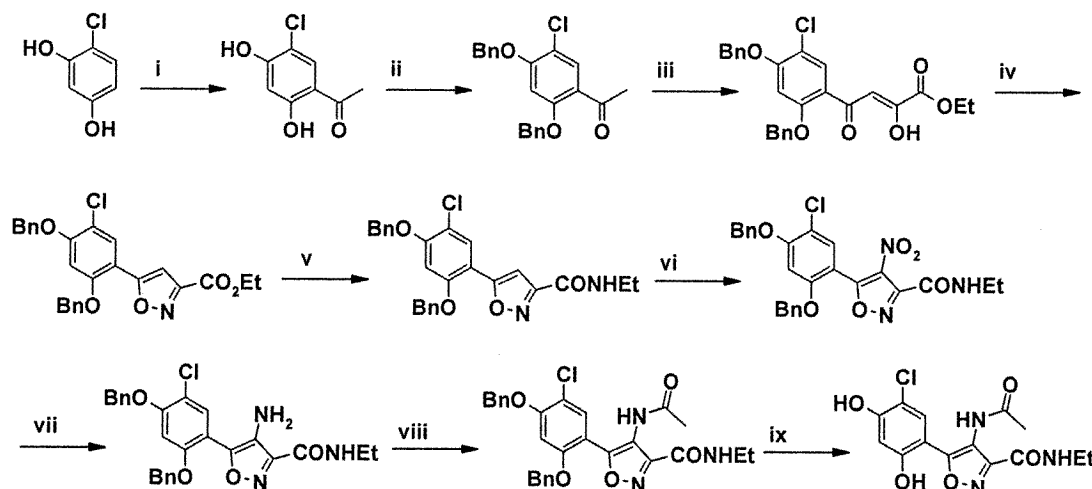
[0128] 所有干燥作业均通过无水硫酸钠进行。利用硅胶(Merck230-400 筛孔)进行快速

柱层析（中等压力）。

[0129] 实施例 1 按方案 1 所述的程序合成。

[0130] 方案 1

[0131]



[0132] i : AcOH, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 90°C ; ii : BnBr, K_2CO_3 , AcCN ; iii : OHCCO_2Et , Na/EtOH ; iv : NH_2OH , EtOH ; v : EtNH_2 , MeOH, EtOH ; vi : HNO_3 , Ac_2O ; vii : H_2O , THF, NH_4Cl , Zn ; viii : AcCl , NEt_3 , DCM ; ix : BCl_3 , DCM

[0133] 实施例 1

[0134] 4-乙酰氨基-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0072AA1

[0135] 步骤 i : 1-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-乙酮

[0136] 将乙酸 (17.5ml) 逐滴加至在氮气氛下的 4-氯苯-1,3-二醇 (20g, 0.138mol) 在 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (100ml) 中的悬浮液。在 90°C 下搅拌该反应混合物 3.5 小时且接着冷却至室温，使得固体沉淀。将此混合物倒入 10% w/v 乙酸钠水溶液 (350ml) 中。接着将此混合物剧烈搅拌 2.5 小时以提供淡褐色固体，过滤此固体，以水清洗，且风干整夜以提供标题化合物 1-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-乙酮 (11.3g, 44%)。

[0137] ^1H NMR (200MHz CDCl_3), δ : 2.56 (s, 3H), 6.11 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 12.48 (s, 1H)。

[0138] 步骤 ii : 1-[2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基]乙酮

[0139] 将苯甲基溴 (17.5ml, 0.147mol) 加至 1-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-乙酮 (11g, 0.059mol) 和碳酸钾 (20.34g, 0.147mol) 在乙腈 (180ml) 中的混合物。在回流下搅拌该反应混合物 6 小时且接着冷却至室温且搅拌过夜。过滤此混合物，且以 DCM (3×50ml) 冲洗固体残留物。使合并的有机滤液在真空下蒸发以得到浅黄色固体。以己烷/EtOAc (175/7.5) 的混合物将后者研磨成粉且过滤以提供呈略带灰的白色固体形态的标题化合物 1-[2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基]乙酮 (20.4g, 93% 产率)。

[0140] ^1H NMR (200MHz CDCl_3), δ : 2.54 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 10H), 7.91 (s, 1H)。

[0141] 步骤 iii : 4-(2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基)-2-羟基-4-氧代丁-2-烯酸乙酯

[0142] 将钠金属 (1.35g, 58mmol) 切成小块，以己烷冲洗以移除矿物油，且在 20 分钟内分批加至在氮气氛下的无水 EtOH (100ml) 中。将此反应混合物搅拌另外 10 分钟直到所有钠

均反应掉为止。历经 5 分钟将 1-[2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基]乙酮 (10g, 27.3mmol) 分批加入, 且于室温下将所得的悬浮液搅拌另外 5 分钟。添加草酸二乙酯 (6ml, 43mmol), 得到混浊的黄色沉淀物。将该反应混合物加热至回流 4 小时, 提供深色的均匀溶液, 在冷却时, 产生固体块, 向其加入乙酸 (6ml)。将此混合物研磨以提供黄色固体, 过滤, 随后以水、EtOH 及 Et₂O 清洗, 接着在真空下干燥以提供呈黄色固体形态的标题化合物 4-(2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基)-2-羟基-4-氧代丁-2-烯酸乙酯 (12.4g, 98%)。

[0143] ¹H NMR(200MHz CDCl₃), δ :1.28(t, J = 7.4Hz, 3H), 4.28(q, J = 7.4Hz, 2H), 5.11(s, 2H), 5.18(s, 2H), 6.58(s, 1H), 7.35-7.40(m, 10H), 8.02(s, 1H), 15.36(br, 1H)。

[0144] 步骤 iv :5-(2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基)异噁唑-3-羧酸乙酯

[0145] 将羟基胺盐酸盐 (0.89g, 12.8mmol) 加至 4-(2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基)-2-羟基-4-氧代丁-2-烯酸乙酯 (5.0g, 10.7mmol) 在 EtOH(100ml) 中的悬浮液。将此反应混合物加热至回流 3.5 小时且接着冷却至室温。过滤所得的悬浮液, 随后依次以 EtOH(2×10ml)、水 (2×10ml) 及 EtOH(2×10ml) 清洗, 且在真空下干燥以提供呈絮凝的淡黄色固体形态的标题化合物 5-(2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基)异噁唑-3-羧酸乙酯 (3.97g, 80%)。

[0146] ¹H NMR(200MHz CDCl₃), δ :1.40(t, J = 7.2Hz, 3H), 4.41(q, J = 7.2Hz, 2H), 5.14(s, 4H), 6.61(s, 1H), 7.01(s, 1H), 7.38(s, 10H), 8.0(s, 1H)。

[0147] [M+H]⁺464.4/465.9

[0148] 步骤 v :5-(2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基)异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0149] 将乙酰胺在 MeOH 中的溶液 (2M, 80mmol, 40ml) 加至 5-(2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基)异噁唑-3-羧酸乙酯 (9.51mmol) 在 EtOH(50ml) 中的悬浮液中且将此反应混合物加热至 80℃ 同时搅拌 18 小时, 提供黄色均匀溶液, 使其冷却至室温。借由冷却至 4℃ 而形成絮凝的无色固体。过滤之后, 以冷的 EtOH 清洗且在真空下干燥, 获得希望的化合物。

[0150] ¹H NMR(200MHz CDCl₃), δ :1.25(t, J = 7.2Hz, 3H), 3.41-3.57(m, 2H), 5.10(s, 2H), 5.16(s, 2H), 6.59(s, 1H), 6.80(br, 1H), 7.09(s, 10H), 7.35-7.40(m, 10H), 7.97(s, 1H)。

[0151] [M+H]⁺463.4/464.8

[0152] 步骤 vi :5-(2,4-双(苯甲氧基)-5-氯-苯基)-4-硝基-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0153] 将 5-(2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基)异噁唑-3-甲酰乙基胺 (1g, 2.2mmol) 在 Ac₂O(20ml) 中的悬浮液冷却至 0℃ 且在搅拌的下将 HNO₃ (0.26ml, 4.3mmol) 逐滴加入, 将温度维持在 0 至 5℃。等添加完成之后, 在 5 至 10℃ 下搅拌此混合物 70 小时且接着倒入冰中且以 DCM(3×40ml) 萃取。干燥此萃取物且在真空下浓缩。以 Et₂O 将所获得的黄色固体研磨且过滤而得到 5-(2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基)-N-乙基-4-硝基异噁唑-3-甲酰胺 (810mg, 73% 产率)。

[0154] ¹H NMR(200MHz CDCl₃), δ :1.26(t, J = 7.4Hz, 3H), 3.46-3.55(m, 2H), 5.0(s, 2H), 5.10(s, 2H), 6.57(m, 2H), 7.23-7.29(m, 2H), 7.32-7.37(m, 8H), 7.66(s, 1H)。

[0155] 步骤 vii :4-氨基-5-(2,4-双(苯甲氧基)-5-氯-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0156] 将 5-(2,4-双(苯甲氧基)-5-氯-苯基)-4-硝基-异噁唑-3-甲酰乙基胺 (1g, 1.97mmol) 在 THF (7ml) 中的溶液加至 NH_4Cl (2.7g, 50mmol) 在水 (15ml) 中的溶液。接着在 15 分钟内将锌粉 (4g, 61mmol) 分批加入同时于 0℃ 下搅拌。于 0℃ 下 30 分钟之后, 过滤此混合物且以 MeOH 冲洗所得的滤饼。使合并的滤液在真空下蒸发而得到 5-(2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基)-4-氨基-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 (820mg, 82%)。

[0157] ^1H NMR (200MHz CDCl_3), δ : 1.24 (t, J = 7.2Hz, 3H), 3.38-3.53 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.79 (br, 1H), 7.35-7.42 (m, 10H), 7.64 (s, 1H)。

[0158] $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478.3/479.4

[0159] 步骤 viii: 4-乙酰氨基-5-(2,4-双(苯甲氧基)-5-氯-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0160] 向乙酰氯 (1.45mmol) 在 DCM 中的溶液逐滴添加 5-[2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基]-4-氨基-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 (1.45mmol, 700mg) 及 TEA (1.74mmol, 0.24ml)。将此混合物搅拌 5 小时, 以 DCM 稀释且以 1N HCl 清洗。干燥且过滤有机萃取物。在真空下移除溶剂以得到粗制残余物, 经由快速色谱法借由硅胶予以纯化。

[0161] ^1H NMR (200MHz CDCl_3), δ : 1.28 (t, J = 7.4Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 3.43-3.52 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.86 (br, 1H), 7.27-7.45 (m, 10H), 7.66 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H)。

[0162] 步骤 ix: 4-乙酰氨基-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0163] 于 0℃ 下冷却在惰性气氛的下的 4-乙酰氨基-5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 (0.35mmol) 在 DCM (10ml) 中的溶液且逐滴加入含有 BCl_3 的 DCM (1M, 1.05mmol, 1.05ml)。于 0℃ 下搅拌此反应 20 分钟, 接着移除冷却浴且搅拌此混合物另外 50 分钟。将再冷却此混合物且接着经由小心添加饱和 NaHCO_3 水溶液 (20ml) 予以淬灭。在真空下移除 DCM 且添加水 (20ml)。接着以 EtOAc (200ml) 萃取此混合物。将相分离且以水 (2×30ml)、饱和 NaCl 水溶液 (50ml) 清洗有机相, 且接着干燥及过滤。使溶剂在真空下移除及经由快速色谱法借由硅胶将粗制产物纯化。

[0164] ^1H NMR (400MHz CD_3OD), δ : 1.21 (t, J = 6.8Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.39 (q, J = 6.8Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H)。

[0165] ^{13}C NMR (100MHz CD_3OD), δ : 14.7, 22.6, 35.3, 104.9, 108.2, 113.2, 114.2, 130.9, 156.3, 156.5, 157.6, 161.5, 162.7, 172.4。

[0166] $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.0/341.9

[0167] 实施例 2 至 14 是按照实施例 1 的步骤 viii 和 ix 所述的程序合成, 在酰胺形成 (即, 步骤 viii) 中使用适当酰氯衍生物。

[0168] 实施例 2

[0169] 5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0081AA1

[0170] 步骤 viii: 5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0171] ^1H NMR (200MHz CDCl_3), δ : 1.28 (t, J = 7.2Hz, 3H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.83 (d, J = 9.0Hz, 2H), 6.95 (br, 1H),

7.08-7.13(m, 2H), 7.21-7.29(m, 2H), 7.35-7.43(m, 6H), 7.55(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.75(s, 1H), 9.47(s, 1H)。

[0172] $[M+H]^+ 612.1/613.3$

[0173] 步骤 ix :5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0174] ^1H NMR(400MHz DMSO), δ :1.06(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 3.19-3.24(m, 3H), 3.82(s, 3H), 6.64(s, 1H), 7.04(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.43(s, 1H), 7.87(d, Hz, 2H), 8.71(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 9.62(s, 1H), 10.48(br, 1H), 10.68(s, 1H)。

[0175] ^{13}C NMR(100MHz DMSO), δ :14.4, 33.5, 55.3, 103.8, 106.2, 110.4, 113.6, 125.7, 129.4, 155.3, 155.5, 155.7, 158.5, 161.3, 162.0, 164.9。 $[M+H]^+ 432.1/434.1$

[0176] 实施例 3

[0177] 5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(3,4-二甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0100AA1

[0178] 步骤 viii :5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-4-(3,4-二甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0179] ^1H NMR(200MHz CDCl_3), δ :1.27(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 3.46-3.54(m, 2H), 3.84(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.85(s, 2H), 5.10(s, 2H), 6.57(s, 1H), 6.74(d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 6.94(br, 1H), 7.05-7.12(m, 2H), 7.22-7.25(m, 2H), 7.32-7.40(m, 8H), 7.75(s, 1H), 9.56(s, 1H)。

[0180] 步骤 ix :5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(3,4-二甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0181] ^1H NMR(400MHz DMSO), δ :1.06(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 3.18-3.22(m, 3H), 3.79(s, 3H), 3.81(s, 3H), 6.63(s, 1H), 7.05(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.41(s, 1H), 7.43(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.52(dd, $J = 8.8$, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.69(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 9.59(s, 1H), 10.44(br, 1H), 10.66(s, 1H)。

[0182] ^{13}C NMR(100MHz DMSO), δ :14.4, 33.5, 55.5, 55.6, 103.8, 106.2, 110.7, 110.9, 113.6, 120.9, 125.7, 129.5, 148.2, 151.7, 155.6, 155.7, 158.5, 161.4, 165.0。

[0183] $[M+H]^+ 462.4/463.5$

[0184] 实施例 4

[0185] 5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0101AA1

[0186] 步骤 viii :5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0187] ^1H NMR(200MHz CDCl_3), δ :1.28(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 3.45-3.56(m, 2H), 3.79(s, 6H), 3.87(s, 3H), 4.90(s, 2H), 5.12(s, 2H), 6.60(s, 1H), 6.89(s, 2H), 6.96(br, 1H), 7.08-7.14(m, 2H), 7.22-7.26(m, 4H), 7.35-7.41(m, 4H), 7.76(s, 1H), 9.60(s, 1H)。

[0188] 步骤 ix :5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0189] ^1H NMR(400MHz DMSO), δ :1.08(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 3.19-3.23(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.83(s, 6H), 6.64(s, 1H), 7.23(s, 2H), 7.43(s, 1H), 8.72(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 9.70(br,

1H), 10.45 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)。

[0190] ^{13}C NMR (100MHz DMSO), δ : 14.4, 33.4, 33.5, 55.9, 60.0, 103.8, 105.1, 106.1, 113.4, 128.7, 129.4, 140.3, 152.6, 155.6, 155.8, 158.3, 161.5, 165.0。

[0191] $[\text{M}+\text{H}]^+ 492.4/494.4$

[0192] 实施例 5

[0193] 5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0091AA1

[0194] 步骤 viii: 5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0195] ^1H NMR (200MHz CDCl_3), δ : 1.82 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 3.49-3.53 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.91 (br, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.31-7.43 (m, 8H), 7.62 (s, 1H), 9.01 (s, 1H)。

[0196] $[\text{M}+\text{H}]^+ 562.5/563.7$

[0197] 步骤 ix: 5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0198] ^1H NMR (400MHz DMSO), δ : 1.06 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.14 (s, 9H), 3.19-3.24 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.58 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.83 (s, 1H), 10.50 (br, 1H), 10.70 (s, 1H)。

[0199] ^{13}C NMR (100MHz DMSO), δ : 14.5, 27.1, 33.6, 38.3, 103.9, 106.2, 110.5, 113.5, 129.4, 155.2, 155.6, 155.7, 158.5, 161.2, 177.9。

[0200] $[\text{M}+\text{H}]^+ 382.2/384.2$

[0201] 实施例 6

[0202] 4-[(金刚烷-1-羰基)-氨基]-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0093AA1

[0203] 步骤 viii: 4-[(金刚烷-1-羰基)-氨基]-5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0204] ^1H NMR (200MHz CDCl_3), δ : 1.30 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.70 (m, 12H), 1.94 (s, 3H), 3.46-3.60 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.92 (br, 1H), 7.30-7.44 (m, 10H), 7.64 (s, 1H), 8.99 (s, 1H)。

[0205] $[\text{M}+\text{H}]^+ 640.4/641.4$ 。

[0206] 步骤 ix: 4-[(金刚烷-1-羰基)-氨基]-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0207] ^1H NMR (400MHz DMSO), δ : 1.09 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.65-1.69 (m, 6H), 1.81-1.82 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 3.18-3.24 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.74 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 10.55 (br, 2H)。

[0208] ^{13}C NMR (100MHz DMSO), δ : 14.5, 33.3, 104.0, 107.8, 110.9, 124.4, 128.0, 148.9, 150.7, 153.4, 154.6, 160.3。

[0209] $[\text{M}+\text{H}]^+ 298.0/300.0$ 。

[0210] 实施例 7

[0211] 4-丙烯酰基氨基-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0098AA1

[0212] 步骤 viii: 4-丙烯酰基氨基-5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0213] ^1H NMR (200MHz CDCl_3), δ : 1.27 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 3.41-3.55 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.60 (dd, $J = 10.0$, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 5.94 (dd, $J = 16.8$, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 6.15 (dd, $J = 16.8$, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.90 (br, 1H), 7.31-7.41 (m, 10H), 7.69 (s, 1H), 8.76 (s, 1H)。

[0214] $[\text{M}+\text{H}]^+ 532.4/533.5$ 。

[0215] 步骤 ix: 4-丙烯酰基氨基-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0216] ^1H NMR (400MHz CD_3OD), δ : 1.22 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 3.23-3.41 (m, 2H), 5.76 (dd, $J = 10.4$, $J = 1.6$, 1H), 6.26 (dd, $J = 16.8$, $J = 1.6$, 1H), 6.39 (dd, $J = 16.8$, $J = 10.4$, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H)。

[0217] ^{13}C NMR (100MHz CD_3OD), δ : 14.7, 35.3, 104.9, 108.3, 111.6, 113.2, 128.2, 130.8, 131.5, 156.2, 157.6, 161.5, 162.6, 166.7。

[0218] $[\text{M}+\text{H}]^+ 352.1/353.6$ 。

[0219] 实施例 8

[0220] 5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-[(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0092AA1

[0221] 步骤 viii: 5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-4-[(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0222] ^1H NMR (200MHz CDCl_3), δ : 1.27 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.42-3.58 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.90 (br, 1H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.21-7.42 (m, 9H), 7.75 (s, 1H), 9.28 (s, 1H)。

[0223] $[\text{M}+\text{H}]^+ 602.3/603.4$ 。

[0224] 步骤 ix: 5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-[(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0225] ^1H NMR (400MHz DMSO), δ : 1.09 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.20-3.25 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 8.58 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 9.29 (br, 1H), 10.70 (s, 2H)。

[0226] ^{13}C NMR (100MHz DMSO), δ : 14.5, 15.3, 33.6, 103.9, 106.4, 113.4, 128.4, 129.3, 131.8, 141.2, 154.9, 155.9, 158.7, 160.6, 160.9。

[0227] $[\text{M}+\text{H}]^+ 422.1/424.1$ 。

[0228] 实施例 9

[0229] 5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(3-吗啉-4-基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0099AA1

[0230] 步骤 viii: 5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-4-(3-吗啉-4-基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0231] 将实施例 7(步骤 viii)所述的 4-丙烯酰氨基-5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺(170mg,0.32mmol)及吗啉(1ml)在 EtOH(5ml)中的溶液在回流的下加热 1 小时。在减压的下移除溶剂,残余物借由硅胶加以层析(洗脱液:AcOEt/MeOH:95/5)。

[0232] ^1H NMR(200MHz CDCl_3), δ :1.25(t, J = 7.4Hz, 3H), 2.24-2.34(m, 4H), 2.41-2.45(m, 2H), 3.38-3.50(m, 2H), 3.64-3.72(m, 4H), 4.97(s, 2H), 5.12(s, 2H), 6.58(s, 1H), 6.86(br, 1H), 7.28-7.42(m, 10H), 7.62(s, 1H), 9.95(m, 1H)。

[0233] $[\text{M}+\text{H}]^+$ 619.6/621.5。

[0234] 步骤 ix:5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-4-(3-吗啉-4-基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0235] ^1H NMR(400MHz DMSO), δ :1.09(t, J = 7.4Hz, 3H), 2.36-2.40(m, 4H), 2.51-2.55(m, 4H), 3.19-3.25(m, 2H), 3.33-3.39(m, 2H), 3.49-3.54(m, 2H), 6.73(s, 1H), 7.29(s, 1H), 8.65(br, 1H), 10.09(br, 1H), 10.81(br, 1H)。

[0236] ^{13}C NMR(100MHz DMSO), δ :14.4, 32.5, 33.5, 52.8, 53.8, 65.9, 104.0, 106.2, 113.1, 129.3, 155.5, 158.5, 161.1, 170.5。

[0237] $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439.4/440.5。

[0238] 实施例 10

[0239] 4-(4-溴-苯甲酰基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0102AA1

[0240] 步骤 viii:5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-4-(4-溴-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0241] ^1H NMR(200MHz CDCl_3), δ :1.29(t, J = 7.4Hz, 3H), 3.47-3.52(m, 2H), 4.85(s, 2H), 5.15(s, 2H), 6.60(s, 1H), 6.88-7.00(m, 1H), 7.08-7.11(m, 2H), 7.24-7.29(s, 2H), 7.34-7.44(m, 10H), 7.78(s, 1H), 9.52(m, 1H)。

[0242] 步骤 ix:4-(4-溴-苯甲酰基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0102AA1

[0243] ^1H NMR(200MHz CD_3OD), δ :1.22(t, J = 7.4Hz, 3H), 3.33-3.41(m, 2H), 6.54(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.67(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.80(d, J = 8.8Hz, 2H), 10.81(br, 1H)。

[0244] ^{13}C NMR(50MHz CD_3OD), δ :14.7, 35.4, 104.9, 108.4, 113.4, 114.3, 127.7, 130.4, 130.7, 132.8, 134.1, 156.1, 156.2, 157.6, 161.7, 162.4, 167.3。

[0245] $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480.1/482.2/483.5。

[0246] 实施例 11 是按照方案 1 所述的程序-实施例 1 的步骤 vi 至 ix 起始自 5-(2,4-双-苯甲氧基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺代替 5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺合成,且在酰胺形成(即,步骤 viii)中使用适当酰氯衍生物。

[0247] 实施例 11

[0248] 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0107AA1

[0249] 步骤 vi:5-(2,4-双(苯甲氧基)-5-异丙基-苯基)-4-硝基-异噁唑-3-甲酰

乙基胺

[0250] ^1H NMR (200MHz CDCl_3), δ : 1.22-1.26 (m, 9H), 3.24-3.38 (m, 1H), 3.43-3.57 (m, 2H), 5.02 (s, 4H), 6.54 (s, 1H), 6.59 (br, 1H), 7.30-7.39 (m, 10H), 7.46 (s, 1H)

[0251] $[\text{M}+\text{H}]^+ 516.5$ 。

[0252] 步骤 vii: 4-氨基-5-(2,4-双-苯甲氧基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0253] ^1H NMR (200MHz CD_3OD), δ : 1.21-1.28 (m, 9H), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.39-3.53 (m, 2H), 4.38 (br, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.83 (br, 1H), 7.33-7.42 (m, 10H), 7.45 (s, 1H)。

[0254] $[\text{M}+\text{H}]^+ 486.6$ 。

[0255] 步骤 viii: 5-(2,4-双-苯甲氧基-5-异丙基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0256] ^1H NMR (200MHz CDCl_3), δ : 1.21-1.29 (m, 9H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 6.94-7.0 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 5H), 7.49 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.58 (s, 1H), 9.19 (s, 1H)。

[0257] ^{13}C NMR (50MHz CDCl_3), δ : 14.6, 27.0, 34.4, 55.5, 70.1, 71.0, 97.5, 110.9, 113.7, 114.2, 115.7, 126.5, 127.3, 128.0, 128.6, 128.7, 129.3, 129.9, 136.5, 136.8, 151.0, 155.3, 158.7, 159.8, 160.5, 162.4, 164.1。

[0258] $[\text{M}+\text{H}]^+ 620.9$ 。

[0259] 步骤 ix: 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0260] ^1H NMR (400MHz DMSO), δ : 1.04-1.28 (m, 9H), 3.03-3.08 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 8.61 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 9.56 (br, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.08 (br, 1H)。

[0261] ^{13}C NMR (100MHz DMSO), δ : 14.5, 22.6, 25.6, 33.6, 55.4, 102.7, 104.5, 112.6, 113.6, 125.8, 126.1, 126.5, 129.4, 155.9, 157.7, 158.7, 162.0, 163.5, 165.2。

[0262] $[\text{M}+\text{H}]^+ 440.4$ 。

[0263] 实施例 12 至 21 是根据实施例 11 所述的程序 (步骤 viii 至 ix) 合成, 其从共同中间体 4-氨基-5-(2,4-双-苯甲氧基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺开始且在步骤 viii 中使用适当的酰氯。

[0264] 实施例 12

[0265] 4-乙酰氨基-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺
SST0113AA1

[0266] 步骤 viii: 4-乙酰氨基-5-(2,4-双-苯甲氧基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0267] ^1H NMR (200MHz CDCl_3), δ : 1.22-1.29 (m, 9H), 1.77 (s, 3H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.08 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.83 (br, 1H), 7.31-7.42 (m, 10H), 7.49 (s, 1H), 8.07 (s, 1H)。

[0268] [M+H]⁺528.7。

[0269] 步骤 ix :4-乙酰氨基-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0270] ¹H NMR(400MHz DMSO), δ :1.07-1.12(m,9H),3.06-3.13(m,1H),3.21-3.26(m,2H),6.49(s,1H),7.11(s,1H),8.55(t, J = 6.0Hz,1H),9.15(br,1H),9.81(s,1H),9.90(br,1H)。

[0271] ¹³C NMR(100MHz DMSO), δ :14.4,22.4,22.5,33.4,102.6,104.2,112.3,125.9,126.4,154.1,155.8,157.6,158.6,163.3,169.1。

[0272] [M+H]⁺348.5。

[0273] 实施例 13

[0274] 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0114AA1

[0275] 步骤 viii :5-(2,4-双-苯甲氧基-5-异丙基-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0276] ¹H NMR(200MHz CDCl₃), δ :1.05(s,9H),1.21-1.26(m,9H),3.26-3.35(m,1H),3.44-3.53(m,2H),5.00(s,2H),5.06(m,2H),6.57(s,1H),6.88(br,1H),7.25-7.41(m,10H),7.45(s,1H),8.71(s,1H)。

[0277] 步骤 ix :5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0278] ¹H NMR(400MHz CD₃OD), δ :1.18-1.24(m,18H),3.17-3.24(m,1H),3.48(q, J = 6.8Hz,2H),6.47(s,1H),7.27(s,1H)。

[0279] ¹³C NMR(100MHz CD₃OD), δ :14.8,23.2,27.8,35.6,40.2,103.7,106.2,111.8,113.4,127.7,129.2,154.7,156.7,159.8,162.2,163.6,179.9。

[0280] [M+H]⁺390.5。

[0281] 实施例 14

[0282] 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0115AA1

[0283] 步骤 viii :5-(2,4-双-苯甲氧基-5-异丙基-苯基)-4-[(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0284] ¹H NMR(200MHz CDCl₃), δ :1.22-1.28(m,9H),2.33(s,3H),3.23-3.38(m,1H),3.41-3.54(m,2H),4.95(s,2H),5.01(m,2H),6.52(s,1H),6.80(d, J = 5.2Hz,1H),6.89(br,1H),7.09-7.14(m,2H),7.21-7.25(m,4H),7.35-7.39(m,5H),7.55(s,1H),9.0(s,1H)。

[0285] 步骤 ix :5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0286] ¹H NMR(400MHz DMSO), δ :1.07-1.11(m,9H),2.44(s,3H),3.05-3.11(m,1H),3.19-3.25(m,2H),6.52(s,1H),7.01(d, J = 5.2Hz,1H),7.22(s,1H),7.66(d, J = 5.2Hz,1H),8.66(t, J = 5.6Hz,1H),9.12(s,1H),9.89(s,1H),10.22(br,1H)。

[0287] ¹³C NMR(100MHz DMSO), δ :14.4,15.2,22.4,25.7,33.3,33.5,102.5,104.4,

112. 2, 126. 2, 128. 2, 130. 4, 131. 7, 141. 1, 153. 6, 155. 3, 157. 6, 157. 8, 158. 6, 161. 1, 162. 4。

[0288] $[M+H]^+$ 430. 6/431. 6。

[0289] 实施例 15

[0290] 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(3-吗啉-4-基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0116AA1

[0291] 步骤 viii : 5-(2,4-双-苯甲氧基-5-异丙基-苯基)-4-(3-吗啉-4-基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0292] ^1H NMR (200MHz CDCl_3), δ : 1. 18-1. 25 (m, 9H), 2. 22-2. 27 (m, 2H), 2. 36-2. 44 (m, 2H), 2. 88-2. 86 (m, 4H), 3. 20-3. 48 (m, 3H), 3. 62-3. 66 (m, 4H), 4. 97 (s, 2H), 5. 02 (m, 2H), 6. 52 (s, 1H), 6. 88 (br, 1H), 7. 24-7. 37 (m, 10H), 7. 42 (s, 1H), 10. 66 (s, 1H)。

[0293] 步骤 ix : 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(3-吗啉-4-基-丙酰基氨基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺

[0294] ^1H NMR (400MHz CD_3OD), δ : 1. 19-1. 24 (m, 9H), 2. 51-2. 54 (m, 6H), 2. 71 (t, J = 6. 8Hz, 1H), 3. 17-3. 23 (m, 1H), 3. 38 (d, J = 7. 2Hz, 2H), 3. 61-3. 63 (m, 4H), 6. 43 (s, 1H), 7. 23 (s, 1H)。

[0295] ^{13}C NMR (100MHz CD_3OD), δ : 14. 9, 23. 3, 27. 8, 33. 5, 35. 5, 54. 4, 55. 2, 67. 8, 103. 9, 106. 8, 113. 5, 128. 0, 128. 9, 155. 4, 156. 4, 159. 8, 161. 9, 164. 7, 173. 8。

[0296] $[M+H]^+$ 447. 6。

[0297] 实施例 16

[0298] 4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰氨基)-N-乙基-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-异噁唑-3-甲酰胺 SST0203AA1

[0299] 步骤 viii : 5-(2,4-双-苯甲氧基-5-异丙基-苯基)-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰氨基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺

[0300] ^1H NMR (400MHz CDCl_3), δ : 1. 22-1. 28 (m, 9H), 2. 23 (s, 3H), 2. 27 (t, J = 6. 4Hz, 2H), 2. 30-2. 42 (m, 8H), 2. 50 (t, J = 6. 4Hz, 2H), 3. 30-3. 34 (m, 1H), 3. 44-3. 49 (m, 2H), 5. 02 (s, 2H), 5. 04 (s, 2H), 6. 55 (s, 1H), 6. 84 (br, 1H), 7. 30-7. 40 (m, 10H), 7. 44 (s, 1H), 9. 68 (s, 1H)。

[0301] ^{13}C NMR (100MHz CD_3OD), δ : 14. 7, 22. 7, 26. 6, 32. 7, 34. 4, 46. 1, 52. 6, 53. 5, 54. 8, 70. 1, 71. 3, 98. 3, 110. 5, 114. 6, 127. 0, 127. 2, 128. 1, 128. 7, 130. 2, 136. 7, 136. 8, 152. 5, 155. 3, 158. 6, 159. 6, 161. 4, 170. 3。

[0302] $[M+H]^+$ 640. 7。

[0303] 步骤 ix : 4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酰氨基)-N-乙基-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-异噁唑-3-甲酰胺

[0304] ^1H NMR (400MHz CD_3OD), δ : 1. 19-1. 24 (m, 9H), 2. 40 (s, 3H), 2. 52 (t, J = 6. 4Hz, 2H), 2. 55-2. 71 (m, 8H), 2. 75 (t, J = 6. 4Hz, 2H), 3. 14-3. 25 (m, 1H), 3. 34-3. 39 (m, 2H), 6. 44 (s, 1H), 7. 23 (s, 1H)。

[0305] ^{13}C NMR (100MHz CD_3OD), δ : 14. 7, 23. 1, 27. 6, 27. 6, 33. 6, 35. 3, 45. 2, 52. 4, 54. 4, 55. 3, 103. 8, 106. 7, 113. 3, 127. 8, 128. 7, 155. 3, 156. 2, 159. 6, 161. 7, 164. 4, 173. 5。

[0306] [M+H]⁺460.4。

[0307] 实施例 17

[0308] 1H- 吡啶 -6- 羧酸 [5-(2,4- 二羟基 -5- 异丙基 - 苯基)-3- 乙基氨甲酰基 - 异噁唑 -4- 基]- 酰胺 SST0220AA1

[0309] 步骤 ix :1H- 吡啶 -6- 羧酸 [5-(2,4- 二羟基 -5- 异丙基 - 苯基)-3- 乙基氨甲酰基 - 异噁唑 -4- 基]- 酰胺

[0310] ¹H NMR(300MHz CD₃OD), δ :1.16-1.28(m,9H),3.18(m,1H),3.40(q,2H),6.44(s,1H),6.53(d,1H),7.35(s,1H),7.42(d,1H),7.53(d,1H),7.63(d,1H),8.01(s,1H)。

[0311] [M+H]⁺449.09。

[0312] 实施例 18

[0313] 5-(2,4- 二羟基 -5- 异丙基 - 苯基)-4-(4- 吗啉 -4- 基 - 甲基苯甲酰基氨基)- 异噁唑 -3- 甲酰乙基胺盐酸盐 SST0201CL1

[0314] 步骤 ix :5-(2,4- 二羟基 -5- 异丙基 - 苯基)-4-(4- 吗啉 -4- 基 - 甲基苯甲酰基氨基)- 异噁唑 -3- 甲酰乙基胺盐酸盐

[0315] ¹H NMR(300MHz DMSO), δ :1.03-1.09(m,9H),3-3.27(m,7H),3.72(m,2H),3.93(m,2H),4.41(s,2H),6.50(s,1H),7.22(s,1H),7.69(d,2H),7.97(d,2H),8.67(t,1H),9.78(s,1H),9.86(s,1H),10.1(s,1H),10.80(s,1H)。

[0316] [M+H]⁺509。

[0317] 实施例 19

[0318] 4-(环己烷羰基 - 氨基)-5-(2,4- 二羟基 -5- 异丙基 - 苯基)- 异噁唑 -3- 甲酰乙基胺 SST0221AA1

[0319] 步骤 ix :4-(环己烷羰基 - 氨基)-5-(2,4- 二羟基 -5- 异丙基 - 苯基)- 异噁唑 -3- 甲酰乙基胺

[0320] ¹H NMR(300MHz CD₃OD), δ :1.18-1.41(m,13H),1.7(m,2H),1.78(m,2H),1.9(m,2H),2.3(m,1H),3.18(m,1H),3.34(q,2H),6.44(s,1H),7.24(s,1H)。

[0321] [M+H]⁺416.3。

[0322] 实施例 20

[0323] 5-(2,4- 二羟基 -5- 异丙基 - 苯基)-4-[(反式 -4- 戊基 - 环己烷羰基)- 氨基]- 异噁唑 -3- 甲酰乙基胺 SST0222AA1

[0324] 步骤 ix :5-(2,4- 二羟基 -5- 异丙基 - 苯基)-4-[(反式 -4- 戊基 - 环己烷羰基)- 氨基]- 异噁唑 -3- 甲酰乙基胺

[0325] ¹H NMR(300MHz CD₃OD), δ :0.87-1.02(m,5H),1.18-1.51(m,20H),1.84(m,2H),1.95(m,2H),2.25(m,1H),3.19(m,1H),3.37(q,2H),6.44(s,1H),7.24(s,1H)。

[0326] [M+H]⁺486.3。

[0327] 实施例 21

[0328] 5-(2,4- 二羟基 -5- 异丙基 - 苯基)-4-[(4- 三氟甲基 - 环己烷羰基)- 氨基]- 异噁唑 -3- 甲酰乙基胺 SST0223AA1

[0329] 步骤 ix :5-(2,4- 二羟基 -5- 异丙基 - 苯基)-4-[(4- 三氟甲基 - 环己烷羰基)- 氨基]- 异噁唑 -3- 甲酰乙基胺

[0330] ^1H NMR (300MHz CD_3OD), δ : 1.18–1.20 (m, 9H), 1.65–1.75 (m, 6H), 2.06–2.20 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.37 (q, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)。

[0331] $[\text{M}+\text{H}]^+ 484.2$ 。

[0332] 实施例 22 是根据实施例 11 至 21 所述的程序 (步骤 viii 至 ix) 合成, 其在步骤 viii 与步骤 ix 之间包括对应方案 1 的步骤 v 的又一步骤。

[0333] 实施例 22

[0334] N^5 -(3-(乙基氨甲酰基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-异噁唑-4-基)- N^3 -乙基异噁唑-3,5-二甲酰胺 SST0211AA1

[0335] 步骤 viii: 5-(3-乙基氨甲酰基)-5-(2,4-双(苯甲氧基)-5-异丙基苯基)-异噁唑-4-基氨甲酰基)-异噁唑-3-羧酸甲酯

[0336] ^1H NMR (200MHz CDCl_3), δ : 1.22–1.32 (m, 9H), 3.28–3.42 (m, 1H), 3.44–3.56 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.97, (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.84 (br, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.14–7.19 (m, 2H), 7.26–7.29 (m, 2H), 7.38–7.42 (m, 6H), 7.56 (s, 1H), 9.43 (s, 1H)。

[0337] $[\text{M}+\text{H}]^+ 639.7$ 。

[0338] 步骤 v: N^5 -(3-(乙基氨甲酰基)-5-(2,4-双(苯甲氧基)-5-异丙基苯基)-异噁唑-4-基)- N^3 -乙基异噁唑-3,5-二甲酰胺

[0339] ^1H NMR (400MHz CDCl_3), δ : 1.24–1.30 (m, 12H), 3.30–3.38 (m, 1H), 3.47–3.54 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.78 (br, 1H), 6.89 (br, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.13–7.15 (m, 2H), 7.24–7.27 (m, 2H), 7.40–7.41 (m, 6H), 7.56 (s, 1H), 9.50 (s, 1H)。

[0340] $[\text{M}+\text{H}]^+ 652.6$ 。

[0341] 步骤 ix: N^5 -(3-(乙基氨甲酰基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-异噁唑-4-基)- N^3 -乙基异噁唑-3,5-二甲酰胺

[0342] ^1H NMR (400MHz DMSO), δ : 1.05–1.12 (m, 12H), 3.04–3.08 (m, 1H), 3.19–3.28 (m, 4H), 3.31 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.71 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.95 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.08 (s, 1H)。

[0343] ^{13}C NMR (100MHz DMSO), δ : 14.3, 14.4, 22.4, 25.6, 33.5, 33.8, 102.6, 104.0, 106.0, 126.2, 126.5, 154.1, 154.2, 155.2, 157.2, 158.0, 158.3, 159.4, 163.6, 163.7。

[0344] $[\text{M}+\text{H}]^+ 472.3$ 。

[0345] 实施例 23 至 26 是根据实施例 12 所述的程序 (步骤 viii 至 ix) 合成, 在步骤 viii 中使用适当的酰氯。

[0346] 实施例 23

[0347] 5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-[(4-甲氧基-环己烷羰基)-氨基]-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0226AA1

[0348] ^1H NMR (300MHz DMSO), δ : 1.04–1.10 (m, 9H), 1.33–1.82 (m, 8H), 2.26 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.21 (q, 2H), 3.35 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 8.47 (t, 1H), 9.76 (s, 1H)。

[0349] $[\text{M}+\text{H}]^+ 446.4$ 。

[0350] 实施例 24

[0351] 4-[(4-叔丁基-环己烷羰基)-氨基]-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁

唑-3-甲酰乙基胺 SST0227AA1

[0352] ^1H NMR (300MHz DMSO), δ : 0.73 (s, 6H), 0.8 (s, 3H), 0.93 (m, 2H), 1.04-1.1 (m, 9H), 1.18-2.07 (m, 8H), 3.06 (m, 1H), 3.19 (q, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 8.48 (t, 1H), 9.76 (s, 1H)。

[0353] $[\text{M}+\text{H}]^+ 472.2$ 。

[0354] 实施例 25

[0355] 4-[(反式-4-氨基-环己烷羰基)-氨基]-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺盐酸盐 SST0228CL1

[0356] ^1H NMR (300MHz CD_3OD), δ : 1.18-1.24 (m, 9H), 1.43-2.12 (m, 7H), 3.14 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.40 (q, 2H), 4.4 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.23 (s, 1H)。

[0357] $[\text{M}+\text{H}]^+ 431.2$ 。

[0358] 实施例 26

[0359] 4-[(反式-4-氨基甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺盐酸盐 SST0229CL1

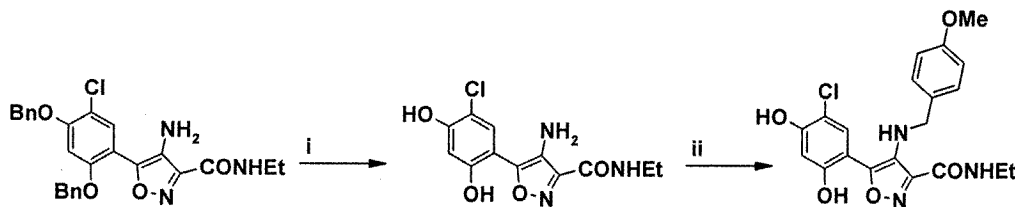
[0360] ^1H NMR (300MHz CD_3OD), δ : 1.17-1.24 (m, 9H), 1.4-2.05 (m, 9H), 2.33 (m, 1H), 2.79 (d, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.37 (q, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.23 (s, 1H)。

[0361] $[\text{M}+\text{H}]^+ 445.2$ 。

[0362] 实施例 27 是按照方案 2 所述的程序合成, 第一步骤对应方案 1 的步骤 ix 所述的反应条件。

[0363] 方案 2

[0364]



[0365] i: BCl_3 , DCM; ii: 对-甲氧基苯甲醛, NaCNBH_4 , 1% AcOH, MeOH

[0366] 实施例 27

[0367] 4-(4-甲氧基苯甲基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0207AA1

[0368] 步骤 i: 4-氨基-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺

[0369] ^1H NMR (400MHz DMSO), δ : 1.11 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 3.23-3.30 (m, 2H), 4.70 (br, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.73 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 10.54 (br, 2H)。

[0370] ^{13}C NMR (100MHz DMSO), δ : 14.5, 33.3, 104.0, 107.8, 110.9, 124.4, 128.0, 148.9, 150.7, 153.4, 154.6, 160.0。

[0371] $[\text{M}+\text{H}]^+ 298.1/300.1$ 。

[0372] 步骤 ii: 4-(4-甲氧基苯甲基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺

[0373] 使 4-氨基-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 (298mg, 1mmol) 及对-甲氧基苯甲醛 (2mmol) 在 MeOH/AcOH (1%) 的混合物 (15ml) 中的溶液回流

过夜。将氰基硼氢化钠 (125mg, 2mmol) 加至冷却的悬浮液且搅拌此混合物 3 小时。残余物以 5% NaHCO₃ 水溶液 (10ml) 加以处理且以 AcOEt 加以萃取。以盐水清洗合并有机萃取物, 干燥且在减压的下蒸发。借由层析 (AcOEt/ 石油醚) 纯化粗制反应材料。

[0374] ¹H NMR (400MHz CDCl₃), δ : 1.25 (t, J = 7.6Hz, 3H), 3.44-3.48 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.83-3.85 (m, 2H), 4.84 (br, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.71 (br, 1H), 6.78 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 12.02 (br, 1H)。

[0375] ¹³C NMR (100MHz DMSO), δ : 14.6, 34.3, 54.9, 55.3, 106.1, 108.1, 111.7, 114.0, 120.2, 127.0, 127.9, 130.8, 152.3, 154.5, 157.2, 159.4, 159.5, 163.0。

[0376] [M+H]⁺ 418.3/420.2。

[0377] 实施例 28 至 32 按照方案 2- 步骤 ii 所述的程序, 但使用适当醛或酮衍生物由共同中间体 4- 氨基 -5- (5- 氯 -2,4- 二羟基苯基) -N- 乙基异噻唑 -3- 甲酰胺合成。

[0378] 实施例 28

[0379] 4- ((3- 甲基噻吩 -2- 基) 甲基氨基) -5- (5- 氯 -2,4- 二羟基苯基) -N- 乙基异噻唑 -3- 甲酰胺 SST0206AA1

[0380] ¹H NMR (400MHz CDCl₃), δ : 1.24 (t, J = 7.2Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.89 (br, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.67-6.71 (m, 3H), 7.08-7.09 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 11.68 (br, 1H)。

[0381] ¹³C NMR (100MHz CDCl₃), δ : 13.3, 14.6, 34.2, 46.7, 106.4, 107.9, 111.8, 119.7, 124.5, 127.0, 130.0, 130.8, 136.8, 152.5, 154.6, 156.9, 159.3, 163.0。

[0382] [M+H]⁺ 408.2/410.2。

[0383] 实施例 29

[0384] 5- (5- 氯 -2,4- 二羟基苯基) -4- (环己基氨基) -N- 乙基异噻唑 -3- 甲酰胺 SST0208AA1

[0385] ¹H NMR (400MHz CDCl₃), δ : 1.10-1.29 (m, 7H), 1.57-1.82 (m, 6H), 2.61 (br, 1H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.48 (br, 1H), 5.80 (br, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.85 (br, 1H), 7.69 (s, 1H), 12.18 (br, 1H)。

[0386] ¹³C NMR (100MHz CDCl₃), δ : 14.6, 24.8, 25.4, 32.0, 34.3, 59.8, 106.2, 108.2, 111.6, 119.2, 127.0, 152.6, 154.5, 157.2, 159.6, 163.3。

[0387] [M+H]⁺ 380.4/382.3。

[0388] 实施例 30

[0389] 4- (1- 甲基哌啶 -4- 基氨基) -5- (5- 氯 -2,4- 二羟基苯基) -N- 乙基异噻唑 -3- 甲酰胺 SST0209AA1

[0390] ¹H NMR (400MHz CD₃OD), δ : 1.22 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.62-1.70 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.87-2.96 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 7.59 (s, 1H)。

[0391] ¹³C NMR (100MHz CD₃OD), δ : 14.8, 30.3, 35.1, 43.5, 54.4, 54.6, 106.6, 108.0, 113.9, 119.8, 129.5, 157.3, 158.0, 161.3, 163.9。

[0392] [M+H]⁺ 395.4/397.3。

[0393] 实施例 31

[0394] 5-((3-乙基甲酰氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)异噁唑-4-基氨基)甲基)异噁唑-3-羧酸甲酯 SST0210AA1

[0395] ^1H NMR(400MHz CD_3OD), δ : 1.22(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 3.38(q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 3.90(s, 3H), 4.26(s, 2H), 6.45(s, 1H), 6.49(s, 1H), 7.32(s, 1H)。

[0396] ^{13}C NMR(100MHz CD_3OD), δ : 14.7, 35.1, 44.1, 53.2, 104.6, 105.7, 108.2, 113.5, 123.1, 130.3, 153.6, 156.7, 157.1, 157.6, 160.2, 161.3, 161.6, 173.2。

[0397] $[\text{M}+\text{H}]^+ 437.2/438.4/439.2$ 。

[0398] 实施例 32

[0399] 4-((3-(羟甲基)异噁唑-5-基)甲基氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-乙基异噁唑-3-甲酰胺 SST0212AA1

[0400] 于 0°C 下将硼氢化钠 (2 当量) 分批加至 5-((3-乙基甲酰氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)异噁唑-4-基氨基)甲基)异噁唑-3-羧酸甲酯 (0.34mmol, 150mg) 于 EtOH 95% (5ml) 中的溶液中。30 分钟之后, 将数滴 5% HCl 溶液加至此混合物且使溶剂在真空下被蒸发掉。以 H_2O (10ml) 稀释粗制反应混合物且以 AcOEt ($2 \times 10\text{ml}$) 加以萃取。以盐水清洗合并的有机相, 干燥且过滤。使溶液在真空下被蒸发掉且经由快速色谱法借由硅胶 (AcOEt/石油醚) 纯化粗制产物。

[0401] ^1H NMR(400MHz CD_3OD), δ : 1.22(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 3.39(q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 4.18(s, 2H), 4.50(s, 2H), 6.15(s, 1H), 6.51(s, 1H), 7.39(s, 1H)。

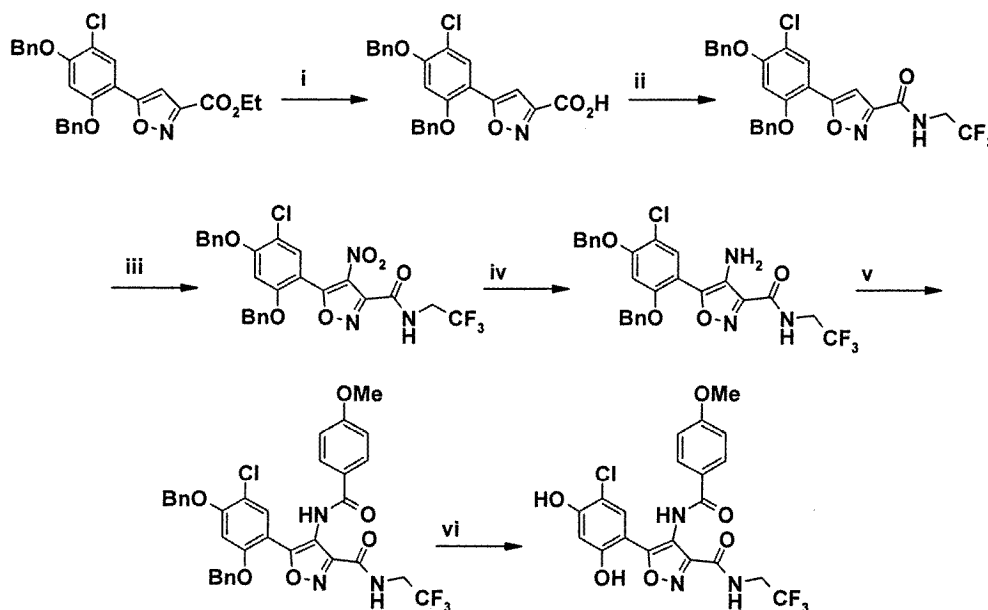
[0402] ^{13}C NMR(100MHz CD_3OD), δ : 14.8, 35.1, 44.3, 56.6, 103.0, 105.8, 108.3, 113.5, 123.2, 130.3, 153.6, 156.9, 157.6, 160.1, 161.7, 165.4, 171.0。

[0403] $[\text{M}+\text{H}]^+ 409.1/411.1$ 。

[0404] 实施例 33 是按照方案 3 所述的程序合成。

[0405] 方案 3

[0406]



[0407] i: NaOH 6N, MeOH; ii: a) SOCl_2 , 甲苯; b) TEA, DCM, 2,2,2-三氟乙基胺·HCl;

[0408] iii: HNO_3 , Ac_2O ; iv: H_2O , THF, NH_4Cl , Zn; v: 对-甲氧基苯甲酰氯, TEA, DCM; vi:

BCl₃, DCM

[0409] 实施例 33

[0410] 4-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-异噁唑-3-甲酰胺 SST0204AA1

[0411] 步骤 i :5-[2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基]-异噁唑-3-羧酸

[0412] 使 5-(2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基)-异噁唑-3-羧酸乙酯(200mg, 0.43mmol)、甲醇(10ml)、水(6至7ml)和 LiOH(16mg, 0.65mmol)的混合物于 50 至 60℃下静置 24 小时。使此溶液在真空下浓缩以移除甲醇,且以 Et₂O 萃取剩余的水溶液以移除痕量的未反应原料。以 1M HCl 将此水溶液酸化且以 3 份 AcOEt 加以萃取。以饱和氯化钠水溶液清洗合并的有机萃取液且通过硫酸钠加以干燥。在减压的下移除溶液提供残余物,将其借由硅胶(DCM/ 甲醇 :9/1) 予以层析。

[0413] ¹H NMR(200MHz DMSO), δ :5.34(s, 2H), 5.38(s, 2H), 6.91(s, 1H), 7.36-7.51(m, 1H), 7.90(s, 1H), 13.95, (br, 1H)。

[0414] [M+H]⁺436.2/438.4。

[0415] 步骤 ii :5-[2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-异噁唑-3-甲酰胺

[0416] 将硫酰氯(0.26ml, 3.55mmol)加至 3-(2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基)异噁唑-5-羧酸(310mg, 0.7mmol)在甲苯(5ml)中的悬浮液。将所得的混合物加热至 110℃持续 5 小时且接着使其回到室温。在真空下浓缩之后,将 DCM(15ml)加至此溶液,随后添加 2,2,2-三氟乙胺盐酸盐(114mg, 0.84mmol)、TEA(0.22ml, 1.6mmol)。于室温下搅拌此混合物过液。以 DCM(15ml)稀释此溶液,以 HCl 1N(15ml)、水(15ml)及盐水(15ml)清洗,通过硫酸钠干燥且在真空下蒸发。残余物借由硅胶(洗脱液, Et₂O/ 石油醚)予以层析。

[0417] ¹H NMR(400MHz CDCl₃), δ :4.08-4.12(m, 2H), 5.12(s, 2H), 5.16(s, 2H), 6.61(s, 1H), 7.10-7.12(m, 2H), 7.33-7.40(m, 10H), 7.98(s, 1H)。

[0418] [M+H]⁺517.5/518.5/519.3。

[0419] 步骤 iii :5-[2,4-双(苯甲氧基)-5-氯苯基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-4-硝基异噁唑-3-甲酰胺

[0420] 按照方案 1 的步骤 vi 所述的程序进行此步骤。

[0421] ¹H NMR(400MHz CDCl₃), δ :4.07-4.15(m, 2H), 5.01(s, 2H), 5.10(s, 2H), 6.59(s, 1H), 6.93(br, 1H), 7.22-7.27(m, 2H), 7.32-7.40(m, 8H), 7.68(s, 1H)。

[0422] [M+H]⁺562.5/563.3/564.4。

[0423] 步骤 iv :5-(2,4-双-(苯甲氧基)-5-氯苯基)-4-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)异噁唑-3-甲酰胺

[0424] 按照方案 1 的步骤 vii 所述的程序进行此步骤。

[0425] ¹H NMR(200MHz CDCl₃), δ :3.97-4.14(m, 2H), 4.35(br, 2H), 5.04(s, 2H), 5.16(s, 2H), 6.65(s, 1H), 7.08(br, 1H), 7.31-7.44(m, 10H), 7.65(s, 1H)。

[0426] [M+H]⁺532.3/533.6/534.3。

[0427] 步骤 v :5-[2,4-双-(苯甲氧基)-5-氯苯基]-4-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-异噁唑-3-甲酰胺

[0428] 按照方案 1 的步骤 viii 所述的程序进行此步骤。

[0429] ^1H NMR(400MHz CDCl_3), δ :3.85(s, 3H), 4.04-4.12(m, 2H), 4.86(br, 2H), 5.11(s, 2H), 5.16(s, 2H), 6.58(s, 1H), 6.82(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.12-7.12(m, 2H), 7.24-7.27(m, 4H), 7.35-7.43(m, 6H), 7.51(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.45(s, 1H), 9.04(s, 1H)。

[0430] $[\text{M}+\text{H}]^+532.3/533.6/534.3$ 。

[0431] 步骤 vi :4-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-异噁唑-3-甲酰胺

[0432] 按照方案 1 的步骤 ix 所述的程序进行此步骤。

[0433] ^1H NMR(400MHz DMSO), δ :3.82(s, 3H), 3.99-4.04(m, 2H), 6.62(s, 1H), 7.02(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.43(s, 1H), 7.86(d, J = 8.8Hz, 2H), 9.36-9.39(m, 1H), 9.80(br, 1H), 10.66(br, 2H)。

[0434] ^{13}C NMR(100MHz DMSO), δ :55.3, 59.7(q, J = 30Hz), 104.0, 106.0, 113.5, 122.9, 126.1, 124.3(q, J = 255Hz), 139.4, 154.8, 155.9, 159.6, 161.7, 161.9, 164.8。

[0435] $[\text{M}+\text{H}]^+486.3/487.5/488.1$ 。

[0436] 实施例 34 是根据实施例 33 所述的程序合成,其从共同中间体 5-[2,4-双-(苯甲氧基)-5-氯苯基]-异噁唑-3-羧酸开始且在步骤 ii 中使用 3,3-二氟氮杂环丁烷代替 2,2,2-三氟乙基。

[0437] 实施例 34

[0438] 4-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-异噁唑-3-基-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-甲酮 SST0205AA1

[0439] 步骤 ii :5-(2,4-双-(苯甲氧基)-5-氯苯基)-异噁唑-3-基-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-甲酮

[0440] ^1H NMR(200MHz CDCl_3), δ :4.46-4.59(m, 2H), 4.84-4.97(m, 2H), 5.11(s, 2H), 5.15(s, 2H), 6.60(s, 1H), 7.09(s, 2H), 7.35-7.41(m, 10H), 7.97(s, 1H)。

[0441] $[\text{M}+\text{H}]^+511.4/512.5/513.5$ 。

[0442] 步骤 iii :5-(2,4-双-(苯甲氧基)-5-氯苯基)-4-硝基异噁唑-3-基-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-甲酮

[0443] ^1H NMR(400MHz CDCl_3), δ :4.52-4.58(m, 4H), 4.99(s, 2H), 5.14(s, 2H), 6.62(s, 1H), 7.25-7.27(m, 2H), 7.35-7.41(m, 8H), 7.66(s, 1H)。

[0444] $[\text{M}+\text{H}]^+556.5/557.5/558.4$ 。

[0445] 步骤 iv :5-(2,4-双-(苯甲氧基)-5-氯苯基)-4-氨基异噁唑-3-基-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-甲酮

[0446] ^1H NMR(200MHz CDCl_3), δ :4.43-4.55(m, 4H), 4.83-4.95(m, 2H), 5.03(s, 2H), 5.15(s, 2H), 6.64(s, 1H), 7.29-7.43(m, 10H), 7.64(s, 1H)。

[0447] $[\text{M}+\text{H}]^+526.4/527.5/528.5$ 。

[0448] 步骤 v :5-[2,4-双-(苯甲氧基)-5-氯苯基]-4-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-异噁唑-3-基-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-甲酮

[0449] ^1H NMR(200MHz CDCl_3), δ :3.83(s, 3H), 4.46-4.60(m, 2H), 4.88-5.0(m, 4H), 5.11(s, 2H), 6.59(s, 1H), 6.80(d, J = 9.2Hz, 2H), 7.10-7.14(m, 2H), 7.27-7.29(m, 2H),

7.34-7.49(m, 8H), 7.75(s, 1H), 9.18(s, 1H)。

[0450] [M+H]⁺660.7/661.6/662.5。

[0451] 步骤 vi: 4-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-异噁唑-3-基-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-甲酮

[0452] ¹H NMR(400MHz DMSO), δ: 3.82(s, 3H), 4.46-4.52(m, 2H), 4.74-4.80(m, 2H), 6.66(s, 1H), 7.02(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47(s, 1H), 7.86(d, J = 8.8Hz, 2H), 9.88(br, 1H), 10.72(br, 1H), 10.66(br, 2H)。

[0453] ¹³C NMR(100MHz DMSO), δ: 55.4, 59.9(t, J = 28Hz), 63.2(t, J = 28Hz), 104.0, 105.9, 110.3, 113.5, 113.6, 116.2(t, J = 270Hz), 125.4, 126.2, 129.4, 150.2, 153.5, 155.9, 160.2, 161.4, 162.1, 164.7。

[0454] [M+H]⁺480.1/481.5/482.2。

[0455] 实施例 35 是根据实施例 1(步骤 v 至 ix)所述的程序合成, 其在步骤 v 中使用 N-甲基哌嗪代替乙胺。

[0456] 实施例 35

[0457] 5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-4-(4-甲氧基-苯甲酰氨基)-异噁唑-3-基-(4-甲基哌嗪-1-基)-甲酮 SST0123AA1

[0458] 步骤 v: [5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-(4-甲基哌嗪-1-基)-甲酮

[0459] 将 N-甲基哌嗪 (25.4mmol) 加至 5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯苯基)-异噁唑-3-羧酸乙酯 (2.1mmol) 在 EtOH(5ml) 中的悬浮液且在搅拌的下将此反应混合物加热至 90℃ 达 18 小时。将此反应混合物倒入水 (15ml) 和 AcOEt (30ml) 的混合物中。经过标准萃取之后, 以水及盐水清洗有机层, 通过 Na₂SO₄ 干燥且蒸发。所得的固体借由硅胶柱色谱法 (CHCl₃/MeOH: 95/0.5) 予以纯化而得到希望的化合物 (620mg, 57%)。

[0460] ¹H NMR(200MHz CDCl₃), δ: 2.32(s, 3H), 2.45-2.50(m, 4H), 3.77-3.84(m, 4H), 5.11(s, 2H), 5.13(s, 2H), 6.60(s, 1H), 6.89(s, 1H), 7.36-7.41(m, 10H), 7.97(s, 1H)。

[0461] [M+H]⁺518.8/519.9

[0462] 步骤 vi: [5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-4-硝基-异噁唑-3-基]-(4-甲基哌嗪-1-基)-甲酮

[0463] ¹H NMR(200MHz CDCl₃), δ: 2.23(s, 3H), 2.46-2.64(m, 4H), 3.24-3.42(m, 4H), 4.94(s, 2H), 5.11(s, 2H), 6.94(s, 1H), 7.05-7.16(m, 10H), 7.70(s, 1H)。

[0464] 步骤 vii: [4-氨基-5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-异噁唑-3-基]-(4-甲基哌嗪-1-基)-甲酮

[0465] ¹H NMR(200MHz CD₃OD), δ: 2.23(s, 3H), 2.40-2.63(m, 4H), 3.27-3.48(m, 4H), 4.94(s, 2H), 5.11(s, 2H), 6.76(s, 1H), 7.05-7.16(m, 10H), 7.60(s, 1H)。

[0466] 步骤 viii: N-[5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-异噁唑-4-基]-4-甲氧基-苯甲酰胺

[0467] ¹H NMR(200MHz CD₃OD), δ: 2.25(s, 3H), 2.30-2.42(m, 4H), 3.11-3.35(m, 4H), 3.82(s, 3H), 5.01(s, 2H), 5.25(s, 2H), 6.60(s, 1H), 7.20-7.38(m, 12H), 7.66(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.72(s, 1H)。

[0468] 步骤 ix: N-[5-(5-氯-2,4-二羟基苯基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-异噁唑-4-基]-4-甲氧基-苯甲酰胺

[0469] ^1H NMR(200MHz CD_3OD), δ : 2.28(s, 3H), 2.50-2.67(m, 4H), 3.24-3.43(m, 4H), 3.80(s, 3H), 6.47(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.65(d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.85(d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H)。

[0470] $[\text{M}+\text{H}]^+ 487.9/488.9$ 。

[0471] 制备例 1 是根据实施例 1(步骤 ix) 所述的程序合成, 其从 5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-4-硝基-异噁唑-3-甲酰乙基胺开始。

[0472] 制备例 1

[0473] 4-硝基-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0068AA1

[0474] 此化合物是按照实施例 1 所述的步骤 ix 的程序获得, 其从 5-(2,4-双-苯甲氧基-5-氯-苯基)-4-硝基-异噁唑-3-甲酰乙基胺开始。

[0475] ^1H NMR(200MHz CD_3OD), δ : 1.25(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 3.41-3.45(q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 6.57(s, 1H), 7.53(s, 1H)。

[0476] ^{13}C NMR(400MHz CDCl_3), δ : 14.77, 33.06, 112.99, 117.25, 117.87, 122.56, 133.53, 145.18, 150.23, 152.31, 154.05, 162.69。

[0477] 制备例 2

[0478] 4-氨基-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺 SST0090AA1

[0479] 此化合物是按照实施例 1 所述的步骤 vii 的程序获得, 其从 4-硝基-5-(5-氯-2,4-二羟基-苯基)-异噁唑-3-甲酰乙基胺开始, 随后使用实施例 1-步骤 ix 所述的反应条件进行标准苯甲基去保护。

[0480] ^1H NMR(400MHz DMSO), δ : 1.11(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 3.26-3.30(m, 2H), 6.67(s, 1H), 7.35(s, 1H), 8.58(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.75(s, 1H), 10.15(s, 1H), 10.70(s, 1H)。

[0481] ^{13}C NMR(100MHz DMSO), δ : 14.3, 27.4, 33.5, 35.9, 38.3, 38.8, 103.8, 106.1, 113.4, 129.3, 139.8, 155.0, 155.3, 155.6, 158.4, 176.0。

[0482] $[\text{M}+\text{H}]^+ 460.2/461.3$ 。

[0483] 生物学结果

[0484] 材料及方法

[0485] 细胞毒性分析:

[0486] 为了评估这些化合物对于细胞存活的效应, 使用硫罗丹明 (sulphorodamine) B 试验。为了测试这些化合物对于细胞生长的效应, 使用 NCI-H460 非小细胞肺癌细胞。使肿瘤细胞在含有 10% 胎牛血清 (GIBCO) 的 RPMI 1640 中生长。

[0487] 将肿瘤细胞以将近 10% 汇合度播种于 96-孔组织培养平板中并使其贴壁且恢复至少 24 小时。将不同的药物浓度加至各个孔以计算其 IC_{50} 值 (抑制 50% 细胞存活的浓度)。于 37°C 下温育板子 72 小时。处理结束时, 经由移除上清液且添加磷酸缓冲盐水 (PBS) 3 次清洗板子。添加 $200\ \mu\text{l}$ PBS 及 $50\ \mu\text{l}$ 冷的 80% 三氯乙酸 (TCA)。在冰上温育这些板子至少 1 小时。移除 TCA, 经由浸在蒸馏水中清洗板子 3 次及在纸上干燥及于 40°C 下 5 分钟。接着添加 $200\ \mu\text{l}$ 的含有 0.4% 硫罗丹明 B 的 1% 乙酸。于室温下温育板子 30 分钟。移除硫罗丹明 B, 经由浸在 1% 乙酸中清洗板子 3 次, 接着使板子在纸上并于 40°C 下干燥 5 分钟。接着, 添加 $200\ \mu\text{l}$ 的 Tris 10mM, 使板子保持在搅拌的下 20 分钟。细胞存活是经由 Multiskan

光谱荧光计于 540nm 下测定为光学密度。将被杀死的细胞量计算为与对照培养物相比的硫罗丹明 B 结合减少的百分比。

[0488] IC₅₀ 值是利用 " ALLFIT " 程序算出来。

[0489] 荧光极化 (FP)

[0490] 先将 GM-BODIPY (PerkinElmer, CUSN60342000MG) 溶于 DMSO 中以获得 10mM 备用溶液及保持在 -20℃ 直到使用为止。

[0491] 先将 Hsp90 (Stressgen, SPP-776) 溶于含有 20mM HEPES (K) pH 7.3、50mM KCl、5mM MgCl₂、20mM Na₂MoO₄ 及 0.01% NP40 的分析缓冲液 (HFB) 中以形成 2.2 μM 备用溶液及保持于 -80℃ 直到使用为止。

[0492] 先将这些化合物溶于 DMSO 中以获得备用溶液并保持于 -20℃。在实验这天,经由在 HFB 中连续稀释制备这些化合物。在各自使用之前,添加新鲜的 0.1mg/ml 牛的 γ 球蛋白及 2mM DTT。

[0493] 在 Opti-Plate™-96F 孔板 (Perkin Elmer, Zaventem, Belgium) 中,使用平板读数仪 (plate reader) (Wallac Envision 2101 多重标定读数仪, Perkin Elmer, Zaventem, Belgium) 进行荧光极化 (FP)。为了评估分子的结合亲和力,在 5 μl 浓度渐增的测试化合物存在下将 50 μl 的 GM-BODIPY 溶液 (100nM) 加至 125nM 的 Hsp90。借由摇动器于 4℃ 下混合此板子 4 小时,并记录以 mP (毫极化单位) 表示的 FP 值。将 IC₅₀ 计算为 50% 示踪剂被置换的抑制剂浓度;各个数据点为 3 个孔平均的结果,且是由利用非线性最小平方分析的图加以确定。利用 Prism GraphPad 软件程序 (GraphPad software, Inc., San Diego, CA) 进行曲线拟合。

[0494] 新颖的 Hsp90 抑制剂的抗增殖活性是借由 NCI-H460 非小细胞肺癌细胞和人类上皮癌细胞系 A431 加以评估。大部分经评估在 Hsp90 催化部位上的结合亲和力的分子显露出有效的亚微摩尔 (submicromolar) IC₅₀ 值 (表 1)。按照此对于 Hsp90 催化 ATP- 结合部位的高度特异性,所有得到的化合物均具有强的抗增殖活性。

[0495] 表 1

[0496]

实施例	SST 号码	F.P.结合分析 IC ₅₀ (μM)	细胞毒性 NCI-H460 IC ₅₀ (μM)	细胞毒性 A431 IC ₅₀ (μM)
1	SST0072AA1	++++	++	++
2	SST0081AA1	+++	++	+++
3	SST0100AA1	+++	++	+++
4	SST0101AA1	+++	+++	+++
5	SST0091AA1	++++	+++	++++
6	SST0093AA1	+++	+++	+++
7	SST0098AA1	+++	++	+++
8	SST0092AA1	++++	+++	++++
9	SST0099AA1	+++	+++	+++
10	SST0102AA1	+++	++	+++
11	SST0107AA1	+++	++++	NT
12	SST0113AA1	++++	++++	NT
13	SST0114AA1	++++	++++	NT
14	SST0115AA1	++++	++++	++++
15	SST0116AA1	+++	+++	NT
16	SST0203AA1	+++	++	+++
17	SST0220AA1	++++	+++	+++
18	SST0201CL1	++++	++++	++++
19	SST0221AA1	+++	++++	++++
20	SST0222AA1	+++	++	++
21	SST0223AA1	+++	++++	++++
22	SST0211AA1	++++	++	++
23	SST0226AA1	++++	++++	NT
24	SST0227AA1	++++	+++	NT
25	SST0228CL1	++++	++	NT
26	SST0229CL1	++++	++	NT
27	SST0207AA1	+++	++	++
28	SST0206AA1	+++	++	++
29	SST0208AA1	+++	++	++
30	SST0209AA1	++	++	++
31	SST0210AA1	++++	++	++
32	SST0212AA1	+++	++	++
33	SST0204AA1	+++	++	+++
34	SST0205AA1	NA	NA	NA

[0497] [++++] [IC₅₀] < 100nM ; [+++] 100nM < [IC₅₀] < 1 μM ; [++] 1 μM < [IC₅₀] < 10 μM ; [+] 10 μM < [IC₅₀] ; NA : 无活性 ; NT, 未测试。

[0498] 将 FP 结合分析 IC_{50} 值计算为 50% 示踪剂被置换的抑制浓度 ; 各个数据点为 3 个孔平均的结果, 且是由图面利用非线性最小平方分析加以测定。利用 Prism GraphPad 软件程序 (GraphPad software, Inc., San Diego, CA) 进行曲线拟合。

[0499] 抗增生 IC_{50} 是评估为与未经处理的对照组暴露于此药物 72 小时之后相比将细胞生长降低 50% 所需的药物浓度。借由 ALLFIT 程序计算所记载的 $IC_{50} \pm SD$ 值。