



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109111437 B

(45) 授权公告日 2022.03.04

(21) 申请号 201710481251.X

C07D 413/14 (2006.01)

(22) 申请日 2017.06.22

A61K 31/5377 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 31/423 (2006.01)

申请公布号 CN 109111437 A

A61K 31/454 (2006.01)

(43) 申请公布日 2019.01.01

A61K 31/541 (2006.01)

(73) 专利权人 中国科学院广州生物医药与健康
研究院

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

地址 510663 广东省广州市科学城开源大
道190号

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(72) 发明人 许永 张茂凤 张岩 薛晓纤
王超 宋明

(56) 对比文件

CN 105085427 A, 2015.11.25

CN 105085427 A, 2015.11.25

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

WO 2015022332 A1, 2015.02.19

CN 104870448 A, 2015.08.26

代理人 巩克栋

审查员 原静

(51) Int. Cl.

C07D 413/04 (2006.01)

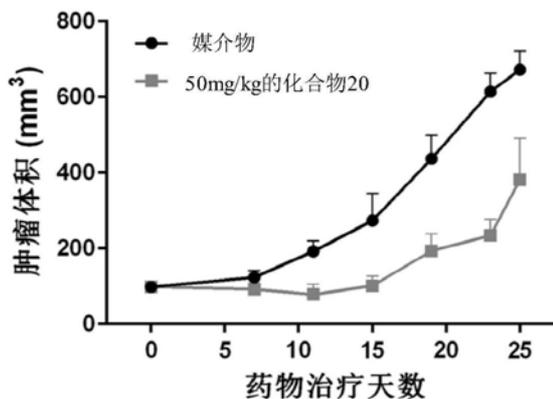
权利要求书3页 说明书34页 附图1页

(54) 发明名称

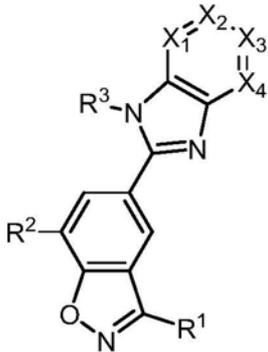
一种苯并[d]异恶唑类化合物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明提供一种苯并[d]异恶唑类化合物及其制备方法和应用,所述苯并[d]异恶唑类化合物是一类结构新颖的可作为BET溴结构域受体抑制剂的化合物,该类化合物可有效抑制BET家族蛋白的溴结构域,从而阻断BET家族蛋白与染色质组蛋白之间的相互作用,进而调节基因转录,引起下游信号通路的变化,并对多种疾病产生重要影响,对肿瘤的治疗具有良好的抑制作用,对其他疾病的治疗也具有改善作用,具有广阔的应用前景。

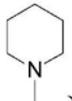
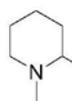
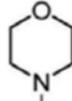
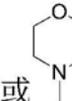


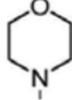
1. 一种苯并[d]异恶唑类化合物,其特征在于,所述苯并[d]异恶唑类化合物具有如式I所示的结构:

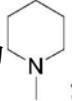


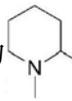
式 I;

其中, R^1 选自甲基; R^2 选自 H、卤素、 C_{1-5} 烷基; R^3 为 C3-C5 烷基、C3-C6 环烷基取代的 C1-C3 烷基、苯环取代的甲基或 $\text{---O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$; X_1 和 X_4 独立地选自 $-\text{CR}^5$, X_2 选自 $-\text{CR}^6=$, X_3 选自 $-\text{CR}^7=$,

R^5 选自 H, R^6 选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、、、 或 , R^7 选自 H, 且当 R^2 选自

卤素, R^3 为 $\text{---O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$ 时, R^6 不为 ; 当 R^3 为 C3-C5 烷基时, R^6 不为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$, 当 R^2 选

自 H, R^3 为 C3-C6 环烷基取代的 C1-C3 烷基时, R^6 不为 ; 当 R^2 选自卤素, R^3 为 C3-C6 环烷基取

代的 C1-C3 烷基时, R^6 不为 。

2. 根据权利要求 1 所述的苯并[d]异恶唑类化合物,其特征在于,所述苯并[d]异恶唑类化合物为如下化合物中的任意一种或至少两种的组合:

- 3-甲基-5-(6-吗啉代-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]异恶唑;
- 5-(1-丁基-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑;
- 7-溴-5-(1-丁基-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑;
- 5-(1-(2-甲氧基乙基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑;
- 5-(1-(环丙基甲基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑;
- 5-(1-苄基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑;
- 5-(1-苄基-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑;
- 7-溴-5-(1-(环丙基甲基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑;
- 7-溴-3-甲基-5-(6-吗啉代-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]异恶唑;
- (S)-3-甲基-5-(6-(3-甲基吗啉代)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]异恶唑;
- 5-(1-(环己基甲基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑;
- 7-溴-5-(1-(环己基甲基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑;
- 5-(1-(仲丁基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑;

(S)-5-(1-(环己基甲基)-6-(3-甲基吗啉代)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑;

(S)-7-溴-5-(1-(环己基甲基)-6-(3-甲基吗啉代)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑;

5-(1-(环己基甲基)-6-(2-甲基哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑;

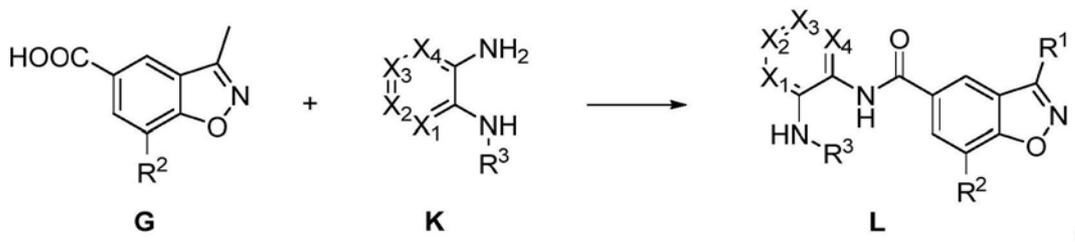
7-溴-5-(1-(环己基甲基)-6-(哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑;

5-(1-(环己基甲基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-7-异丁基-3-甲基苯并[d]异恶唑;

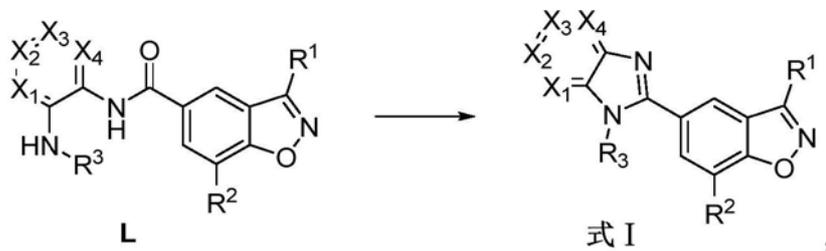
7-异丁基-3-甲基-5-(6-吗啉代-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]异恶唑。

3. 根据权利要求1所述的苯并[d]异恶唑类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述制备方法包括以下步骤:

(1) 苯并异恶唑母核化合物G与二胺化合物K反应得到化合物L, 反应式如下:



(2) 化合物L进行闭环反应, 得到式I所示苯并[d]异恶唑类化合物, 反应式如下:



其中所述 R^1 、 R^2 、 R^3 以及 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 具有如权利要求1所述的限定范围。

4. 根据权利要求3所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(1)所述苯并异恶唑母核化合物G与二胺化合物K的摩尔比为1:(1-2)。

5. 根据权利要求4所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(1)所述苯并异恶唑母核化合物G与二胺化合物K的摩尔比为1:(1.1-1.5)。

6. 根据权利要求3所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(1)所述反应在缩合剂存在下进行, 所述缩合剂为HATU或TBTU。

7. 根据权利要求3所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(1)所述反应在有机碱环境下进行, 所述有机碱为二异丙基乙胺或三乙胺。

8. 根据权利要求6所述的制备方法, 其特征在于, 所述缩合剂与苯并异恶唑母核化合物G的摩尔比为(1.1-1.6):1。

9. 根据权利要求3所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(1)所述反应的温度为室温。

10. 根据权利要求3所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(1)所述反应的时间为2-12小

时。

11. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)所述闭环反应在乙酸或多聚磷酸存在下进行。

12. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)所述闭环反应的温度为100-150℃。

13. 根据权利要求3所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)所述反应的时间为1-5小时。

14. 一种BET溴基结构域受体抑制剂,其特征在于,其包括如权利要求1或2所述的苯并[d]异恶唑类化合物。

15. 一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包括作为活性成分的如权利要求1或2所述的苯并[d]异恶唑类化合物。

16. 根据权利要求1或2所述的苯并[d]异恶唑类化合物或如权利要求15所述的药物组合物在制备用于预防、治疗或改善癌症、细胞增殖性紊乱、炎症、自身免疫性疾病、败血症或病毒感染的药物中的应用。

一种苯并[d]异恶唑类化合物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于化学医药技术领域,涉及一种苯并[d]异恶唑类化合物及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 赖氨酸的乙酰化是调节染色质结构的重要机制,异常的乙酰化水平已与多种疾病的发展有关。乙酰基-赖氨酸修饰为包含溴结构域的蛋白创建对接位点,这些位点是在不同的蛋白质中发现的小的相互作用模块,其中一些已经在乙酰化依赖的转录调节复合物组装中发挥关键作用。这些复合物可以初始化转录程序进而导致表型的改变。最近发现的对于溴结构域(Bromodomain) BET(溴结构域和外-末端)家族具有强效高度特异性的抑制剂,激起了其在不同治疗领域的深入的研究,特别是在肿瘤学,BET蛋白调节关键癌基因和抗凋亡蛋白的表达。此外,靶向BET溴结构域也为炎症和病毒感染的治疗提供潜在可能。

[0003] 表观遗传学调控基因表达是后基因组时代研究的焦点,在分子水平上,基因的表观遗传学调控包括对DNA以及缠绕于DNA的组蛋白进行动态的和可逆的修饰。组蛋白是染色质的核心,参与转录后修饰,主要包括:乙酰化、甲基化、磷酸化和泛素化。组蛋白上不同的共价修饰组合(组蛋白末端在翻译后修饰中会发生改变,从而提供一种识别标志,为其他蛋白与DNA的结合产生协同或拮抗效应,它是一种动态转录调控成分)称为组蛋白密码,它对我们了解基因表达模式和很多并非由DNA序列编码的显性遗传变化至关重要。

[0004] 溴结构域家族是一类识别乙酰化赖氨酸的表观遗传学读者,通过识别 ϵ -N-乙酰化的赖氨酸残基,介导蛋白相互作用,进而影响转录过程。溴结构域蛋白于20世纪90年代初从黑腹果蝇梵天基因中被鉴定出来。人类蛋白质组编码61种溴结构域,其存在于46个不同的核和胞质蛋白中。这种蛋白质家族根据序列的不同被分为九组,其中BET溴结构域是其中的一类。BET溴结构域蛋白具有四种亚型分别是:BRD2、BRD3、BRD4以及BRDT。BRD2、BRD3与组蛋白结合后位于活性转录基因上,因此可能参与促进转录延伸,BRD4可以招募PTEF- β ,导致RNA聚合酶的磷酸化和增强转录。BRD4和BRD3可与核蛋白(NUT)形成新的致癌融合基因,即BRD4-NUT和BRD3-NUT,有数据表明BRD-NUT是主要的致癌因素,BRDT主要在睾丸和卵巢中表达。

[0005] 溴结构域更广泛的生物学功能已在很多文献中报道。包含溴结构域的蛋白参与转录程序调控,导致癌基因重排,得到高致癌的融合蛋白,这在多种恶性癌症的发展中发挥重要作用。此外,溴结构域还包含蛋白调节核因子- κ B(NF- κ B),这是一种介导的炎症反应关键转录因子。他们还参与病毒基因组的复制和调节某些病毒蛋白的转录。

[0006] 综上所述,靶向这些蛋白对于发展靶向癌症,炎症和病毒感染的新的治疗策略可能是有益的,寻找靶向于这些蛋白的药物是本领域努力的方向。

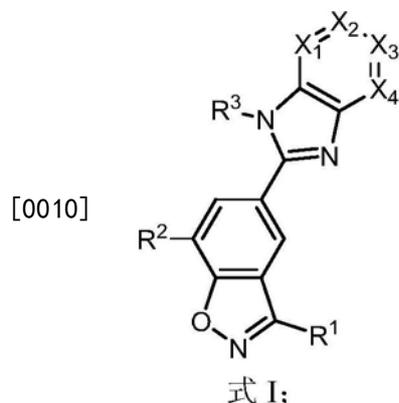
发明内容

[0007] 针对现有技术的不足,本发明的目的在于提供一种苯并[d]异恶唑类化合物及其

制备方法 和应用。

[0008] 为达到此发明目的,本发明采用以下技术方案:

[0009] 一方面,本发明提供一种苯并[d]异恶唑类化合物,所述苯并[d]异恶唑类化合物具有如式 I所示的结构:



[0011] 其中, R^1 选自取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、-OH、-NH₂、烷氧基或烷氧基烷基; R^2 选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 卤代烷基、取代或未取代苯基、取代或未取代的5-6元杂芳基、-Y₁-R⁴; R^3 为取代或未取代的 C_{1-7} 烷基; R^4 选自H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的4-7元杂环烷基或取代或未取代的5-6元杂芳基, Y_1 为O、S、NH、NR⁹, R^9 选自取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基; X_1 和 X_4 独立地选自- CR^5 =或-N=, X_2 选自- CR^6 =或-N=, X_3 选自- CR^7 =或-N=, R^5 选自H、卤素或- C_{1-5} 烷基, R^6 和 R^7 各自独立地选自H、卤素、-OH、-NH₂、-COOH、-CN、-NO₂、-Y₁-R⁸、-NHCOR⁸、-N(- C_{1-3} 烷基)₂、-SO₂NHR⁸、-SO₂N(- C_{1-3} 烷基)₂、-CONH₂、-CONHR⁸、-COR⁸、-COOR⁸、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_{1-8} 烷基或取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基,或者所述 R^6 或 R^7 与它们附接的原子一起形成一个4-10元环; R^8 选自取代或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的杂芳基。

[0012] 优选地, R^1 中,所述 C_{1-4} 烷基被一个或至少两个独立选自-OH、-NH₂或卤素的基团所取代。

[0013] 优选地, R^2 中,所述苯基、5-6元杂芳基任选地被一个或至少两个独立选自卤素、-OH、-NH₂、-COOH、-CN、-NO₂、- C_{1-3} 烷基、-Y₁- C_{1-3} 烷基、-Y₁- C_{1-3} 卤代烷基取代的苯基或5-6元杂芳基。

[0014] 优选地, R^3 中,所述 C_{1-7} 烷基任选地被一个或至少两个独立选自如下(i)、(ii)、(iii)组中的任一官能团取代:

[0015] (i) 卤素、- C_{1-2} 卤代烷基、-Y₁- C_{1-3} 烷基、-Y₁- C_{1-3} 卤代烷基、- C_{1-3} 链烯基或炔基;

[0016] (ii) - C_{3-7} 环烷基、- C_{3-7} 环烯基、4-7元杂环烷基,同时环烷基、杂环烷基任选地被一个或至少两个选自卤素、-OH、-NH₂、=O、-COOH、-CN、-NO₂、- C_{1-3} 烷基或- C_{1-3} 卤代烷基、-Y₁- C_{1-3} 烷基的基团所取代;

[0017] (iii) 苯环,5-6元杂芳基;同时苯环和5-6元杂芳基任选地被一个或至少两个选自卤素、-OH、-NH₂、-COOH、-CN、-NO₂、- C_{1-5} 烷基、-Y₁- C_{1-3} 烷基或-Y₁- C_{1-3} 卤代烷基的基团所取代。

[0018] 优选地, R^4 中, 所述 C_{1-5} 烷基、4-7元杂环烷基或5-6元杂芳基任选地被一个或至少两个独立选自卤素、-OH、-NH₂、=O、-COOH、-CN、-NO₂、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤代烷基或-Y₁-C₁₋₃烷基的基团所取代。

[0019] 优选地, R^6 和 R^7 中, 所述杂环烷基和杂芳基任选地被一个或至少两个独立选自卤素、-OH、-NH₂、=O、-COOH、-CN、-NO₂、-C₁₋₅烷基、-Y₁-C₁₋₃烷基或-Y₁-C₁₋₃卤代烷基的基团所取代。

[0020] 优选地, 所述 R^6 和 R^7 中, C_{1-8} 烷基和 C_{3-7} 环烷基任选地被一个或至少两个独立选自卤素、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤代烷基、-Y₁-C₁₋₃烷基、-Y₁-C₁₋₃卤代烷基的基团所取代。

[0021] 优选地, 所述 R^8 和 R^9 中, C_{1-8} 烷基、苯环、杂环烷基和杂芳基任选地被一个或至少两个独立选自卤素、-OH、-NH₂、=O、-COOH、-CN、-NO₂、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤代烷基、-C₃₋₇环烷基、-Y₁-C₁₋₃烷基的基团所取代。

[0022] 在本发明中, 各基团的限定中Y₁均具有如上所述相同的限定范围, 即Y₁为O、S、NH、NR⁹, R^9 选自-C₁₋₈烷基、-C₃₋₇环烷基、苯基、杂环烷基或杂芳基。

[0023] 优选地, 所述在通式I化合物中, R^1 选自-C₁₋₃烷基; R^2 选自-H、卤素、-C₁₋₅烷基、-NHR⁴; R^3 为-C₁₋₄烷基, 同时-C₁₋₄烷基任选地被一个或至少两个独立选自如下(i)、(ii)、(iii)组中的任一官能团取代:

[0024] (i) 卤素、-C₁₋₂卤代烷基、-Y₁-C₁₋₃烷基、-Y₁-C₁₋₃卤代烷基;

[0025] (ii) -C₃₋₆环烷基、4-7元杂环烷基, 同时环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或至少两个独立选自卤素、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤代烷基取代;

[0026] (iii) 苯环, 5-6元杂芳基; 同时苯环和5-6元杂芳基各自任选地被一个或至少两个独立选自卤素和-C₁₋₅烷基的基团所取代;

[0027] R^4 选自-H、-C₁₋₅烷基、4-7元杂环烷基, 同时-C₁₋₅烷基、4-7元杂环烷基任选地被一个或至少两个独立选自卤素、羟基、氨基、=O、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤代烷基取代;

[0028] X_1, X_4 选自-CR⁵=或-N=; X_2 选自-CR⁶=或-N=; X_3 选自-CR⁷=或-N=; X_1, X_2, X_3, X_4 中, 没有或有一个或有两个为-N=;

[0029] R^5 选自H、卤素;

[0030] R^6 和 R^7 相同或不相同, 且各自独立地选自如下(iv)、(v)、(vi)组中的任一官能团:

[0031] (iv) -H、卤素、-CN、-O-R⁸、-NH₂、-NHCOR⁸、-N(-C₁₋₃烷基)₂、-SO₂NHR⁸、-SO₂N(-C₁₋₃烷基)₂、-COOH、-CONH₂、-CONHR⁸、-COR⁸、-COOR⁸;

[0032] (v) 4-7元杂环烷基和5-6元杂芳基, 同时杂环烷基和杂芳基各自任选地被一个或至少两个独立选自卤素、羟基、氨基、=O、-C₁₋₃烷基和-C₁₋₃烷氧基的基团所取代;

[0033] (vi) -C₁₋₅烷基、-C₃₋₇环烷基, 同时可任选地被一个或至少两个独立选自卤素、-C₁₋₃烷基、-C₁₋₃卤代烷基和-C₁₋₃烷氧基的基团所取代;

[0034] Y₁为O、S、NH、NR⁹;

[0035] R^8 和 R^9 选自-C₁₋₅烷基、-C₃₋₇环烷基和4-7元杂环烷基, 同时-C₁₋₅烷基可独立地被-C₃₋₇环烷基取代。

[0036] 更优先地, 在通式I化合物中,

[0037] R^1 选自甲基; R^2 选自-H、卤素、-C₁₋₄烷基、-NHR⁴;

[0038] R^3 是-C₁₋₄烷基, 同时-C₁₋₄烷基可独立地被一个或至少两个选自如下的官能团取

代:

[0039] (i) 卤素、 $-C_{1-2}$ 卤代烷基、 $-Y_1-C_{1-3}$ 烷基;

[0040] (ii) $-C_{3-6}$ 环烷基、4-7元杂环烷基,同时环烷基、杂环烷基各自任选地被一个或至少两个独立选自卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 卤代烷基取代;

[0041] (iii) 苯环,5-6元杂芳基;同时苯环和5-6元杂芳基各自任选地被一个或至少两个独立选自卤素和 $-C_{1-5}$ 烷基的基团所取代;

[0042] R^4 选自-H、 $-C_{1-5}$ 烷基、4-7元杂环烷基,同时 $-C_{1-5}$ 烷基、4-7元杂环烷基可任选地被一个或至少两个独立选自卤素、羟基、氨基、=O、 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 卤代烷基取代;

[0043] X_1, X_4 选自-CH=或-N=; X_2 选自 $-CR^6=$ 或-N=; X_3 选自 $-CR^7=$ 或-N=; X_1, X_2, X_3, X_4 中,没有或有一个或有两个为-N=;

[0044] R^6 和 R^7 选自如下任一官能团:H、卤素、-CN、 $-Y_1-R^8$ 、4-7元杂环烷基,同时杂环烷基任选地被一个或至少两个独立选自卤素、 $-C_{1-3}$ 烷基和 $-C_{1-3}$ 烷氧基的基团所取代;

[0045] Y_1 为O、S、NH;

[0046] R^8 独立地选自 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和4-7元杂环烷基,同时 C_{1-5} 烷基可任选地被 C_{3-7} 环烷基取代。

[0047] 在本发明中,所述的杂芳基为芳族的5-8元(例如5元、6元、7元或8元)单环、8-12元(例如8元、9元、10元、11元或12元)双环或11-14元(例如11元、12元、13元或14元)三环系统;所述的单环具有1-4个(例如1个、2个、3个或4个)杂原子,所述的双环具有1-6个(例如1个、2个、3个、4个、5个或6个)杂原子,所述的三环具有1-9个(例如1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个或9个)杂原子。

[0048] 所述杂环烷基为在一个环状结构内包含除了碳之外的至少一个杂原子的有机化合物,其环状结构是非芳族的;所述的杂环烷基选自吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡咯基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基或二噁烷基等。

[0049] 在本发明中,所述的杂芳基选自吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、喹啉基、吡唑基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、三唑基、噻二唑基、异喹啉基、吡唑基、苯丙噁唑基、苯并呋喃基、吡嗪基、咪唑并吡啶基、四唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、以及1,3-二氧戊环基、异喹啉基、吡啶基、1H-吡啶基、1H-苯并[d]咪唑基、1H-吡啶基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基、苯并[d]噻唑基或H-吡啶-3(2H)-酮基。

[0050] 在本发明中,所述的烷基,意味着饱和的直链或支链非环烃,该烃典型地具有1-10个碳原子。代表性的饱和的直链烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基及正癸基;而饱和的支链烷基包括异丙基、仲-丁基、异丁基、叔-丁基、异戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基戊基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、2-甲基-4-乙基戊基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2-甲基-4-乙基己基、2,2-二乙基戊基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基、3,3-二乙基己基等。

[0051] 在本发明中,所述的含有苯并[d]异恶唑母核的双杂环类化合物,亦涵盖其简单的同位素衍生物,如其上H被D取代, C^{12} 被 C^{13} 取代。

[0052] 术语“卤素”是指-F、-Cl、-Br或-I。

[0053] 术语“卤代烷基”是指经卤素单、双或多取代的烷基基团,例如,二氟甲基和三氟甲基等。

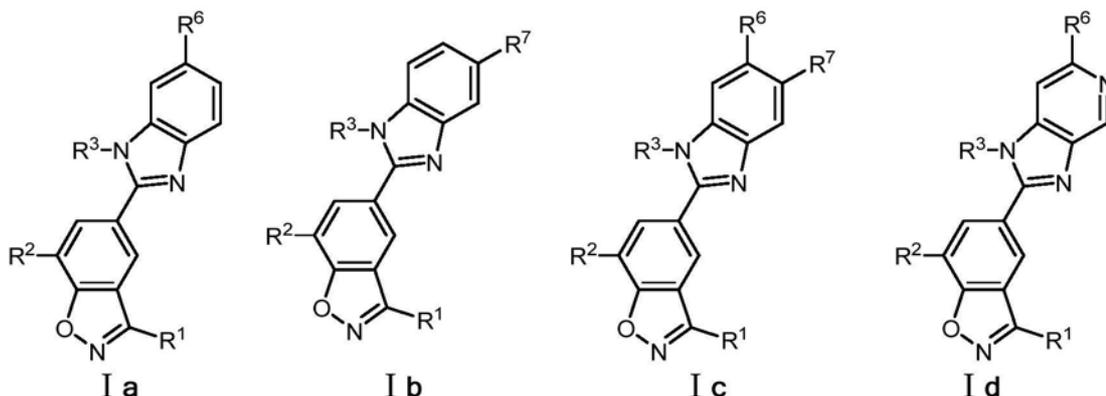
[0054] 术语“烷氧基”指经烷基上包含氧原子的基团。

[0055] 术语“卤代烷氧基”指经卤素单取代、双取代或多取代的烷氧基基团,如三氟甲氧基。

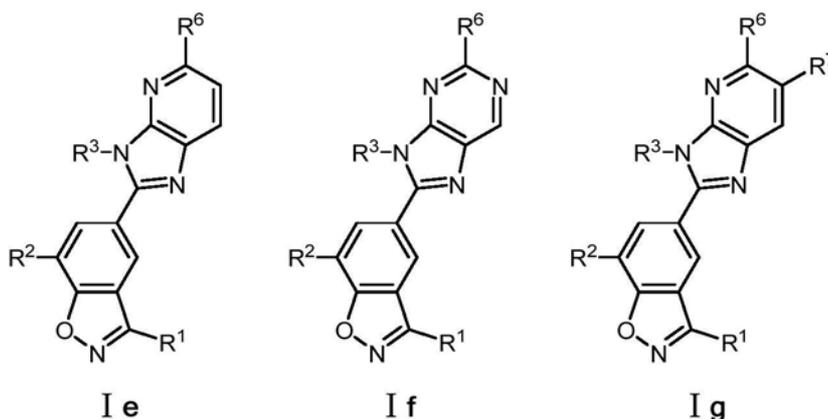
[0056] 术语“杂原子”意味着除了碳或氢之外的任何元素的原子。优选杂原子是氮、氧、硫以及磷。

[0057] 在本发明中,所述 C_{1-3} 指碳原子数可以为1、2或3个, C_{1-4} 指碳原子数可以为1、2、3或4个, C_{1-5} 指碳原子数可以为1、2、3、4或5个, C_{1-7} 指碳原子数可以为1、2、3、4、5、6或7个, C_{1-8} 指碳原子数可以为1、2、3、4、5、6、7或8个, C_{3-7} 指碳原子数可以为3、4、5、6或7个。

[0058] 优选地,所述苯并[d]异恶唑类化合物为如下式Ia-Ig中的任意一种或至少两种的组合:



[0059]



[0060] 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^7 具有如上所述的限定范围。

[0061] 在本发明的优选实施方案中,所述苯并[d]异恶唑类化合物为如下化合物中的任意一种或至少两种的组合:

[0062] 3-甲基-5-(6-吗啉代-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]异恶唑;

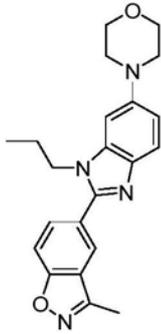
[0063] 5-(1-丁基-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑;

[0064] 7-溴-5-(1-丁基-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑;

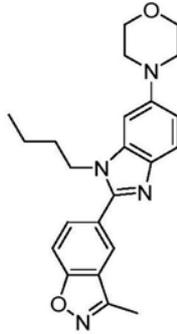
- [0065] 5-(1-(2-甲氧基乙基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0066] 5-(1-(环丙基甲基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0067] 5-(1-苄基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0068] 5-(1-苄基-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0069] 7-溴-5-(1-(2-甲氧基乙基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0070] 7-溴-5-(1-(环丙基甲基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0071] 7-溴-3-甲基-5-(6-吗啉代-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]异恶唑；
- [0072] 5-(6-氟-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0073] (S)-3-甲基-5-(6-(3-甲基吗啉代)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]异恶唑；
- [0074] 5-(1-(环己基甲基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0075] 7-溴-5-(1-(环己基甲基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0076] 5-(6-甲氧基-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0077] 2-(3-甲基苯并[d]异恶唑-5-基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈；
- [0078] (S)-5-(6-氟-1-(1-苄基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0079] (S)-3-甲基-5-(6-吗啉代-1-(1-苄基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]异恶唑；
- [0080] 5-(1-(仲丁基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0081] (S)-5-(1-(环己基甲基)-6-(3-甲基吗啉代)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0082] (S)-7-溴-5-(1-(环己基甲基)-6-(3-甲基吗啉代)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0083] 7-溴-5-(1-(环己基甲基)-6-(2-甲基哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0084] 5-(1-(环己基甲基)-6-(2-甲基哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0085] 5-(1-(环己基甲基)-6-(哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0086] 7-溴-5-(1-(环己基甲基)-6-(哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0087] 5-(1-(环己基甲基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-7-异丁基-3-甲基苯并[d]异恶唑；
- [0088] 7-异丁基-3-甲基-5-(6-吗啉代-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]异恶唑；
- [0089] 5-(1-(环己基甲基)-6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑；

[0090] 5-(1-(环己基甲基)-6-硫代吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑。

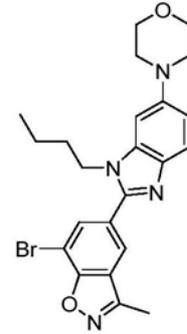
[0091] 进一步优选地,本发明所述苯并[d]异恶唑类化合物为如下式(1)-式(29)中的任意一种或至少两种的组合:



式(1)

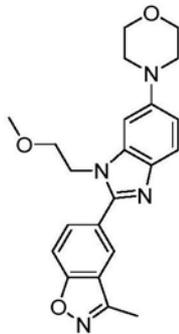


式(2)

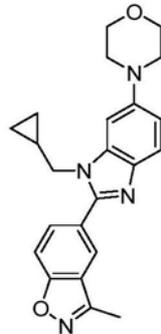


式(3)

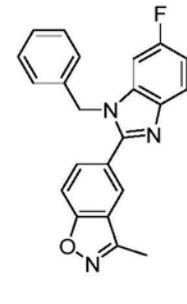
[0092]



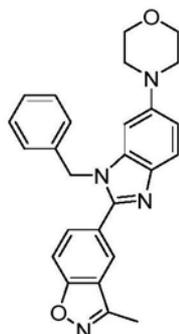
式(4)



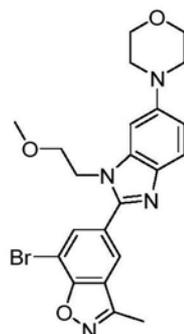
式(5)



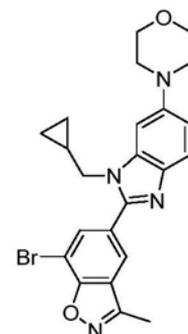
式(6)



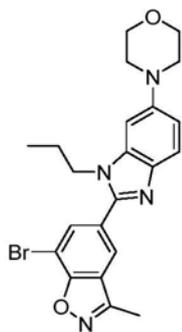
式(7)



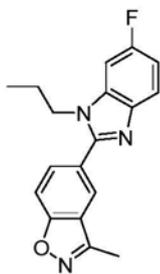
式(8)



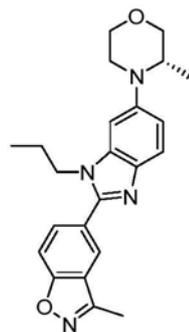
式(9)



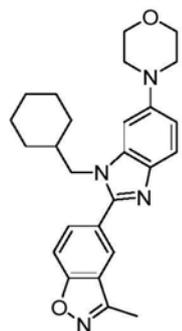
式 (10)



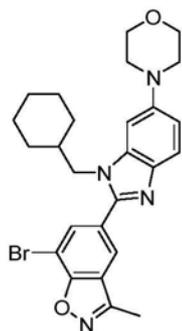
式 (11)



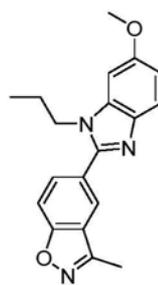
式 (12)



式 (13)

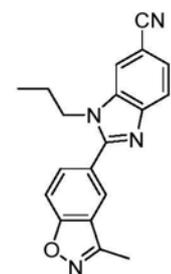


式 (14)

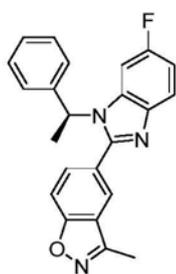


式 (15)

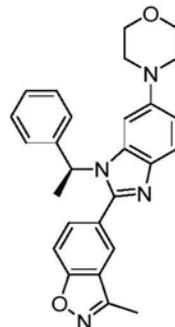
[0093]



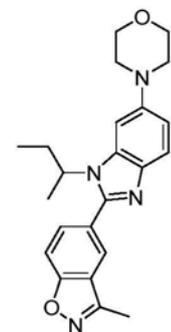
式 (16)



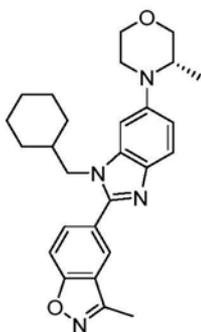
式 (17)



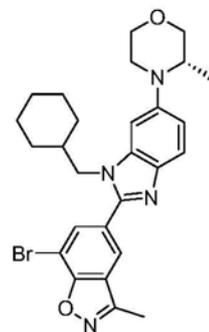
式 (18)



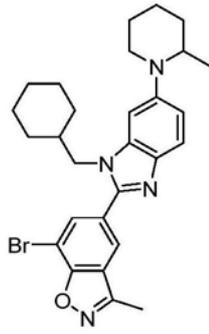
式 (19)



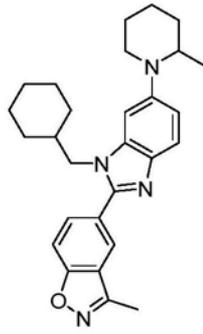
式 (20)



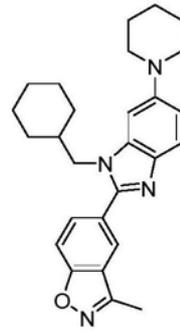
式 (21)



式 (22)

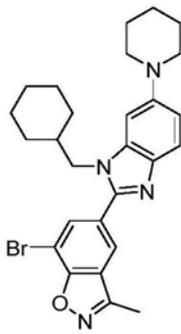


式 (23)

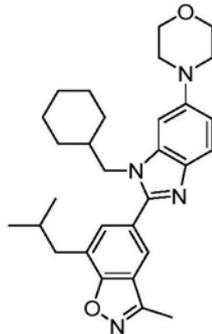


式 (24)

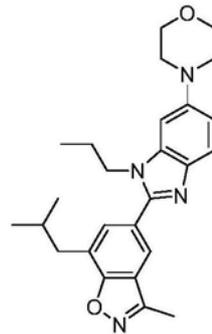
[0094]



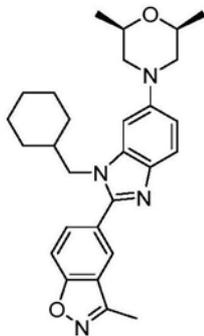
式 (25)



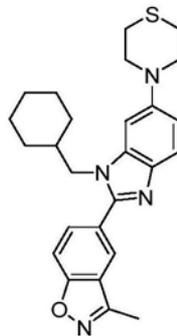
式 (26)



式 (27)



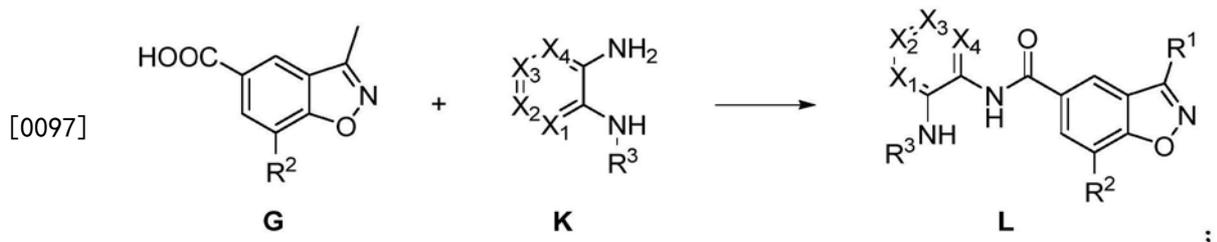
式 (28)



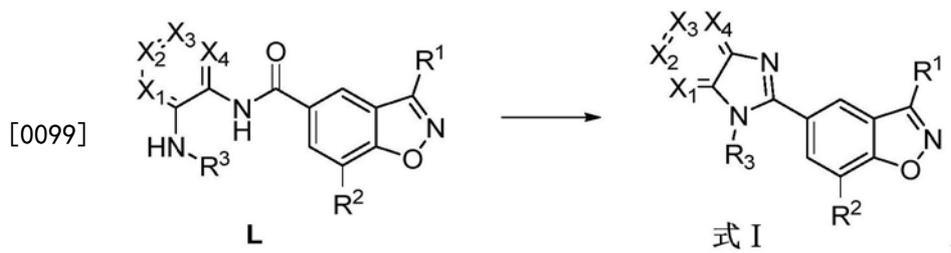
式 (29)

[0095] 另一方面,本发明提供如上所述的苯并[d]异恶唑类化合物的制备方法,所述制备方法包括以下步骤:

[0096] (1) 苯并异恶唑母核化合物G与二胺化合物K反应得到化合物L,反应式如下:



[0098] (2) 化合物L进行闭环反应,得到式I所示苯并[d]异恶唑类化合物,反应式如下:



[0100] 其中所述 R^1 、 R^2 、 R^3 以及 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 具有如上文所述的限定范围。

[0101] 优选地,步骤(1)所述苯并异恶唑母核化合物G与二胺化合物K的摩尔比为1:(1-2),例如1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9或1:2,优选1:(1.1-1.5)。

[0102] 优选地,步骤(1)所述反应在缩合剂存在下进行,所述缩合剂为HATU(2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯)或TBTU(0-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸酯)。

[0103] 优选地,步骤(1)所述反应在有机碱环境下进行,所述有机碱为二异丙基乙胺或三乙胺。

[0104] 优选地,所述缩合剂与为苯并异恶唑母核化合物G的摩尔比为(1.1-1.6):1,例如1.1:1、1.2:1、1.3:1、1.4:1、1.5:1或1.6:1。

[0105] 优选地,步骤(1)所述反应的温度为室温。

[0106] 优选地,步骤(1)所述反应的时间为2-12小时,例如2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时或12小时。

[0107] 优选地,步骤(2)所述闭环反应在乙酸或多聚磷酸存在下进行。

[0108] 优选地,步骤(2)所述闭环反应的温度为100-150°C,例如100°C、110°C、120°C、130°C、140°C、150°C。

[0109] 优选地,步骤(2)所述反应的时间为1-5小时,例如1小时、1.3小时、1.5小时、2小时、2.5小时、3小时、3.5小时、4小时、4.5小时或5小时。

[0110] 另一方面,本发明提供了如上所述的苯并[d]异恶唑类化合物的药学上可接受的盐、异构体、外消旋体、前体药物、共结晶复合物或溶剂合物。

[0111] 在本发明中如上所述的苯并[d]异恶唑类化合物,可以以非溶剂化形式和药学上可接受的溶剂化形式存在,本发明包括非溶剂化和溶剂化形式。药学上可接受的溶剂非限制性地包括水、乙醇、异丙醇、乙醚、丙酮、DMSO等溶剂。

[0112] 在本发明中,所述药学上可接受的盐非限制性地包括无机酸盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐等;有机酸盐,如甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丙二酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、烟酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、苹果酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐等;烷基磺酸盐,如甲基磺酸盐、乙基磺酸盐等;芳基磺酸盐,如苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等。

[0113] 术语“异构体”指的是具有相同的化学构成,但是原子或基团的空间排布不同的化合物。主要有非对映异构体(diastereomers)和对映异构体(enantiomers)。

[0114] 术语“非对映异构体(diastereomers)”指的是具有两个或更多个不对称中心并且其分子不是彼此镜像的立体异构体。

[0115] 术语“对映异构体(enantiomers)”是指一种化合物的两种互为不能重叠的镜像立体异构体。两种对映异构体的等摩尔混合物被称为“消旋混合物”或“消旋体”。

[0116] 术语“前体药物(prodrug)”包括具有可在体内代谢的部分的化合物。通常,药物前体在体内通过酯酶或者其他机制代谢为活性药物。可以在化合物最终分离和纯化时原位制备这些药物前体,或将纯化的化合物以酸形式或羟基分别地与适合的酯化剂进行反应。

[0117] 另一方面,本发明提供一种BET溴基结构域受体抑制剂,其包括如上所述的苯并[d]异恶唑类化合物。

[0118] 在本发明中,所述苯并[d]异恶唑类化合物可以作为BET溴基结构域受体抑制剂,结合到BET溴基结构域,从而竞争组蛋白H4Kac肽的结合,抑制溴结构域的功能。

[0119] 在本发明中,所提供的苯并[d]异恶唑类化合物破坏包括BET家族溴结构域(bromodomain)与组蛋白末端的乙酰基-赖氨酸的相互作用。

[0120] 在某些实施方案中,使用Alphascreen方法检测以上所述结合。在某些实施方案中,使用热稳定迁移实验(TSA)来测定结合特异性。

[0121] 在本发明中,术语“BET溴结构域”是指由大约110个氨基酸组成的蛋白质结构域,这个结构域主要由四个 α 螺旋构成的一种左旋束,该结构域可与染色质相互作用。常见的BET家族蛋白包括两个溴基结构域和一种额外末端结构域的多肽或片段,其具有转录调控活性或识别并结合乙酰化-赖氨酸活性。示例性的BET家族成员包括BRD2、BRD3、BRD4以及BRDT。

[0122] 本发明的苯并[d]异恶唑类化合物通过抑制BET溴结构域蛋白,进而调节下游信号通路,发挥特定功能,治疗与溴结构域蛋白相关的多种疾病。

[0123] 另一方面,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包括作为活性成分的如上所述的苯并[d]异恶唑类化合物。

[0124] 另一方面,本发明提供了如上所述的苯并[d]异恶唑类化合物或药物组合物在制备用于预防、治疗或改善癌症、细胞增殖性紊乱、炎症、自身免疫性疾病、败血症或病毒感染的药物中的应用。

[0125] 所述的炎症疾病包括:炎症盆腔疾病、尿道炎、皮肤晒伤、鼻窦炎、肺炎、脑炎、脑膜炎、心肌炎、肾炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、肠炎、皮炎、牙龈炎、胰腺炎、牛皮癣、过敏、克罗恩氏病、肠道综合症、溃疡性结肠炎、组织移植排斥、器官移植排斥、哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺疾病、自身免疫性疾病、自身免疫性脱发、贫血、肾小球肾炎、皮炎、多发性硬化症、硬皮病、血管炎、自身免疫性溶血性和血小板减少、肺出血肾炎综合征、动脉粥样硬化、阿狄森氏病、帕金森氏症、阿尔茨海默氏症、糖尿病、感染性休克、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、重症肌无力、桥本甲状腺炎、过敏性皮炎、退化性关节疾病、格林-巴利综合征、蕈样真菌病或急性炎症反应。

[0126] 所述的病毒感染包括:人类乳头瘤病毒、疱疹病毒、巴尔病毒、人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒感染。

[0127] 所谓“改善(ameliorate)”意味着减少、抑制、减弱、减小、阻滞、或稳定疾病的发展或进展。

[0128] 另一方面,本发明提供了如上所述的苯并[d]异恶唑类化合物或药物组合物在制

备预防、治疗或改善癌症的药物中的应用。

[0129] 适用本发明的化合物所治疗的示例性瘤包括,但并不局限于,白血病(例如,急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、急性成髓细胞性白血病、急性前髓细胞性白血病、急性骨髓单核细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、急性红白血病、混合性白血病、慢性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病)、多发性骨髓瘤、真性红细胞增多、皮肤T淋巴细胞瘤(CTCL)、淋巴瘤(霍奇金病、非霍奇金病)、沃尔丹斯特伦氏巨球蛋白血症、重链病、以及实体瘤,如肉瘤和癌(例如,纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠瘤、结肠直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、肾母细胞瘤。

[0130] 所述的癌症为:肾上腺肿瘤、听神经瘤、肢端黑色素瘤、肢端汗腺瘤、急性嗜酸性白血病、急性红色的白血病,急性淋巴母细胞性白血病、急性巨核细胞白血病、急性单核细胞的白血病、急性早幼粒细胞性白血病、腺癌、腺样囊性癌、脂肪组织肿瘤、肾上腺皮质癌、成人T细胞白血病/淋巴瘤、艾滋病相关淋巴瘤、肺泡横纹肌肉瘤、肺泡软肉瘤、成釉细胞的纤维瘤、间变性大细胞淋巴瘤、未分化甲状腺癌、血管肌脂肪瘤、血管肉瘤、星形细胞瘤、非典型畸形杆状的肿瘤、B细胞慢性淋巴细胞白血病、B细胞前淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤、基底细胞癌、胆道癌、膀胱癌、胚细胞瘤、骨肿瘤、棕色肿瘤、伯基特淋巴瘤、乳腺癌、脑癌、原位癌、软骨瘤、牙骨质瘤、髓系肉瘤、软骨瘤、脊索瘤、绒毛膜癌、脉络丛乳头状瘤、肾透明细胞肉瘤、颅咽管瘤、皮肤t细胞淋巴瘤、宫颈癌、结肠癌、小圆细胞肿瘤、细胞弥漫型B细胞淋巴瘤、神经上皮的肿瘤、无性细胞瘤、胚胎性癌内分泌腺肿瘤、内胚层窦肿瘤、食道癌、纤维瘤、纤维肉瘤、滤泡淋巴瘤、滤泡星形胶质细胞瘤、甲状腺癌胃肠道癌症、生殖细胞肿瘤、妊娠期绒毛膜癌、巨细胞成纤维细胞瘤、骨巨细胞瘤、神经胶质细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、颗粒细胞瘤、男性细胞瘤、胆囊癌症、胃癌、成血管细胞瘤、头部和颈部癌症、血管外皮细胞瘤恶性肿瘤、肝母细胞癌、细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、浸润性小叶癌、肠道癌症、肾癌、喉癌、致命的中线癌、白血病、睾丸间质细胞瘤、脂肪肉瘤、肺癌、淋巴管瘤、淋巴上皮瘤、淋巴瘤、急性淋巴管肉瘤,淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、肝癌,小细胞肺癌、非小细胞肺癌、麦芽淋巴瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性周围神经鞘瘤、边缘区b细胞淋巴瘤、肥大细胞白血病、纵隔生殖细胞肿瘤、乳腺髓样癌、髓样甲状腺癌、成神经管细胞瘤、黑色素瘤、脑膜瘤、默克尔细胞癌症、间皮瘤、转移性细胞癌、混合缪氏肿瘤、粘液性肿瘤、多发性骨髓瘤、肌肉组织肿瘤、蕈样黏液样脂肪肉瘤、粘液瘤、粘液肉瘤、鼻咽癌、神经母细胞瘤、神经纤维瘤、神经瘤、眼部癌症、嗜酸性、视神经鞘膜瘤、肿瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、乳头状甲状腺癌、肿瘤副神经节瘤、成松果体细胞瘤、垂体细胞瘤、前体T-淋巴母细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、腹膜癌、前列腺癌、胰腺癌、咽癌、肾细胞癌、肾髓样癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、直肠癌、肉瘤、精原细胞瘤、滋养细胞肿瘤、皮肤癌、小圆细胞肿瘤、小细胞癌、软组织肉瘤、生长抑素瘤、脊髓肿瘤、脾边缘带淋巴瘤、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、小肠癌症、鳞状细胞癌、胃癌、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、甲状腺癌症、移行细胞癌、喉癌、脐尿管癌、泌尿生殖癌症、子宫癌症、疣状癌、

视觉途径神经胶质瘤、外阴癌或阴道癌。

[0131] 所述的细胞增殖性紊乱疾病包括：良性软组织肿瘤、脑和脊髓肿瘤、眼睑和轨道肿瘤、肉芽肿、脂肪瘤、脑膜瘤、多发性内分泌瘤、鼻息肉、垂体肿瘤、泌乳素瘤、脂溢性角质的、胃息肉、甲状腺结节、肝血管瘤、声带结节、息肉、囊肿、藏毛病、皮肤纤维瘤、皮拉尔囊肿或化脓性肉芽肿。

[0132] 相对于现有技术，本发明具有以下有益效果：

[0133] 本发明提供了一类结构新颖的可作为BET溴结构域受体抑制剂的化合物，该类化合物可有效抑制BET家族蛋白的溴结构域，从而阻断BET家族蛋白与染色质组蛋白之间的相互作用，进而调节基因转录，引起下游信号通路的变化，并对多种疾病产生重要影响。本发明提供的苯并[d]异恶唑类化合物或其药物组合物可用于制备治疗或预防肿瘤形成、炎症、病毒感染、细胞增殖性紊乱、自身免疫性疾病、败血症等疾病的药物，对肿瘤的治疗具有良好的抑制作用，对其他疾病的治疗也具有改善作用，具有广阔的应用前景。

附图说明

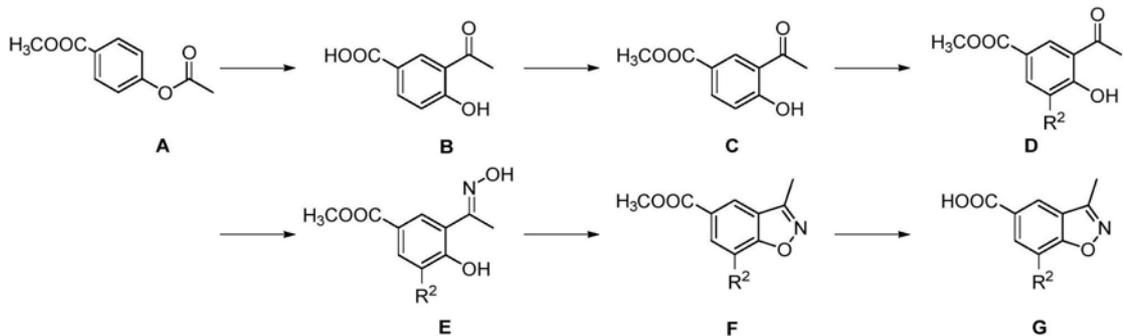
[0134] 图1为实施例20制备得到的化合物20在C4-2B小鼠移植瘤模型上对肿瘤的抑制效果图。

具体实施方式

[0135] 下面通过具体实施方式来进一步说明本发明的技术方案。本领域技术人员应该明了，所述实施例仅仅是帮助理解本发明，不应视为对本发明的具体限制。

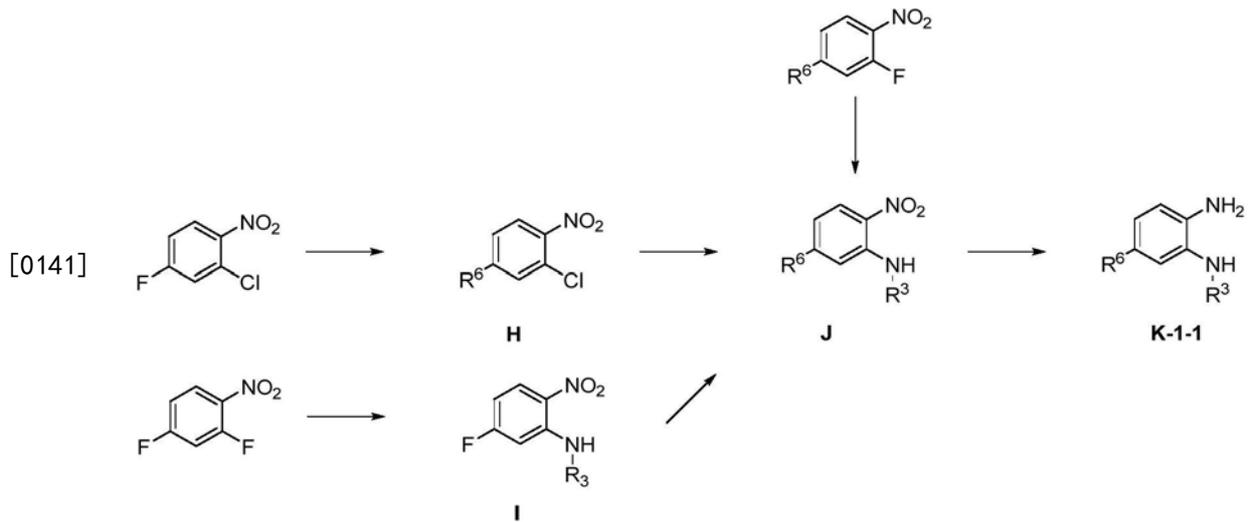
[0136] 本发明的苯并[d]异恶唑类化合物的制备方法所需原料的制备以及产物化合物的制备方法如下：

[0137] 苯并异恶唑母核的合成路线

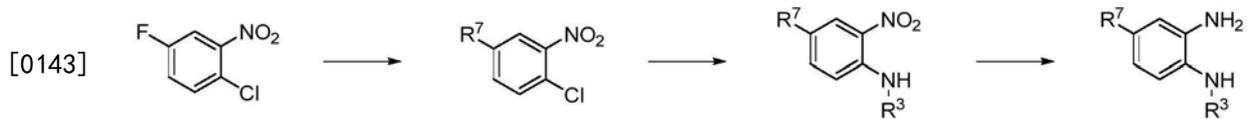


[0139] 各种二胺类中间体的合成路线

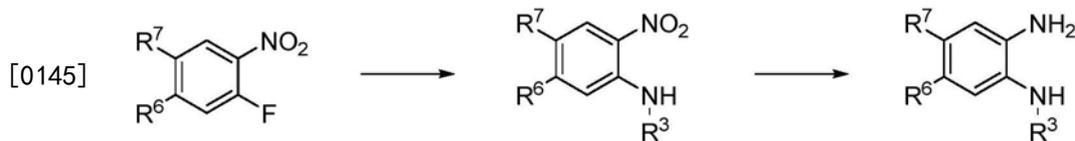
[0140] 可用于合成通式Ia类化合物的二胺类中间体的制备：



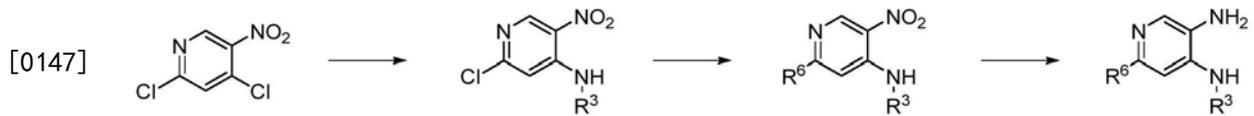
[0142] 可用于合成通式Ib类化合物的二胺类中间体的合成:



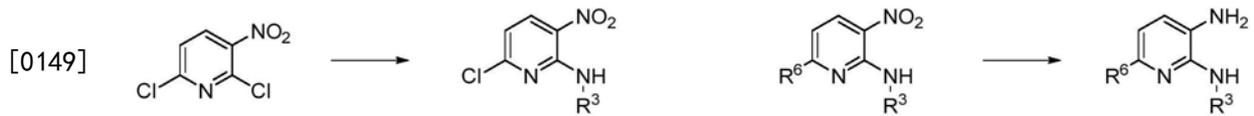
[0144] 可用于合成通式Ic类化合物的二胺类中间体的合成:



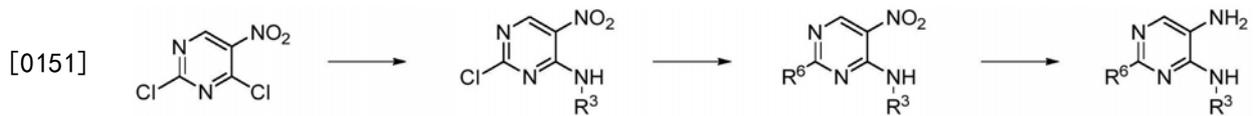
[0146] 可用于合成通式Id类化合物的二胺类中间体的合成:



[0148] 可用于合成通式Ie类化合物的二胺类中间体的合成:

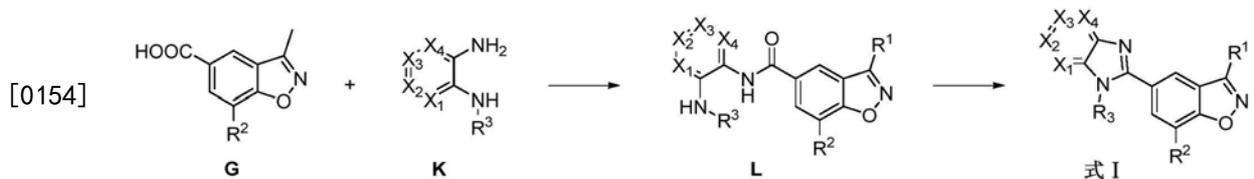


[0150] 可用于合成通式If类化合物的二胺类中间体的合成:



[0152] 关于更多的二胺类中间体的合成,并不局限于上述路线,更多中间体合成方案参见已报道的文献,及已公开的专利如WO 2015022332/WO 2014076237。

[0153] 目标化合物的合成方案:

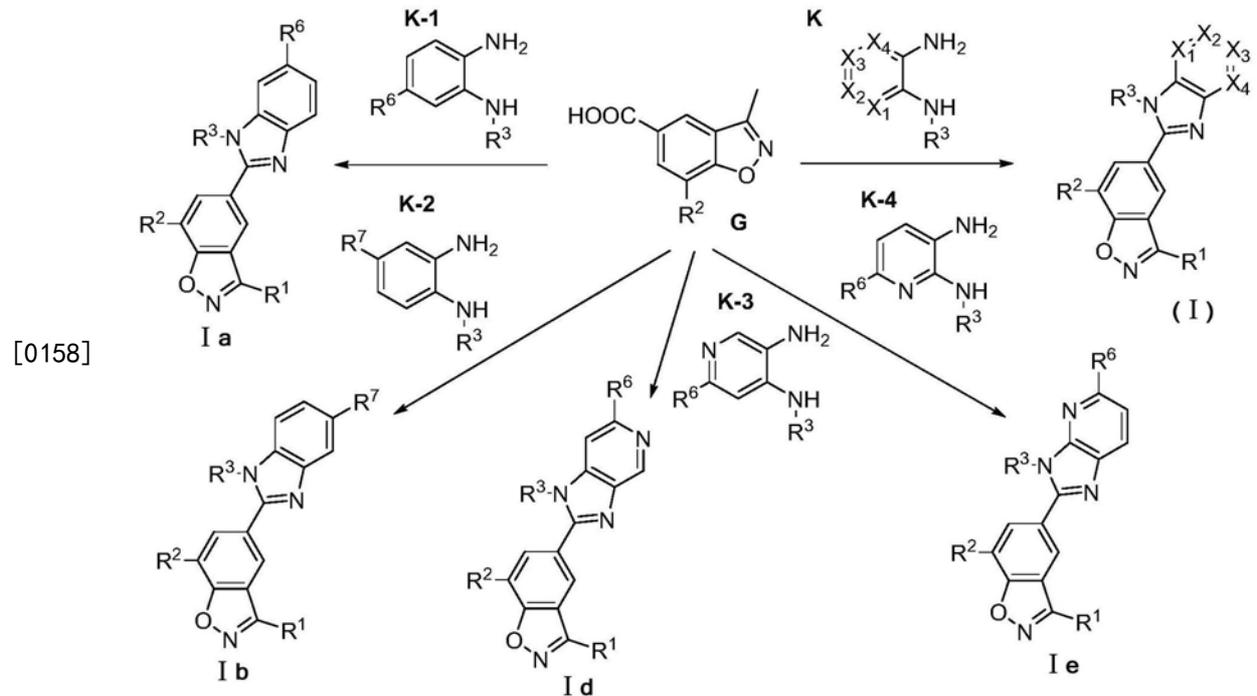


[0155] 第一步通过加入缩合剂 (HATU、TBTU等) 使酸G活化,或者使酸G生成相应的酰氯,

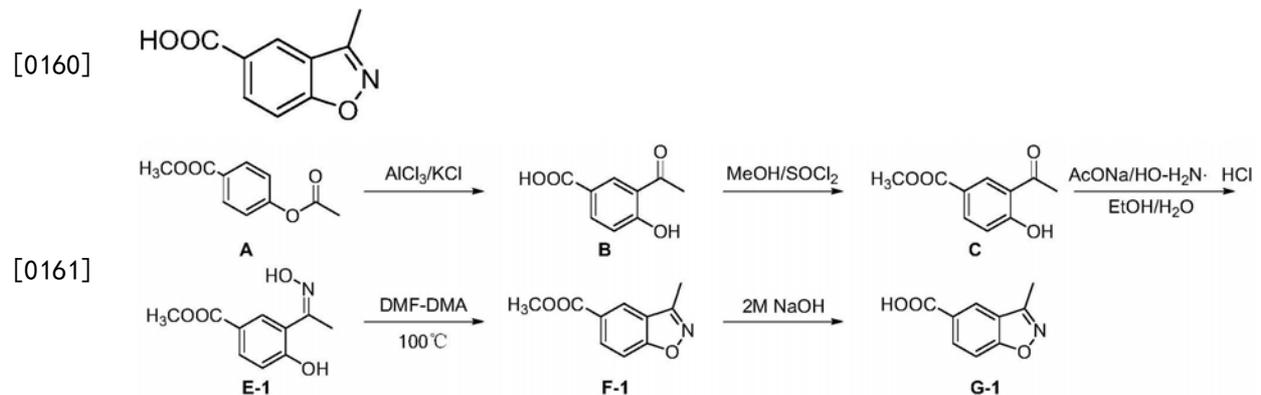
活化的酸与各种二胺缩合,得到缩合产物L;第二步将L进行关环得到式I所示苯并[d]异恶唑类化合物。

[0156] 需要提出的是,由于本发明的实施例数目有限,凡是采用上述方法,而只是更改二胺类 中间体所合成的目标化合物,都属于本发明通式所保护的范围(因二胺类中间体大部分可以 直接购买,或参照已公开的文献如专利WO 2015022332/WO 2014076237得以合成)。

[0157] 各类目标化合物的合成方案汇总如下:



[0159] 中间体1 3-甲基苯并[d]异恶唑-5-羧酸G-1的合成



[0162] 步骤1. 3-乙酰基-4-羟基苯甲酸B的制备:

[0163] 将4-乙酰氧基苯甲酸甲酯A (11g, 56.68mmol), AlCl_3 (22.67g, 170.05mmol) 和KCl (4.43g, 59.51mmol) 置于装有冷凝器和气体吸收器的500mL三颈圆底烧瓶中。将混合物在 120°C 加热搅拌30分钟,然后升温至 $155-170^\circ\text{C}$ 反应约1小时,直到形成棕色泡沫状固体。待反应体系冷却后,加入207mL 2N HCl和EtOH (41.4mL) 消化,并将所得悬浮液回流加热 0.5 小时。使用布氏漏斗抽滤粗产物并用乙醇重结晶,得到目标化合物为黄色固体 (9.0g, 88.3% 产率)。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 8.37 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J=8.7, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 2.67 (s, 3H)。ESIMS m/z $[\text{M-H}]^-$ 计算值=179.16;

实测值 = 179.1.

[0164] 步骤2. 3-乙酰基-4-羟基苯甲酸甲酯C的制备:

[0165] 将B(9.0g, 50.0mmol)溶于100ml甲醇溶液,并置于带有搅拌装置的冷浴中,将氯化亚砷(8.9ml, 75.0mmol)在15分钟内滴加入上述体系。后加热至65℃反应3小时,蒸除溶剂,加入水,抽滤收集粗产物,所得产物用饱和碳酸氢钠溶液洗涤并干燥,得到目标化合物,为浅黄色固体(8.0g, 82.4%产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ12.68 (s, 1H), 8.49 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.8, 1.9Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。

[0166] 步骤3. (Z)-4-羟基-3-(1-(羟基亚氨基)乙基)苯甲酸甲酯E-1的制备:

[0167] 将上步获得的化合物C(6.43g, 33.11mmol), 盐酸羟胺(3.68g, 52.98mmol)和乙酸钠(4.35g, 52.98mmol)加入到乙醇-水(56mL:24mL)混合溶剂中,混合物加热回流70分钟。完成后,将反应体系冷却,并将溶剂减压浓缩(至约10-15mL)。然后加入水(50mL),抽滤收集沉淀的固体,洗涤并干燥,得到目标化合物,为白色固体(6.37g, 92.0%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ12.19 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.03 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

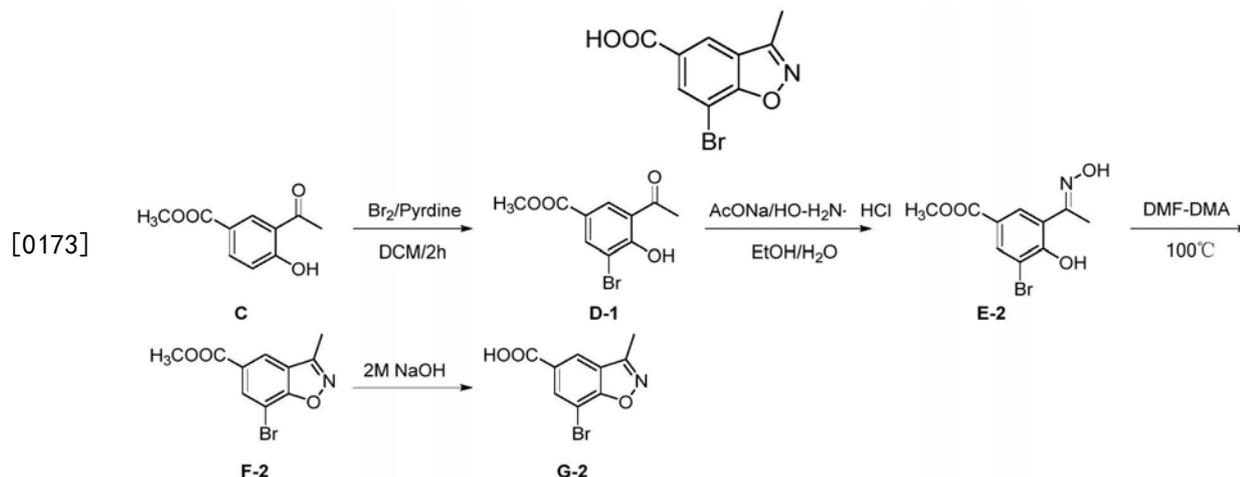
[0168] 步骤4. 3-甲基苯并[d]异恶唑-5-羧酸甲酯F-1的制备:

[0169] 向1,4-二氧六环(30mL)溶剂中加入上步获得的化合物E-1(5.37g, 25.70mmol),并在剧烈搅拌下滴加N,N-二甲基甲酰胺-二甲基缩醛(15.7mL)。将混合物加热至100℃并继续搅拌7分钟。结束后将反应体系冷却,并减压浓缩(至约10-15mL),然后加入水(40mL),抽滤收集沉淀的固体。将所得固体干燥用EA/PE(v/v=1:2)重结晶,得到目标化合物,为白色固体(3.0g, 61%产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.39 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。ESIMS m/z [M+H]⁺ calcd=192.19; found=192.1。

[0170] 步骤5. 3-甲基苯并[d]异恶唑-5-羧酸G-1的制备:

[0171] 将化合物F-1(3.0g, 15.7mmol)溶于甲醇(30mL)中,并加入2M NaOH水溶液(78.5mL),将反应体系在室温下搅拌过夜。完成后,减压旋去甲醇,冷却至0℃,并将混合物酸化至pH 5-6。过滤收集沉淀的固体,用水洗涤并减压干燥,得到目标化合物为白色固体(2.7g, 97.1%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ8.46 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.7Hz, 1H), 2.61 (s, 3H)。

[0172] 中间体2 7-溴-3-甲基苯并[d]异恶唑-5-羧酸G-2的制备



[0174] 步骤1. 3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯D-1的制备:

[0175] 化合物C (6g, 30.9mmol) 溶于DCM (40mL) 并搅拌, 后加入吡啶 (9.78mL, 123.6mmol), 然后取溴素 (1.74mL, 34.0mmol) 用10mL DCM稀释并滴加至上述体系。将反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后冷却至5℃, 滴加4N HCl (23.17mL)。分离有机相, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到棕色固体, 后将其在DCM/石油醚 (v/v=1/1, 30mL) 中搅拌1小时。过滤收集固体并干燥, 得到目标化合物为米白色粉末 (7.59g, 90%产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 13.42 (s, 1H), 8.45 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.42 (d, J=1.8Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。

[0176] 步骤2. (E)-3-溴-4-羟基-5-(1-(羟基亚氨基)乙基)苯甲酸甲酯E-2的制备:

[0177] 将上步得到的化合物D-1 (7.59g, 27.79mmol), 盐酸羟胺 (3.09g, 44.46mmol) 和乙酸钠 (3.65g, 44.46mmol) 加入到乙醇-水 (56mL:24mL) 混合溶剂中, 混合物加热回流70分钟。完成后, 将反应体系冷却, 并将溶剂减压浓缩 (至约10-15mL) 至固体析出。然后加入水 (50mL), 抽滤收集沉淀的固体, 洗涤并干燥, 得到目标化合物为白色固体 (6.77g, 84.6%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 13.47 (s, 1H), 12.13 (s, 1H), 8.06 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.05d, J=1.5Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

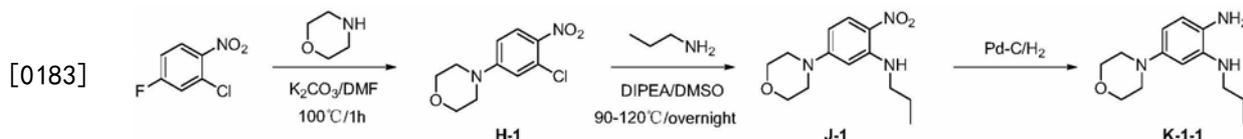
[0178] 步骤3. 7-溴-3-甲基苯并[d]异恶唑-5-羧酸甲酯F-2的制备:

[0179] 向1,4-二氧六环 (30mL) 中加入上步所得的化合物E-2 (6.77g, 23.49mmol), 并在剧烈搅拌下滴加N,N-二甲基甲酰胺-二甲基缩醛 (14.4mL)。将混合物加热至100℃并继续搅拌7分钟。结束后将反应体系冷却, 并减压浓缩 (至约10-15mL), 然后加入水 (40mL), 抽滤收集沉淀的固体。将所得固体干燥, 得到目标化合物, 为白色固体 (5.02g, 79.1%产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。

[0180] 步骤4. 7-溴-3-甲基苯并[d]异恶唑-5-羧酸G-2的制备:

[0181] 将F-2 (5.02g, 18.59mmol) 溶于甲醇 (30mL) 中, 并加入2M NaOH水溶液 (92.9mL), 将反应体系在室温下搅拌过夜。完成后, 减压旋去甲醇, 冷却至0℃, 将混合物酸化至pH 5-6。抽滤收集沉淀的固体, 用水洗涤并减压干燥, 得到目标化合物, 为白色固体 (4.7g, 98.7%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 8.47 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.32 (d, J=1.3Hz, 1H), 2.62 (s, 3H)。

[0182] 中间体3二胺中间体5-吗啉代-N¹-丙基苯-1,2-二胺K-1-1的制备:



[0184] 步骤1. 4-(3-氯-4-硝基苯基)吗啉H-1的制备:

[0185] 将2-氯-4-氟-1-硝基苯 (3.0g, 17.1mmol) 溶于DMF (10mL) 中, 然后加入吗啉 (1.56mL, 17.94mmol) 和K₂CO₃ (3.54g, 25.64mmol), 将反应置于100℃油浴中搅拌。1小时后, 将溶液冷却, 然后加入H₂O (50mL)。将析出的固体抽滤, 用水 (25mL) 洗涤, 然后干燥, 得到目标化合物, 为浅黄色固体 (4.0g, 96.7%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.03 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.00 (dd, J=9.4, 2.6Hz, 1H), 3.71 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.41 (t, J=4.8Hz, 4H)。

[0186] 步骤2. 5-吗啉代-2-硝基-N-丙基苯胺J-1的制备:

[0187] 将化合物4-(3-氯-4-硝基苯基)吗啉H-1 (500mg, 2.07mmol) 溶于DMSO (5mL), 后加

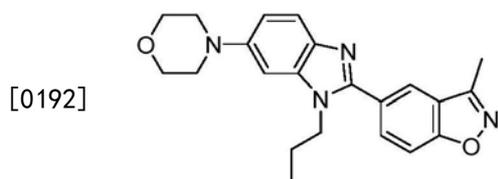
入丙胺 (365.89mg, 6.19mmol) 和DIPEA (0.5mL, 3.01mmol)。将反应混合物在95℃ 下搅拌过夜。反应完成后 (TLC监测), 加入水 (15mL) 并搅拌10分钟。将沉淀的固体抽滤, 洗涤并干燥, 得到目标化合物, 为黄色固体 (500mg, 91.3%产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.39 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.7Hz, 1H), 6.22 (dd, J=9.7, 2.6Hz, 1H), 5.89 (d, J=2.5Hz, 1H), 3.85 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.36 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.24-3.20 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.06 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0188] 步骤3. 5-吗啉代-N¹-丙基苯-1,2-二胺K-1-1的制备:

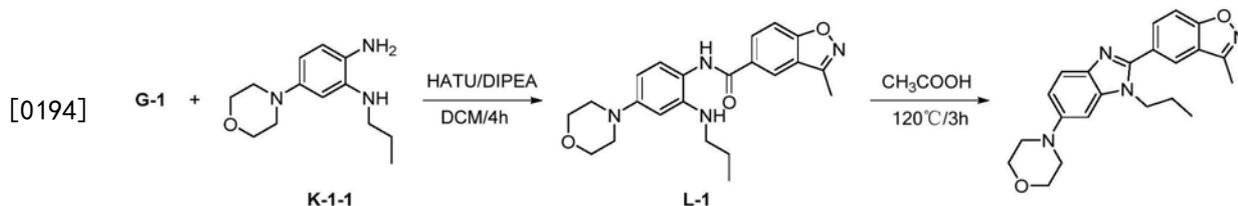
[0189] 5-吗啉代-2-硝基-N-丙基苯胺J-1 (500mg, 1.79mmol), 10%钯碳 (约含水55%) (80mg), 加入到MeOH (10mL) 和THF (15mL) 中, 并在氢气下室温搅拌过夜。使用硅藻土助滤过滤混合物, 并将滤液浓缩, 得到粗产物, 为紫黑色油状物, 其直接用于下一步骤 (371mg, 83.6%产率)。

[0190] 实施例1

[0191] 3-甲基-5-(6-吗啉代-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 苯并[d]异恶唑的合成



[0193] 合成路线如下:



[0195] 步骤1. 3-甲基-N-(4-吗啉代-2-(丙基氨基) 苯基) 苯并[d]异恶唑-5-甲酰胺L-1的制备:

[0196] 将化合物G-1 (200.7mg, 1.13mmol), 二异丙基乙胺 (438.15mg, 3.39mmol) 和HATU (644.5mg, 1.70mmol) 溶于10mL DMF。将反应混合物搅拌15分钟, 然后加入化合物K-1-1 (320.0mg, 1.36mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌5小时。反应完成后, 加水稀释并用EtOAc (3×20mL) 萃取。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱纯化, 得到目标化合物, 为白色固体 (230mg, 产率51.6%)。¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 9.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.23-6.21 (m, 2H), 4.85 (t, J=5.2Hz, 1H), 3.74 (t, J=4.0Hz, 4H), 3.08 (t, J=4.0Hz, 4H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.60-1.52 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0197] 步骤2. 3-甲基-5-(6-吗啉代-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 苯并[d]异恶唑 (98) 的制备:

[0198] 将化合物L-1 (200mg, 0.51mmol) 溶于5mL乙酸中, 并在120℃下搅拌3小时。反应完成后, 冷却, 加入NaHCO₃水溶液中和, EtOAc萃取。分离有机层, 用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱纯化, 得到目标化合物, 为白色固体 (61mg, 产率 31.8%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.03 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.72 (d, J=

8.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.18 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.94 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.23 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 2H), 0.87 (t, J=7.4Hz, 3H)。¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ163.21, 155.49, 152.29, 148.81, 137.96, 136.62, 130.72, 126.68, 123.16, 122.91, 120.44, 114.34, 110.23, 97.07, 67.20 (2×C), 51.27 (2×C), 46.42, 23.19, 11.42, 10.24. ESIMS m/z [M+H]⁺ calcd=377.19; found=377.1. HPLC分析: MeOH (0.5% NH₃ · H₂O) - H₂O (80:20), 9.54min, 99.26% 纯度。

[0199] 实施例2-15合成方法参照实施例1合成了如下实施例2-15的化合物

[0200] 实施例2

[0201] 5-(1-丁基-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0202] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.03 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.21 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.93 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.23 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 2H), 0.86 (t, J=7.4Hz, 3H)。¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ163.21, 155.49, 152.21, 148.79, 137.94, 136.59, 130.74, 126.64, 123.14, 122.86, 120.43, 114.33, 110.23, 97.04, 67.20 (2×C), 51.25 (2×C), 44.57, 31.85, 20.07, 13.70, 10.24. ESIMS m/z [M+H]⁺ calcd=391.21; found=391.1. HPLC分析: MeOH (0.5% NH₃ · H₂O) - H₂O (80:20), 11.66min, 97.39% 纯度。

[0203] 实施例3

[0204] 7-溴-5-(1-丁基-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0205] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.04 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.96 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.22 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.94 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.23 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.3Hz, 3H)。¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ160.85, 156.34, 150.73, 148.99, 137.86, 136.66, 133.46, 128.37, 123.91, 121.62, 120.57, 114.50, 103.17, 96.89, 67.18 (2×C), 51.15 (2×C), 44.64, 31.88, 20.08, 13.72, 10.50. ESIMS m/z [M+H]⁺ calcd=469.12&471.11; found=469.1&471.3. HPLC分析: MeOH (0.5% NH₃ · H₂O) - H₂O (80:20), 19.95min, 96.49% 纯度。

[0206] 实施例4

[0207] 5-(1-(2-甲氧基乙基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0208] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.20 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.01 (dd, J=8.7, 1.6Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.37 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.93 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.81 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.23 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.63 (s, 3H)。¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ163.27, 155.55, 152.86, 148.85, 137.93, 136.76, 131.46, 126.32, 123.50, 123.02, 120.46, 114.42, 110.11, 97.16, 70.75, 67.20 (2×C), 59.30, 51.25 (2×C), 45.06, 10.21. ESIMS m/z [M+H]⁺ calcd=393.18; found=393.1. HPLC分析: MeOH (0.5% NH₃ · H₂O) - H₂O (80:20), 7.62min, 96.61% 纯度。

[0209] 实施例5

[0210] 5-(1-(环丙基甲基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0211] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.85 (dd, $J=8.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.11 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.94 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.23 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.21-1.13 (m, 1H), 0.53 (q, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 0.16 (q, $J=5.1\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 163.21, 155.49, 152.26, 148.84, 137.94, 136.84, 130.93, 126.73, 123.10, 123.03, 120.40, 114.39, 110.21, 97.32, 67.20 (2×C), 51.26 (2×C), 49.03, 11.38, 10.25, 4.57 (2×C). ESIMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd=389.19; found=389.1. HPLC分析: MeOH(0.5% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)- H_2O (80:20), 9.54min, 96.51%纯度。

[0212] 实施例6

[0213] 5-(1-苄基-6-氟-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0214] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.61 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.11 (dd, $J=4.5, 1.8\text{Hz}$, 2H), 7.08 (dd, $J=9.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.96 (dd, $J=8.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.52 (s, 3H). ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 163.44, 161.06, 159.15 (d, $J=240.7\text{Hz}$, 1C), 155.46, 154.16, 139.57, 136.66, 136.56 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1C), 136.01, 130.72, 129.46 (2×C), 128.33, 126.01 (2×C), 125.49, 123.10, 122.97, 121.00, 120.92 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1C), 111.59, 111.39 (d, $J=25.2\text{Hz}$, 1C), 110.44, 97.44, 97.22 (d, $J=27.7\text{Hz}$, 1C), 48.80, 10.05. ESIMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd=358.13; found=358.1. HPLC分析: MeOH(0.5% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)- H_2O (80:20), 13.72min, 99.65%纯度。

[0215] 实施例7

[0216] 5-(1-苄基-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0217] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.91 ((d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.30 (m, 3H), 7.15 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 7.06 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 3.87 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.14 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.49 (s, 3H). ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 163.30, 155.46, 152.66, 149.08, 137.85, 137.45, 136.72, 130.78, 129.40 (2×C), 128.11, 126.06 (2×C), 126.00, 123.02, 122.73, 120.52, 114.40, 110.28, 96.93, 67.11 (2×C), 50.95 (2×C), 48.53, 10.05. ESIMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd=425.50; found=425.5. HPLC分析: MeOH- H_2O (80:20), 10.38min, 98.94%纯度。

[0218] 实施例8

[0219] 7-溴-5-(1-(2-甲氧基乙基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0220] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=8.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 4.37 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.93 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.85 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.23 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.62 (s, 3H). ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 160.86, 156.41, 151.54, 149.01, 137.81, 136.72, 134.39, 128.00, 123.73, 122.40, 120.59, 114.55, 102.91, 96.91, 70.60, 67.16 (2×C), 59.29, 51.13 (2×C), 45.24, 10.43. ESIMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd=471.10&473.09; found=471.0&473.0. HPLC分析: MeOH(0.5% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)- H_2O (80:20), 11.55min, 95.69%纯度。

[0221] 实施例9

[0222] 7-溴-5-(1-(环丙基甲基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0223] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=8.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.12 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.94 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.24 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.22-1.13 (m, 1H), 0.58 (q, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 0.21 (q, $J=5.2\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 160.86, 156.34, 150.81, 149.04, 137.83, 136.90, 133.66, 128.43, 123.85, 121.79, 120.53, 114.56, 103.13, 97.18, 67.18 (2 \times C), 51.16 (2 \times C), 49.05, 11.42, 10.51, 4.69 (2 \times C). ESIMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd=467.10&469.10; found= 467.0&469.0. HPLC分析: MeOH (0.5% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) - H_2O (80:20), 15.35min, 96.73%纯度。

[0224] 实施例10

[0225] 7-溴-3-甲基-5-(6-吗啉代-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]异恶唑

[0226] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.04 (dd, $J=8.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.15 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.93 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.23 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.91-1.80 (m, 2H), 0.89 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 160.92, 156.30, 150.86, 149.08, 137.95, 136.74, 133.53, 128.50, 123.95, 121.64, 120.63, 114.53, 103.20, 96.99, 67.21 (2 \times C), 51.22 (2 \times C), 46.52, 23.26, 11.42, 10.45. ESIMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd=455.10&457.10; found=455.3&457.5. HPLC分析: MeOH- H_2O (80:20), 13.62min, 96.09%纯度。

[0227] 实施例11

[0228] 5-(6-氟-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0229] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.84 (dd, $J=8.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J=8.8, 4.9\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J=8.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.03 (td, $J=9.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.17 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 2H), 0.86 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 163.34, 160.88, 158.97 (d, $J=240.7\text{Hz}$, 1C), 155.48, 153.75, 153.73 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1C), 139.52, 136.00, 135.90 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1C), 130.65, 126.15, 123.20, 123.04, 120.90, 120.82 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1C), 111.20, 111.01 (d, $J=23.9\text{Hz}$, 1C), 110.39, 97.15, 96.93 (d, $J=27.7\text{Hz}$, 1C), 46.75, 23.14, 11.32, 10.22. ESIMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd=310.34; found=310.5. HPLC分析: MeOH (0.5% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) - H_2O (80:20), 9.94min, 99.26%纯度。

[0230] 实施例12

[0231] (S)-3-甲基-5-(6-(3-甲基吗啉代)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]异恶唑

[0232] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J=8.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=8.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.17 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.68 (t, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.03 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 0.88 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR

(126MHz, CDCl_3) δ 163.29, 155.44, 152.50, 147.46, 138.73, 136.70, 130.73, 126.78, 123.20, 122.90, 120.45, 116.22, 110.23, 100.72, 72.71, 67.58, 53.47, 48.61, 46.50, 23.27, 12.80, 11.41, 10.18. ESIMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd=391.49; found=391.4. HPLC分析: MeOH (0.5% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) - H_2O (80:20), 10.58min, 99.14%纯度。

[0233] 实施例13

[0234] 5-(1-(环己基甲基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0235] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=8.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 4.09 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.94 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.23 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 3H), 1.45 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 1.12-0.98 (m, 3H), 0.81-0.69 (m, 2H). ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 163.15, 155.52, 152.67, 148.68, 137.89, 136.88, 130.96, 127.01, 123.12, 122.96, 120.39, 114.22, 110.22, 97.51, 67.21 (2×C), 51.26 (2×C), 50.95, 38.20, 30.95 (2×C), 26.11, 25.63 (2×C), 10.27. ESIMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd=431.24; found=431.1. HPLC分析: MeOH (0.5% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) - H_2O (80:20), 20.91min, 98.69%纯度。

[0236] 实施例14

[0237] 7-溴-5-(1-(环己基甲基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0238] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.04 (dd, $J=8.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.09 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.94 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.24 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 3H), 1.47 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 1.14-1.00 (m, 3H), 0.83-0.74 (m, 2H). ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 160.84, 156.32, 151.20, 148.95, 137.87, 137.04, 133.68, 128.81, 123.91, 121.72, 120.56, 114.42, 103.15, 97.42, 67.21 (2×C), 51.20 (2×C), 51.09, 38.44, 31.06 (2×C), 26.13, 25.68 (2×C), 10.47. ESIMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd=509.15&511.15; found=509.1&511.1. HPLC分析: MeOH (0.5% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) - H_2O (80:20), 35.13min, 99.31%纯度。

[0239] 实施例15

[0240] 5-(6-甲氧基-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0241] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.84 (dd, $J=8.6, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.97 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 4.17 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.88-1.79 (m, 2H), 0.87 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 163.21, 156.93, 155.48, 152.35, 137.81, 136.48, 130.70, 126.63, 123.15, 122.91, 120.59, 111.62, 110.23, 94.26, 56.14, 46.52, 23.12, 11.37, 10.22. ESIMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd=322.38; found=322.5. HPLC分析: MeOH (0.5% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) - H_2O (80:20), 10.41min, 99.49%纯度。

[0242] 实施例16

[0243] 2-(3-甲基苯并[d]异恶唑-5-基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲脒

[0244] 步骤1.N-(4-氰基-2-(丙基氨基)苯基)-3-甲基苯并[d]异恶唑-5-甲酰胺

[0245] 3-甲基苯并[d]异恶唑-5-羧酸 (150mg, 0.85mmol), 4-氨基-3-(丙基氨基)苄脒

(148.4mg, 0.85mmol), 2-氯-1-甲基吡啶碘盐 (CMPI) (521.2mg, 2.04mmol) 和三正丁胺溶于 15mL 甲 苯中。反应混合物加热至 90℃ 并在 N₂ 保护下搅拌 16 小时。完成后, 蒸发除去溶剂, 加入水 并用 EtOAc (3 × 20mL) 萃取。将合并的有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。粗产物通过^{键板}快速柱色谱纯化, 得到目标化合物, 为白色固体 (85mg, 产率 30.0%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.0Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.8, 1.6Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 2H), 5.62 (t, J = 5.5Hz, 1H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.62-1.53 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4Hz, 3H)。

[0246] 步骤 2. (3-甲基苯并[d]异恶唑-5-基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-腈

[0247] 将 WJ126 (70mg, 0.21mmol) 溶于 5mL 乙酸中, 并在 120℃ 下搅拌 3 小时。反应完成后, 冷却, 加入 NaHCO₃ 水溶液中和, EtOAc 萃取。分离有机层, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱纯化, 得到目标化合物, 为白色固体 (45mg, 产率 67.7%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 1.4Hz, 1H), 4.26 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.93-1.81 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.4Hz, 3H)。¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ 163.61, 156.30, 155.48, 146.05, 135.49, 130.54, 126.27, 125.28, 123.37, 121.09, 119.93, 115.24, 110.68, 105.98, 46.98, 23.38, 11.33, 10.23. ESIMS m/z [M+H]⁺ calcd = 317.36; found = 317.3. HPLC 分析: MeOH (0.5% NH₃ • H₂O) - H₂O (80:20), 8.01min, 100.00% 纯度。

[0248] 实施例 17-19 合成方法参照实施例 16, 合成得到以下实施例 17-19 的化合物

[0249] 实施例 17

[0250] (S)-5-(6-氟-1-(1-苯基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0251] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 3H), 7.23 (d, J = 7.4Hz, 2H), 7.02 (td, J = 9.3, 2.4Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.1, 2.3Hz, 1H), 5.87 (q, J = 7.1Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.94 (d, J = 7.1Hz, 3H)。¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.43, 160.31, 158.40 (d, J = 240.7Hz, 1C), 155.45, 154.25, 140.16, 139.52, 134.19, 134.08 (d, J = 13.9Hz, 1C), 130.68, 129.26 (2 × C), 128.17, 126.07 (3 × C), 123.28, 123.21, 121.03, 120.94 (d, J = 11.3Hz, 1C), 111.24, 111.04 (d, J = 25.2Hz, 1C), 110.42, 99.62, 99.40 (d, J = 27.7Hz, 1C), 54.96, 19.18, 10.16. ESIMS m/z [M+H]⁺ calcd = 372.42; found = 372.4. HPLC 分析: MeOH (0.5% NH₃ • H₂O) - H₂O (80:20), 16.31min, 97.98% 纯度。

[0252] 实施例 18

[0253] (S)-3-甲基-5-(6-吗啉代-1-(1-苯基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]异恶唑

[0254] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6, 1.5Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.2Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.1Hz, 1H), 5.87 (q, J = 7.0Hz, 1H), 3.83 (t, J = 4.8Hz, 4H), 3.07-3.01 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.93 (d, J = 7.1Hz, 3H)。¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ 163.28, 155.45, 152.72, 148.26, 140.15, 138.46, 135.07, 130.79, 129.10 (2 × C), 127.93, 126.63, 126.20 (2 × C), 123.12 (2 × C), 120.51, 114.20, 110.24, 99.55, 67.08 (2 × C), 54.68, 50.95 (2 × C), 19.27, 10.15. ESIMS m/z [M+H]⁺ calcd =

439.53; found=439.3. HPLC分析: MeOH (0.5% NH₃ · H₂O) - H₂O (80:20), 13.30min, 98.03% 纯度。

[0255] 实施例19

[0256] 5-(1-(仲丁基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0257] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.72 (dd, J=4.8, 3.6Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 3.93 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.21 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.70 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.67 (t, J=7.3Hz, 3H). ¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ 163.18, 155.45, 153.03, 148.22, 138.66, 134.50, 131.01, 127.04, 123.17, 123.09, 120.65, 114.16, 110.12, 99.37, 67.21 (2×C), 55.03, 51.35 (2×C), 28.13, 19.96, 11.30, 10.22. ESIMS m/z [M+H]⁺ calcd=391.49; found=391.4. HPLC分析: MeOH (0.5% NH₃ · H₂O) - H₂O (80:20), 10.64min, 99.11% 纯度。

[0258] 实施例20-27合成方法参照实施例1, 得到实施例20-27的化合物

[0259] 实施例20

[0260] (S)-5-(1-(环己基甲基)-6-(3-甲基吗啉代)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0261] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.09 (d, J=7.3Hz, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 3H), 1.45 (t, J=11.7Hz, 2H), 1.12-1.04 (m, 3H), 1.03 (d, J=6.2Hz, 3H), 0.79-0.72 (m, 2H). ¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ 163.22, 155.47, 152.89, 147.31, 138.68, 136.96, 130.96, 127.08, 123.16, 122.97, 120.40, 116.17, 110.22, 101.24, 72.72, 67.59, 53.46, 51.01, 48.72, 38.36, 31.03, 30.96, 26.15, 25.70, 25.68, 12.81, 10.22. ESIMS m/z [M+H]⁺ calcd=445.25; found=445.2. HPLC分析: MeOH-H₂O (80:20), 19.41min, 99.47% 纯度。

[0262] 实施例21

[0263] (S)-7-溴-5-(1-(环己基甲基)-6-(3-甲基吗啉代)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0264] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.09 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.95 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.84 (t, J=8.3Hz, 1H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.22 (t, J=8.5Hz, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.78 (s, 1H), 1.62-1.56 (m, 3H), 1.47 (t, J=11.1Hz, 2H), 1.08 (t, J=9.8Hz, 3H), 1.04 (d, J=5.7Hz, 3H), 0.85-0.74 (m, 2H). ¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ 160.81, 156.37, 151.37, 147.47, 138.38, 136.95, 133.64, 128.72, 123.90, 121.74, 120.50, 116.10, 103.16, 100.81, 72.62, 67.52, 53.28, 51.11, 48.19, 38.46, 31.05, 30.97, 26.10, 25.69, 25.67, 12.65, 10.52. ESIMS m/z [M+H]⁺ calcd=523.16&525.16; found=523.0&525.0. HPLC分析: MeOH (0.5% NH₃ · H₂O) - H₂O (80:20), 3.83min, 99.16% 纯度。

[0265] 实施例22

[0266] 7-溴-5-(1-(环己基甲基)-6-(2-甲基哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0267] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=8.8, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 4.07 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.11 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.66-1.62 (s, 2H), 1.60-1.53 (m, 3H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 3H), 0.98 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.87-0.74 (m, 2H).

[0268] 实施例23

[0269] 5-(1-(环己基甲基)-6-(2-甲基哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0270] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J=8.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 4.08 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.62-1.54 (m, 5H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 3H), 0.98 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.79-0.71 (m, 2H).

[0271] 实施例24

[0272] 5-(1-(环己基甲基)-6-(哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0273] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J=8.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.07 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.2 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.85-1.74 (m, 5H), 1.65-1.60 (m, 3H), 1.58-1.53 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.13-1.00 (m, 3H), 0.79-0.70 (m, 2H).

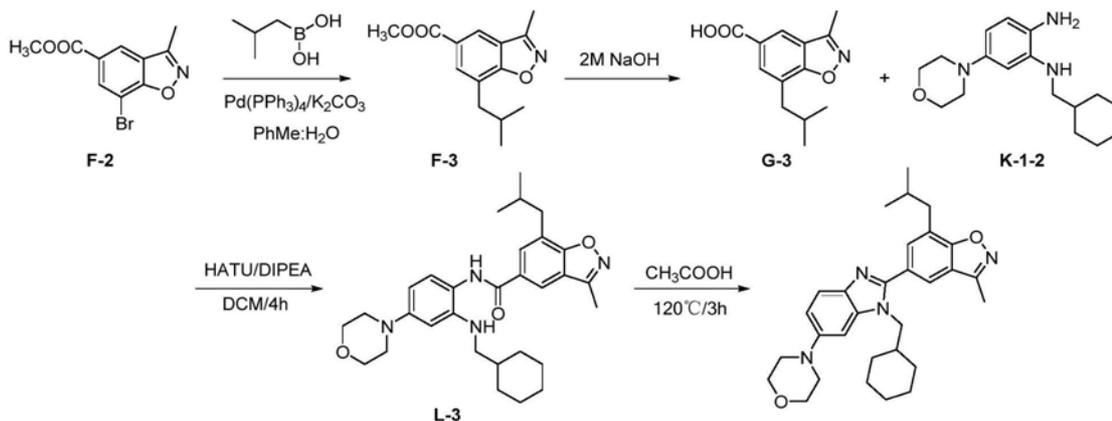
[0274] 实施例25

[0275] 7-溴-5-(1-(环己基甲基)-6-(哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

[0276] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=8.9, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 4.07 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.20 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 5H), 1.67-1.61 (m, 3H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.16-1.01 (m, 3H), 0.82-0.73 (m, 2H).

[0277] 实施例26

[0278] 5-(1-(环己基甲基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-7-异丁基-3-甲基苯并[d]异恶唑



[0279]

[0280] 步骤1. 7-异丁基-3-甲基苯并[d]异恶唑-5-羧酸甲酯F-3的制备。将化合物F-2 (700mg, 2.59mmol), 异丁基硼酸 (528.42mg, 5.18mmol), K_2CO_3 (714.8mg, 5.18mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (224.3mg) 溶于甲苯 (20mL) 和水 (0.5mL) 中, 混合物在氩气保护下加热至回流。通过TLC监测反应。完成后, 过滤混合物, 将滤液蒸发至干。残余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空浓缩, 粗产物通过快速柱色谱纯化, 得到目标化合物 (263mg, 41% 产率)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.82 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.21-2.09 (m, 1H), 0.95 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

[0281] 以下步骤2-4合成过程参照实施例1。

[0282] 步骤2. 7-异丁基-3-甲基苯并[d]异恶唑-5-羧酸G-3的制备。 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 13.11 (s, 1H), 8.30 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 2.80 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 1H), 0.89 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

[0283] 步骤3. N-(2-((环己基甲基)氨基)-4-吗啉代苯基)-7-异丁基-3-甲基苯并[d]异恶唑-5-甲酰胺L-3的制备。 1H NMR (500MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.98 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.24-6.21 (m, 2H), 4.81 (brs, 1H), 3.74 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 3.09 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 2.92 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.78 (d, $J=12.7$ Hz, 2H), 1.66 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 1.61 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.21-1.08 (m, 3H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.92 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。

[0284] 步骤4. 5-(1-(环己基甲基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-7-异丁基-3-甲基苯并[d]异恶唑的制备。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 3.23 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 2.87 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 3H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 3H), 0.97 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 0.78-0.70 (m, 2H)。ESIMS m/z $[M+H]^+$ calcd=487.66; found=487.5。

[0285] 实施例27

[0286] 7-异丁基-3-甲基-5-(6-吗啉代-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯并[d]异恶唑。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.16 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 3.23 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 2.87 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 2H), 0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

=6.6Hz, 6H), 0.87 (t, J=7.4Hz, 3H). ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 162.64, 155.68, 152.71, 148.80, 138.08, 136.69, 131.14, 126.83, 125.12, 122.77, 120.45, 120.29, 114.26, 97.13, 67.24 (2×C), 51.36 (2×C), 46.47, 39.58, 29.00, 23.23, 22.61 (2×C), 11.38, 10.31. ESIMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd = 432.25; found = 433.3. HPLC分析: MeOH (0.5% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) - H_2O (80:20), 25.15min, 98.99% 纯度。

[0287] 实施例28

[0288] 5-(1-(环己基甲基)-6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑

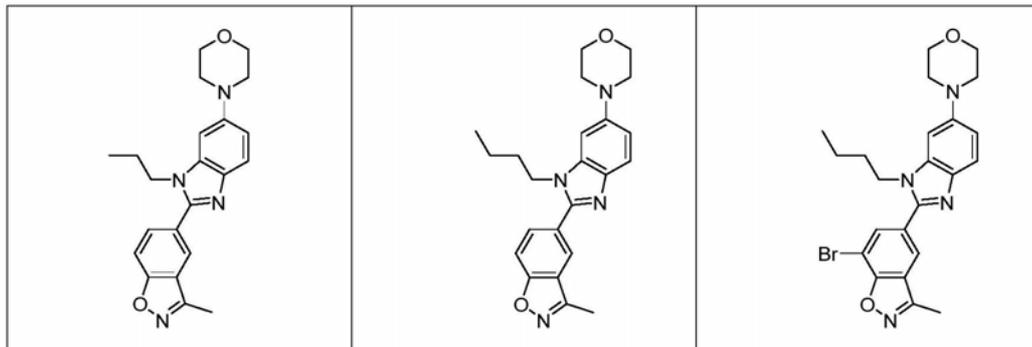
[0289] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.70 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.67 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.09 (d, J=7.4Hz, 2H), 3.97-3.84 (m, 2H), 3.47 (d, J=10.7Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.57-2.44 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 3H), 1.44 (d, J=13.5Hz, 2H), 1.31 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.13-0.99 (m, 3H), 0.81-0.67 (m, 2H).

[0290] 实施例29

[0291] 5-(1-(环己基甲基)-6-硫代吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基苯并[d]异恶唑 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.08 (d, J=7.4Hz, 2H), 3.58-3.47 (m, 4H), 2.96-2.78 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.84-1.69 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 3H), 1.45 (d, J=12.4Hz, 2H), 1.15-0.96 (m, 3H), 0.82-0.66 (m, 2H).

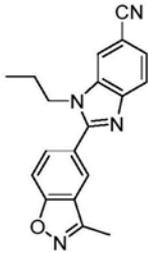
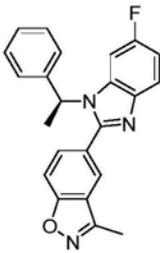
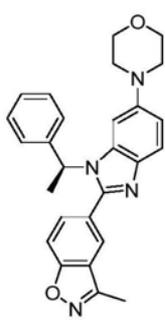
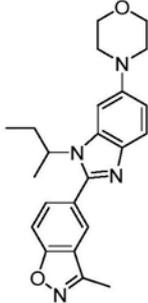
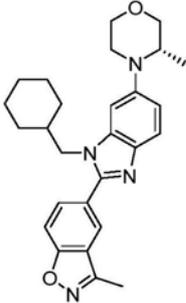
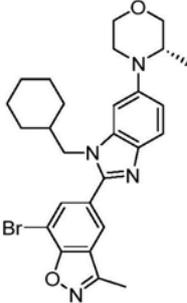
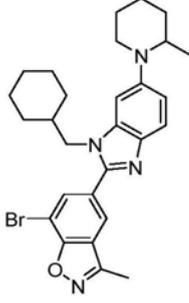
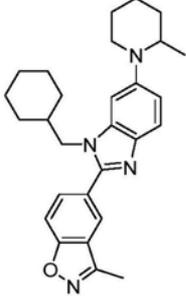
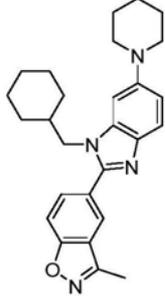
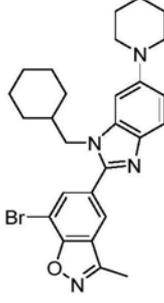
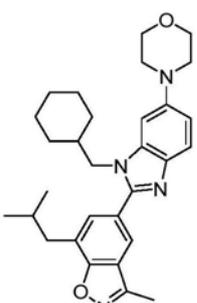
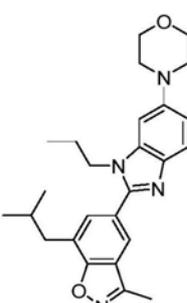
[0292] 表1实施例化学结构

[0293]

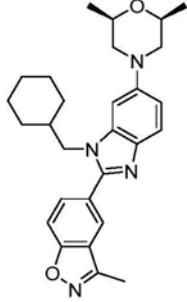
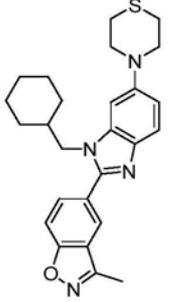


| 实施例 (1) | 实施例 (2) | 实施例 (3) |
|----------|----------|----------|
| | | |
| 实施例 (4) | 实施例 (5) | 实施例 (6) |
| | | |
| 实施例 (7) | 实施例 (8) | 实施例 (9) |
| | | |
| 实施例 (10) | 实施例 (11) | 实施例 (12) |
| | | |
| 实施例 (13) | 实施例 (14) | 实施例 (15) |
| | | |

[0294]

| | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| 实施例 (16) | 实施例 (17) | 实施例 (18) |
|  |  |  |
| 实施例 (19) | 实施例 (20) | 实施例 (21) |
|  |  |  |
| 实施例 (22) | 实施例 (23) | 实施例 (24) |
|  |  |  |
| 实施例 (25) | 实施例 (26) | 实施例 (27) |

[0295]

| | | | |
|--------|---|---|--|
| [0296] |  |  | |
| | 实施例 (28) | 实施例 (29) | |

[0297] 实施例30

[0298] 体外活性实验:本发明采用AlphaScreen检测技术验证本发明化合物的对BRD4 (1) 蛋白结合能力。

[0299] 实验目的为:测定本发明化合物对BRD4 (1) 蛋白的结合活性。

[0300] 实验材料:目的蛋白BRD4 (1) 50nM;实验缓冲液 (10×) MOPS (500mM), CHAPS (0.5 mM), NaF (500mM), BSA (1mg/mL), PH7.4;试剂盒中供体微珠5μg/mL,受体微珠 5μg/m;BRD4 (1) 配体, Peptide H4KAc4-biotin (SGRG {Lys-Ac} GG {Lys-Ac} GLG {Lys-Ac} GGA {Lys-Ac} RHR {Lys (biotin)}) 50nM;150μL 反应体系中:BRD4 (1):15μL, Peptide:15μL, 实验缓冲液:15μL, 去离子水:60μL, 小分子化合物:15μL, 供体微珠:15μL, 受体微珠:15μL。阳性抑制剂: (+) -JQ1。

[0301] 实验方法:将蛋白、Peotide加入反应溶液中,20℃孵育1.5小时,加入供体微珠和受体微珠,避光孵育1小时。转移至384孔板,每孔转移40μL液体,3个复孔,通过PE Envison2104 多功能检测酶标仪,激发波长:680nm,发射波长520-620nm检测读数。

[0302] 实施例31

[0303] 体外活性实验,本发明采用TSA检测技术验证本发明化合物的对BRD4 (1) 蛋白结合能力。

[0304] 实验目的:测定本发明化合物对BRD4 (1) 蛋白的结合活性。

[0305] 实验材料:目的蛋白BRD4 (1) 10μM;小分子化合物200μM;实验缓冲液 (10×) HEPES (100 mM), NaCl (1500mM), 甘油50%, pH7.5;染料, SYPRO®Orange (SIGMA) (5000×); 20μL 反应体系中:蛋白2μL, 染料2μL, 小分子化合物10μL, 实验缓冲液2μL, 去离子水4μL。阳性抑制剂: (+) -JQ1。

[0306] 实验方法:按上述体积将各组分加入到BIO-RAD 96孔黑色PCR板,冰上避光孵育30分钟,用CFX-96荧光定量PCR仪进行检测。程序为溶解曲线,30-75℃,每升高0.3℃读数一次,最终测得温度变化值。

[0307] 实施例30采用AlphaScreen检测技术验证结果及实施例31采用TSA检测技术验证结果 见表1:

[0308] 表1. 蛋白水平活性列表

| | 化合物 | Alphascreen (μM) | TSA($^{\circ}\text{C}$) |
|--------|---------|-------------------------------|---------------------------|
| | (+)-JQ1 | 0.14 | 11.0 |
| [0309] | 实施例 1 | +++ | 6.5 |
| | 实施例 2 | +++ | 5.9 |
| | 实施例 3 | +++ | 7.2 |
| | 实施例 4 | ++ | 5.0 |
| | 实施例 5 | +++ | 6.5 |
| | 实施例 6 | ++ | 3.5 |
| | 实施例 7 | ++ | 6.0 |
| | 实施例 8 | + | 4.5 |
| | 实施例 9 | ++ | 6.0 |
| | 实施例 10 | ++ | 6.2 |
| | 实施例 11 | + | 2.4 |
| | 实施例 12 | +++ | 7.5 |
| | 实施例 13 | ++++ | 5.2 |
| | 实施例 14 | ++++ | 9.0 |
| | 实施例 15 | + | 6.0 |
| | 实施例 16 | + | 1.2 |
| [0310] | 实施例 17 | NT | -0.3 |
| | 实施例 18 | + | 2.7 |
| | 实施例 19 | ++ | 4.8 |
| | 实施例 20 | ++++ | 7.8 |
| | 实施例 21 | ++++ | 7.2 |
| | 实施例 22 | - | 3.0 |
| | 实施例 23 | +++ | 4.8 |
| | 实施例 24 | NT | 0.6 |
| | 实施例 25 | +++ | 2.7 |
| | 实施例 26 | ++++ | 4.5 |
| | 实施例 27 | ++ | 2.7 |
| | 实施例 28 | NT | NT |
| | 实施例 29 | NT | NT |

[0311] 注:以上活性数据针对BET家族的BRD4 (1) 蛋白,++++:<0.35 μ M;+++:<1.5 μ M;++:<5 μ M;+:>5 μ M;NT表示未测试。

[0312] 表1分子水平活性数据表明,这些化合物可以有效结合BRD4 (1) 蛋白。

[0313] 实施例32

[0314] 体外活性实验,采用等温滴定量热法 (ITC) 检测技术验证本发明化合物的对BRD4 (1) 蛋白的结合能力。

[0315] 实验目的:测定本发明化合物对BRD4 (1) 蛋白的结合活性。

[0316] 实验方法:ITC实验使用ITC200仪器 (Microcal,GE Healthcare) 进行。所有实验在25 $^{\circ}$ C 下并在以1,000rpm搅拌的ITC缓冲液 (50mM HEPES,150mM NaCl,0.5mM TCEP和pH7.5) 中进行。将含溴结构域的蛋白质全部滴定到配体中,使用0.5 μ L的初始注射,然后进行20次相同的2 μ L注射,每次注射持续4秒,注射间隔180秒。配体和含有溴结构域的蛋白质的储备溶液用ITC缓冲液稀释至化合物浓度为40-60 μ M,蛋白质浓度为500-600 μ M,然后滴定。反应缓冲液中DMSO的最终浓度小于总体积的0.25%。为了估计蛋白质的稀释热的背景,将蛋白质在不同的实验中滴定到ITC缓冲液中。通过从蛋白质的独立滴定中减去缓冲液中放热的背景数据来校正稀释度的数据。在所有情况下,采用单一结合位点模式,使用非线性最小二乘法来获得化学计量 (n),焓变 (ΔH) 和结合常数 (K_d) 的最佳拟合值。随后用公式 $\Delta G = \Delta H - T \Delta S = -RT \ln K$ 计算热力学参数,其中 ΔG , ΔH , ΔS , T和R分别是自由能的变化,焓变,熵变,实验温度,气体常数。滴定一式三份,以确保重复性。MicroCalTM Origin7软件用于收集和处理数据。

[0317] 实施例32采用ITC检测技术验证部分代表性化合物结合活性结果见表2:

[0318] 表2. ITC测定代表性小分子与BRD4 (1) 蛋白的结合活性参数

[0319]

| 化合物 | K_d (nM) | N | ΔH (kcal/mol) | T ΔS (kcal/mol) | ΔG (kcal/mol) |
|---------------|---------------|------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
| (+)-JQ1 | 92 | 1.09 | -9.3 | 3.2 | -12.5 |
| 实施例 13 制备的化合物 | 123 | 1.14 | -4.3 | 5.1 | -9.4 |
| 实施例 14 制备的化合物 | 159 | 1.02 | -10.7 | -1.4 | -9.3 |
| 实施例 20 制备的化合物 | 81 | 1.18 | -11.9 | -2.2 | -9.7 |
| 实施例 21 制备的化合物 | 42 | 1.03 | -14.7 | -4.6 | -10.1 |

[0320] 表2所列化合物表现出与阳性对照 (+) -JQ1相当甚至略微优势的活性。

[0321] 实施例33

[0322] 实验目的:体外细胞生长抑制实验,采用细胞生长抑制实验验证本发明化合物对

前列腺 癌细胞的抑制效果。

[0323] 实验方法:将细胞接种于含有10%胎牛血清的100 μ LIMDM的96孔板中,密度为 1.2×10^4 个细胞/孔。24小时后,将50 μ L化合物(三次稀释)加入到每个孔中,终浓度为5nM至100 μ M。孵育72h后进行测定,向各孔中加入10 μ L CCK8试剂,37 $^{\circ}$ C保温4h。用Epoch多体积分光光度计系统(Bio-tek)检测450nm处的吸光度。抑制率以 $[(A450\text{给药}-A450\text{空白}) / (A450\text{对照}-A450\text{空白})] \times 100$ 计算。抑制曲线采用Graphpad (prism) 软件拟合,并获得GI₅₀值。

[0324] 实施例31采用细胞生长抑制实验检测技术结果见表3:

[0325] 表3. 代表性化合物细胞水平活性列表

| 化合物 | GIC ₅₀ (μ M) | |
|---------------|------------------------------|------------------|
| | LNCaP | C4-2B |
| MDV3100 | 38.90 \pm 2.52 | 39.21 \pm 1.70 |
| (+)-JQ1 | 1.07 \pm 0.10 | 1.53 \pm 0.12 |
| 实施例 13 制备的化合物 | 0.72 \pm 0.32 | 2.60 \pm 0.01 |
| 实施例 14 制备的化合物 | 0.59 \pm 0.32 | 1.39 \pm 0.12 |
| 实施例 20 制备的化合物 | 0.85 \pm 0.07 | 1.92 \pm 0.56 |
| 实施例 21 制备的化合物 | 0.99 \pm 0.25 | 1.9 \pm 0.47 |

[0327] 表3所列代表性化合物对两种前列腺癌细胞上的抑制效果显著优于MDV3100(前列腺癌 临床治疗药物),同时优于BET抑制剂(+)-JQ1。

[0328] 实施例34

[0329] C4-2B异种移植模型小鼠体内药效研究

[0330] 实验目的:异种移植小鼠实验,采用该实验验证本发明化合物在体内对肿瘤的抑制效果。

[0331] 实验方法:四周龄雄性小鼠(株:C.B-17/IcrHsd-Prkdcscid用于C4-2B)购自Harlan, Inc并用于肿瘤接种。在小鼠两侧的背侧皮下接种C4-2B肿瘤细胞(2×10^6 个细胞),细胞混 合于100 μ LPBS和Matrigel(1:1)的混合物中。当肿瘤体积达到约80mm³时,将小鼠随机 分成组(每组n=6),然后皮下注射100 μ l的空白对照液或化合物20(在15% Cremophor EL, Calbiochem, 82.5% PBS和2.5% 二甲基亚砜(DMSO) 制剂,每周5次。通过卡尺监测肿瘤 块的长度(L)和宽度(W),体积以mm³表示,用下式计算: $V = \pi/6 \times (L \times W^2)$ 。使用以下公式计算肿瘤生长抑制(TGI): $TGI = [1 - (T - T_0) / (C - C_0)] \times 100$,其中,T是特定实验日的平均肿瘤体积,T₀治疗初期的平均肿瘤体积;同样C和C₀分别是特定实验日和治疗初期空白组的平均肿瘤体积。

[0332] 实施例34采用小鼠移植瘤模型实验检测,选用C4-2B前列腺癌细胞异种移植的小鼠模 型,通过腹腔内注射(IP)媒介物(vehicle,对照组)或实施例20制备的化合物(给药剂量: 50mg/kg),每周给药五次,观察小鼠体内肿瘤体积的变化。数据表示为每个治疗组中动物 的平均肿瘤体积 \pm 标准偏差(对照组:6只小鼠,给药组:5只小鼠)。

[0333] 实施例20制备得到的化合物20在C4-2B小鼠移植瘤模型上对肿瘤的抑制效果的结果见图1:图1显示,化合物20在C4-2B小鼠移植瘤模型上具有显著的抑制体内肿瘤生长的效果,其TGI=51%。

[0334] 这些化合物通过有效结合包含溴结构域的蛋白(BRD2、BRD3、BRD4等),从而抑制下游信号通路,进而达到抑制肿瘤生长,改善炎症等效果。实施例34具体展示了其在体内抑制前列腺肿瘤生长的效果。根据现有已报道的证据也表明这类化合物具有成为治疗癌症、细胞增殖性紊乱、炎症疾病及自身免疫性疾病、败血症和病毒感染等疾病的潜力。

[0335] 申请人声明,本发明通过上述实施例来说明本发明的苯并[d]异恶唑类化合物机器制备方法和应用,但本发明并不局限于上述实施例,即不意味着本发明必须依赖上述实施例才能实施。所属技术领域的技术人员应该明了,对本发明的任何改进,对本发明所选用原料的等效替换及辅助成分的添加、具体方式的选择等,均落在本发明的保护范围和公开范围之内。

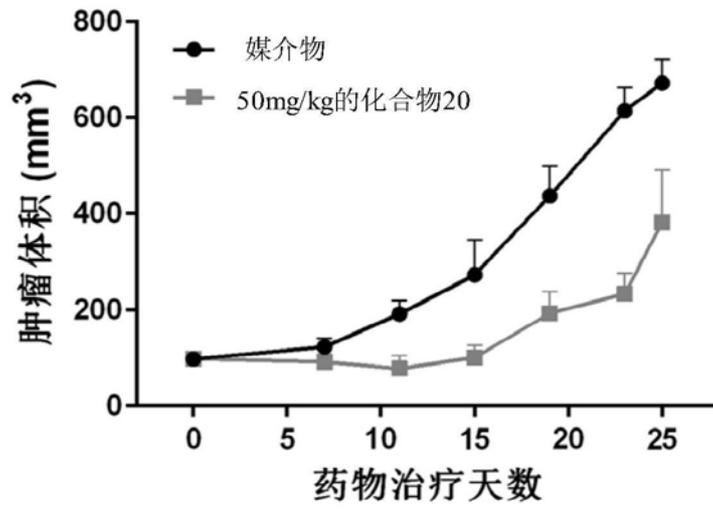


图1