

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101379044 B

(45) 授权公告日 2012.04.11

(21) 申请号 200780004658.8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2007.02.02

C07D 241/42(2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 263/56(2006.01)

06101580.6 2006.02.13 EP

C07D 265/14(2006.01)

C07D 265/36(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07D 267/14(2006.01)

2008.08.06

C07D 279/16(2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

C07D 413/12(2006.01)

PCT/EP2007/051013 2007.02.02

C07D 417/12(2006.01)

C07D 491/04(2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

C07D 498/04(2006.01)

W02007/093507 EN 2007.08.23

A61K 31/495(2006.01)

(73) 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

A61K 31/535(2006.01)

地址 瑞士巴塞尔

A61K 31/54(2006.01)

(72) 发明人 让·阿克曼 康拉德·辈莱切

A61K 31/55(2006.01)

西蒙娜·M·切卡雷利

A61P 3/00(2006.01)

奥迪勒·肖米耶纳

(56) 对比文件

帕特里齐奥·马太

EP 1243583 B1, 2005.09.28, 全文.

圣得·乌尔丽克·奥布斯特

JP 特开 2001-31652 A, 2001.02.06, 全文.

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

审查员 张恒君

公司 11021

代理人 柳春琦

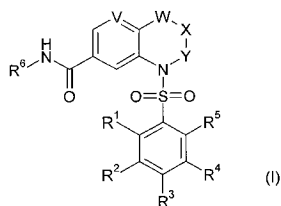
权利要求书 4 页 说明书 69 页

(54) 发明名称

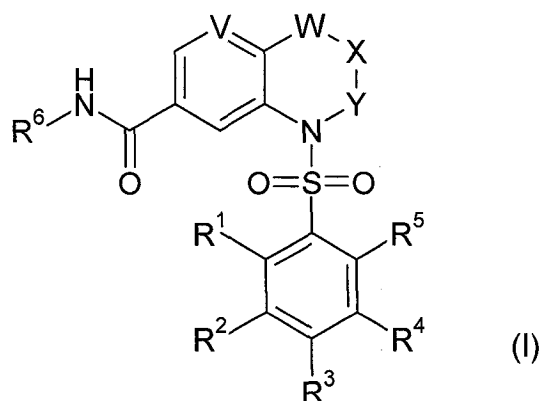
用于治疗糖尿病的杂双环磺酰胺衍生物

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的新的杂双环衍生物及其生理上可接受的盐和酯, 其中 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, V, W, X 和 Y 如说明书和权利要求书中所定义。这些化合物抑制 L-CPT1 并且可以用作药物。



1. 式 (I) 化合物：



其中

V 是 -C(R⁷)-；

W 是单键；

X 是 O；

Y 是 -C(R¹¹R¹²)C(R¹³R¹⁴)-；

R¹, R², R³, R⁴ 和 R⁵ 相互独立地为氢, 卤素, C₁₋₇-烷基或 C₁₋₇-烷氧基；

R⁶ 是苯基或噻唑基, 所述的基团任选被 1 至 2 个取代基取代, 所述的取代基选自: 卤素, 羧基 -C₁₋₇-烷基和 COOH; R⁷ 是氢或 C₁₋₇-烷基

R¹¹, R¹², R¹³ 和 R¹⁴ 为氢；

及其药用盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R¹, R², R³, R⁴ 和 R⁵ 相互独立地为氢, 卤素或 C₁₋₇-烷氧基。

3. 根据权利要求 1-2 中任何一项的化合物, 其中 R¹ 是 C₁₋₇-烷氧基。

4. 根据权利要求 1-2 中任何一项的化合物, 其中 R¹ 是甲氧基。

5. 根据权利要求 1-2 中任何一项的化合物, 其中 R², R³ 和 R⁵ 是氢。

6. 根据权利要求 1-2 中任何一项的化合物, 其中 R⁴ 是卤素。

7. 根据权利要求 1-2 中任何一项的化合物, 其中 R⁴ 是氯。

8. 根据权利要求 1-2 中任何一项的化合物, 其中 R⁶ 是 4-羧基-苯基, 3-氟-4-羧基-苯基, 3-氯-4-羧基-苯基, 4-羧基-甲基-苯基, 4-羧基-甲基-噻唑-2-基或 2-羧基-甲基-噻唑-4-基。

9. 根据权利要求 1-2 中任何一项的化合物, 所述的化合物选自：

4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

2-氯-4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-羧酸,

4-{{[4-(3-氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

4-{{[4-(2,5-二氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

4-{{[4-(5-氟-2-甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

4-{{[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

4-{{[4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

4-{{[4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

2-氟-4-{{[4-(3-氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

4-{{[4-(2,5-二氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

2-氟-4-{{[4-(5-氟-2-甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

4-{{[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸苯基酰胺,

(2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸,

(4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯基)-乙酸,

4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸苯基酰胺,

3-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

4-{{[1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-羰基]-氨基}-苯甲酸,

(2-{{[1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-羰基]-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸,和

(4-{{[1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-羰基]-氨基}-苯基)-乙酸,

及其药用盐。

10. 根据权利要求1-2中任何一项的化合物,所述的化合物选自:

4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基

基}-苯甲酸,

4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-2-氟-苯甲酸,

2-氯-4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸,

及其药用盐。

11. 根据权利要求 1-2 中任何一项的化合物,所述的化合物选自:

2-氯-5-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸,

(2-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-噻唑-4-基)-乙酸,

(4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯基)-乙酸,

(2-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-噻唑-5-基)-乙酸,

2-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-噻唑-5-羧酸,

(3-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯基)-乙酸,

3-(4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯基)-丙酸,

2-氟-4-[[4-(2-甲氧基-5-甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸,

(2-[[4-(甲苯-3-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-噻唑-4-基)-乙酸,

(2-[[4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-噻唑-4-基)-乙酸,和

(2-[[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-噻唑-4-基)-乙酸,

及其药用盐。

12. 根据权利要求 1-2 中任何一项的化合物,所述的化合物选自:

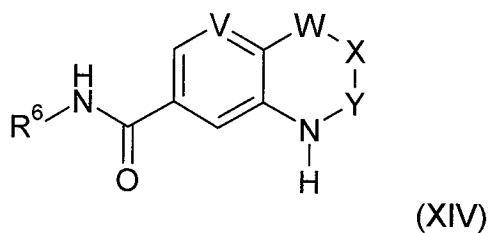
(2-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-噻唑-4-基)-乙酸,和

(4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯基)-乙酸

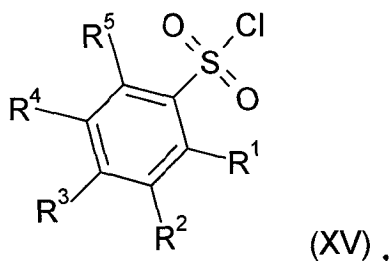
及其药用盐。

13. 一种制备如权利要求 1 定义的式 (I) 化合物的方法,该方法包括:

a) 将式 (XIV) 化合物

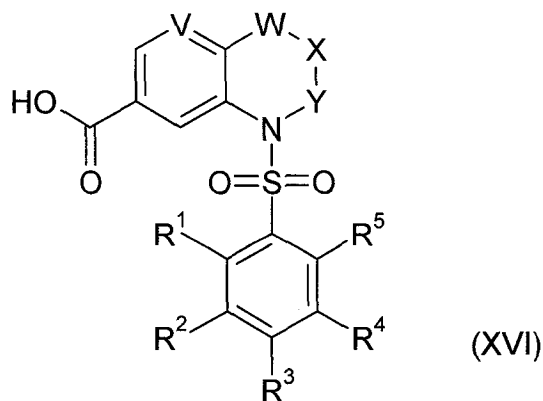


与式 (XV) 化合物反应



或

b) 将式 (XVI) 化合物



与化合物 R^6-NH_2 反应,

其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, V, W, X$ 和 Y 如权利要求 1 中所定义。

14. 药物组合物,其包含根据权利要求 1-12 中任何一项的化合物和药用载体和 / 或辅料。

15. 根据权利要求 1-12 中任何一项的化合物用于制备药物的用途,所述的药物用于治疗性和 / 或预防性治疗由 L-CPT1 抑制剂调节的疾病。

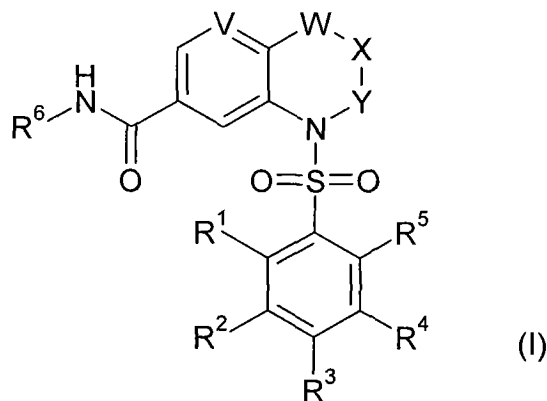
16. 根据权利要求 1-12 中任何一项的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗性和 / 或预防性治疗高血糖,葡萄糖耐量病症,糖尿病和相关病状,肥胖,高血压,抗胰岛素综合征,代谢综合征,高脂血症,高胆固醇血症,脂肪肝疾病,动脉粥样硬化,充血性心力衰竭和肾衰竭。

17. 根据权利要求 16 的用途,其中所述糖尿病和相关病状为非胰岛素依赖性糖尿病。

用于治疗糖尿病的杂双环磺酰胺衍生物

[0001] 本发明涉及式 (I) 的新的杂双环衍生物：

[0002]



[0003] 其中

[0004] V 是 N 或 $-C(R^7)-$ ；

[0005] W 是单键或 $-C(R^8R^9)-$ ；

[0006] X 是 O, S, SO, SO₂ 或 $N(R^{10})$ ；

[0007] Y 是 $-C(R^{11}R^{12})-$, $-C(R^{11}R^{12})C(R^{13}R^{14})-$, $-C(R^{11}R^{12})C(R^{13}R^{14})C(R^{15}R^{16})-$, $-C(R^{11}R^{12})C(R^{13}R^{14})C(R^{15}R^{16})C(R^{17}R^{18})-$ 或 $-C(R^{11}) = C(R^{12})-$ ；

[0008] R¹, R², R³, R⁴ 和 R⁵ 相互独立地为氢, 卤素, 氰基, 羟基, 低级 - 烷基, 氟代 - 低级 - 烷基, 低级 - 烷氧基, 氟代 - 低级 - 烷氧基, 低级 - 烷基 - C(O), 低级 - 烷基 - C(O) - NH, 低级 - 烷基 - C(O) - N(低级 - 烷基), 低级 - 烷基 - S(O)₂, NH₂ - S(O)₂, N(H, 低级 - 烷基) - S(O)₂ 或 N(低级 - 烷基)₂ - S(O)₂, NH₂ - C(O), N(H, 低级 - 烷基) - C(O), N(低级 - 烷基)₂ - C(O), COOH 或低级 - 烷氧基 - C(O), 其中低级 - 烷基任选被以下基团取代: 羟基, NH₂, N(H, 低级 - 烷基) 或 N(低级 - 烷基)₂；

[0009] R⁶ 是芳基或杂芳基, 所述的芳基或杂芳基任选被 1 至 4 个取代基取代, 所述的取代基选自: 卤素, 羟基, 氰基, 低级 - 烷基, 氟代 - 低级 - 烷基, 低级 - 烷氧基, 氟代 - 低级 - 烷氧基, 低级 - 烷基 - C(O), 低级 - 烷基 - C(O) - NH, 低级 - 烷基 - C(O) - N(低级 - 烷基), 低级 - 烷基 - S(O)₂, NH₂ - S(O)₂, N(H, 低级 - 烷基) - S(O)₂, N(低级 - 烷基)₂ - S(O)₂, NH₂ - C(O), N(H, 低级 - 烷基) - C(O), N(低级 - 烷基)₂ - C(O), 低级 - 烷氧基 - C(O), COOH, 1H- 四唑 - 5- 基, 5- 氧代 - 4H- [1, 2, 4] 噁二唑 - 3- 基, 5- 氧代 - 4H- [1, 2, 4] 噻二唑 - 3- 基, 5- 硫代 - 4H- [1, 2, 4] 噁二唑 - 3- 基, 2- 氧代 - 3H- [1, 2, 3, 5] 噁噻二唑 - 4- 基, SO₃H, 3- 羟基 - 异噁唑 - 5- 基, 6- 氧代 - 6H- 吡喃 - 3- 基, 6- 氧代 - 6H- 吡喃 - 2- 基, 2- 氧代 - 2H- 吡喃 - 3- 基, 2- 氧代 - 2H- 吡喃 - 4- 基和 P(O)(OCH₂CH₃)OH, 其中低级 - 烷基任选被以下基团取代: COOH, 羟基, NH₂, N(H, 低级 - 烷基) 或 N(低级 - 烷基)₂, 并且其中氟代 - 低级 - 烷基任选被羟基取代；

[0010] R⁷ 是氢, 卤素, 低级 - 烷基, 低级 - 烷氧基, 氟代 - 低级 - 烷基, 氟代 - 低级 - 烷氧基, 羟基或羟基 - 低级 - 烷基；

[0011] R⁸ 和 R⁹ 相互独立地为氢或低级 - 烷基；

[0012] R¹⁰ 是氢, 低级 - 烷基, 环烷基, 低级 - 烷基 - C(O), 低级 - 烷基 - S(O)₂, 低级 - 烷氧

基-C(O), (低级-烷基)NH-C(O), 或(低级-烷基)₂N-C(O);

[0013] R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ 和 R¹⁸ 相互独立地为氢, 卤素, 羟基, 低级烷基, 低级-烷氧基, 氟代-低级-烷基, 氟代-低级-烷氧基, 羟基-低级-烷基, 芳基, COOH, C(O)O-低级-烷基或氰基; 及其药用盐和酯。

[0014] 此外, 本发明涉及用于制备上述化合物的方法, 含有这样的化合物的药物制剂, 以及这些化合物用于制备药物制剂的用途。

[0015] 高水平的游离脂肪酸 (FFA) 导致肝线粒体 β-氧化的升高, 这对于驱动有效糖原异生是至关重要的。长链 FFA 的线粒体氧化要求两种膜-结合的肉碱-依赖性棕榈酰转移酶 (CPTs) 的介入。CPT1, 外部线粒体膜酶, 催化长链酰基肉碱的形成。肝 (L-CPT1) 和肌肉 (M-CPT1) CPT1 同工型由两个不同的基因编码, 并且被丙二酰-CoA 抑制。L-CPT1 的 N-端结构域赋予其对于丙二酰 CoA 的低灵敏性。CPT2, 内部线粒体膜酶, 将长链酰基肉碱再转变成长链酰基 CoA 酯。然后将长链酰基-CoA β-氧化成乙酰基-CoA, 其激活丙酮酸羧化酶和糖原异生。根据上述作用机理, 抑制 L-CPT1 的药物活性物质降低肝 β-氧化, 从而抑制糖原异生并因此抵制高血糖。

[0016] 本发明涉及抑制肝肉碱棕榈酰转移酶 1 (L-CPT1) 活性的新化合物。本发明的化合物可用作药物活性剂, 该药物活性剂可用于预防和/或治疗由 L-CPT1 抑制剂调节的疾病, 特别是与高血糖和/或葡萄糖耐量病症有关的疾病。这样的疾病包括例如糖尿病和相关病状, 非胰岛素依赖性糖尿病 (也称作 II 型糖尿病), 肥胖, 高血压, 抗胰岛素综合征, 代谢综合征, 高脂血症, 高胆固醇血症, 脂肪肝疾病, 动脉粥样硬化, 充血性心力衰竭和肾衰竭。

[0017] 除非另外指出, 阐明下列定义以举例说明和定义本文用于描述本发明的各术语的含义和范围。

[0018] 在本说明书中, 术语“低级”用来指由 1 至 7 个、优选 1 至 4 个碳原子组成的基团。

[0019] 术语“卤素”指氟, 氯, 溴和碘, 优选氟, 氯和溴。

[0020] 术语“烷基”, 单独或与其它基团组合地, 是指 1 至 20 个碳原子、优选 1 至 16 个碳原子、更优选 1 至 10 个碳原子的支链或直链一价饱和脂族烃基。如下所述的低级烷基也是优选的烷基。烷基可以任选被羟基, NH₂, N(H, 低级-烷基) 或 N(低级-烷基)₂ 或 COOH 取代。除非具体提及, 优选未取代的烷基。

[0021] 术语“低级烷基”, 单独或与其它基团组合地, 是指 1 至 7 个碳原子、优选 1 至 4 个碳原子的支链或直链一价烷基。该术语进一步示例为如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 仲丁基, 叔丁基等这样的基团。低级-烷基可以任选被羟基, NH₂, N(H, 低级-烷基), N(低级-烷基)₂ 或 COOH 取代。除非具体提及, 优选未取代的低级-烷基。术语“羧基-低级-烷基”是指被 COOH 取代的低级-烷基。术语“羟基-低级-烷基”是指被羟基取代的低级-烷基。

[0022] 术语“环烷基”是指 3 至 10 个碳原子, 优选 3 至 6 个碳原子的一价碳环基团, 如环丙基, 环丁基, 环戊基或环己基。

[0023] 术语“氟代-低级烷基”是指被氟单-或多取代的低级烷基。氟代-低级烷基的实例为, 例如 CFH₂, CF₂H, CF₃, CF₃CH₂, CF₃(CH₂)₂, (CF₃)₂CH 和 CF₂H-CF₂。

[0024] 术语“烷氧基”是指基团 R'-O-, 其中 R' 是烷基。术语“低级烷氧基”是指基团 R'-O-, 其中 R' 是低级烷基。

[0025] 术语“氟代-低级烷氧基”是指基团 $R''-O-$ ，其中 R'' 是氟代-低级烷基。氟代-低级烷氧基的实例为例如 CFH_2-O ， CF_2H-O ， CF_3-O ， CF_3CH_2-O ， $CF_3(CH_2)_2-O$ ， $(CF_3)_2CH-O$ 和 CF_2H-CF_2-O 。

[0026] 术语“酸电子等排物”是指具有类似于羧酸的空间和电子特性或者在本领域已知的是模拟羧酸的空间排列和电子性质的基团。酸电子等排物的实例是 1H-四唑-5-基，4H-[1,2,4]噁二唑-3-基-5-酮，4H-[1,2,4]噻二唑-3-基-5-酮，4H-[1,2,4]噁二唑-3-基-5-硫酮，3H-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基-2-氧化物， SO_3H ，3-羟基-异噁唑，3-羟基-吡喃-4-酮或 $P(O)(OCH_2CH_3)OH$ 。

[0027] 术语“芳基”，单独或组合地，是指苯基或萘基，优选苯基，除非另外具体指明，其可以任选被 1 至 5 个、优选 1 至 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素，羟基，氨基， NO_2 ，低级-烷基，羟基-低级-烷基，低级-烷氧基，羧基，羧基-低级-烷基， $H_2NC(O)$ ，(H, 低级-烷基) $NC(O)$ ，(低级-烷基) $_2NC(O)$ ，氟代-低级-烷基，低级-烷基- SO_2 ，低级-烷基- SO_2O ，低级-烷基- SO_2-NH ，低级-烷基- SO_2-N (低级-烷基)， H_2NSO_2 ，(H, 低级-烷基) NSO_2 ，(低级-烷基) $_2NSO_2$ ，氰基，杂芳基，环烷基，苯基和苯氧基。优选的取代基是卤素，低级-烷基，氟代-低级-烷基，低级-烷氧基和氟代-低级-烷氧基。此外，芳基可以如下面说明书中所述的被取代。

[0028] 术语“杂芳基”是指芳族 5 至 6 元单环或 9 至 10 元双环，它们可以包含 1, 2 或 3 个选自氮，氧和 / 或硫的原子，如呋喃基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，噻吩基，异噁唑基，噁唑基，噁二唑基，咪唑基，吡咯基，吡唑基，三唑基，四唑基，噻唑基，异噻唑基，1, 2, 3-噻二唑基，苯并咪唑基，吲哚基，吲唑基，苯并异噻唑基，苯并噁唑基，苯并异噁唑基和喹啉基。优选的杂芳基是吡啶基，吡唑基和噻唑基，更优选吡啶基和噻唑基。除非另外具体指明，杂芳基可以任选具有如先前与术语“芳基”有关的描述中所述的取代样式。此外，杂芳基可以如下面说明书中所述的被取代。

[0029] 式 (I) 化合物可以与碱形成药用盐。这些盐的实例是碱金属、碱土金属和铵盐，如钠、钾、钙和三甲铵盐。术语“药用盐”也指这样的盐。

[0030] 术语“药用酯”包括式 (I) 化合物的衍生物，其中羧基已经被转变成酯。低级烷基，羟基-低级烷基，低级烷氧基-低级烷基，氨基-低级烷基，单-或二-低级烷基-氨基-低级烷基，吗啉代-低级烷基，吡咯烷子基-低级烷基，哌啶子基-低级烷基，哌嗪子基-低级烷基，低级烷基-哌嗪子基-低级烷基和芳烷基酯是合适的酯的实例。甲基，乙基，丙基，丁基和苄基酯是优选的酯。术语“药用酯”还包括对活生物体非毒性的、其中已经用无机或有机酸将羟基转变成相应的酯的式 (I) 化合物，所述的无机或有机酸如，硝酸，硫酸，磷酸，柠檬酸，甲酸，马来酸，乙酸，琥珀酸，酒石酸，甲磺酸，对甲苯磺酸等。

[0031] 具体而言，本发明涉及式 (I) 化合物：

[0032]

是单独优选的,其中特别优选式(I)化合物。

[0045] 式(I)化合物可以具有一个或多个不对称C原子或S原子,从而可以以对映体混合物,立体异构体的混合物形式或以旋光纯化合物的形式存在。

[0046] 优选如上所述的式(I)化合物是那些化合物,其中 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} 和 R^{18} 相互独立地为氢,卤素,羟基,低级烷基,低级-烷氧基,氟代-低级-烷基,氟代-低级-烷氧基,羟基-低级-烷基,芳基或氰基。

[0047] 在如上所述的化合物中,其中V是N的那些是单独优选的,和其中V是 $-C(R^7)-$ 的那些是单独优选。特别优选其中V是 $-C(R^7)-$ 并且 R^7 如上所定义的化合物。优选地,W是单键。

[0048] 本发明的一个优选实施方案涉及如上所述的化合物,其中X是O,S, SO_2 或 $N(R^{10})$,并且 R^{10} 如上所定义。其中X是O的化合物是单独优选的,其中X是S的化合物是单独优选的,其中X是SO的化合物是单独优选的,其中X是 SO_2 的化合物是单独优选的,并且其中X是 $N(R^{10})$ 且 R^{10} 如上所定义的化合物是单独优选的。

[0049] 根据本发明其它优选的化合物是那些,其中Y是 $-C(R^{11}R^{12})-$ 或 $-C(R^{11}R^{12})C(R^{13}R^{14})-$,并且 R^{11} , R^{12} , R^{13} 和 R^{14} 如上所定义。

[0050] 此外,优选那些化合物,其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 相互独立地为氢,卤素,低级-烷基,氟代-低级-烷基,低级-烷氧基,氟代-低级-烷氧基或 $NH_2-C(O)$ 。优选 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 中的至少2个是氢,更优选至少3个是氢,再更优选至少4个是氢。优选 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 相互独立地为氢,卤素或低级-烷氧基。优选 R^1 是低级-烷氧基,更优选 R^1 是甲氧基。优选的是 R^2 , R^3 和 R^5 是氢。还优选的是 R^4 是卤素,更优选 R^4 是氯。

[0051] 本发明的另一个优选实施方案涉及如上定义的式(I)化合物,其中 R^6 是芳基或杂芳基,所述的芳基或杂芳基任选被1至4个取代基取代,所述的取代基选自:卤素,氰基,低级-烷基,羧基-低级-烷基,低级-烷氧基, $COOH$,1H-四唑-5-基和5-氧代-4H-[1,2,4]噁二唑-3-基。优选 R^6 是芳基或杂芳基,所述的芳基或杂芳基任选被1至4个取代基取代,所述的取代基选自:卤素,低级-烷基,羧基-低级-烷基,低级-烷氧基, $COOH$,1H-四唑-5-基和5-氧代-4H-[1,2,4]噁二唑-3-基。更优选 R^6 是苯基,吡啶基,吡唑基或噻唑基,所述的基团任选被1至2个取代基取代,所述的取代基选自:卤素,氰基,低级-烷基,羧基-低级-烷基,低级-烷氧基, $COOH$,1H-四唑-5-基和5-氧代-4H-[1,2,4]噁二唑-3-基。更优选 R^6 是苯基,吡啶基或噻唑基,所述的基团任选被1至2个取代基取代,所述的取代基选自:卤素,低级-烷基,羧基-低级-烷基,低级-烷氧基, $COOH$,1H-四唑-5-基和5-氧代-4H-[1,2,4]噁二唑-3-基。更优选 R^6 是苯基,吡啶基或噻唑基,所述的基团任选被1至2个取代基取代,所述的取代基选自:卤素,羧基-低级-烷基和 $COOH$,更优选卤素和 $COOH$ 。最优选 R^6 是4-羧基-苯基,3-氟-4-羧基-苯基,3-氯-4-羧基-苯基,2-羧基-吡啶-5-基,4-羧基-甲基-苯基,4-羧基-甲基-噻唑-2-基或2-羧基-甲基-噻唑-4-基。

[0052] 本发明的其它优选化合物是那些,其中 R^7 是氢,卤素,低级-烷基,低级-烷氧基或氟代-低级-烷氧基。优选 R^7 是氢或卤素。更优选 R^7 是氢或氟。此外,优选的是 R^8 和 R^9 是氢。还优选的是 R^{10} 是氢。

[0053] 根据本发明的其它优选化合物是其中 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} 和 R^{18} 相互独立

地为氢或苯基的那些。更优选 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} 和 R^{18} 是氢。此外, 优选的是 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} 和 R^{18} 是氢, COOH 或 C(O)O- 低级-烷基。优选 R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} 和 R^{18} 中不超过 1 个是苯基, COOH 或 C(O)O- 低级-烷基。

[0054] 特别是, 优选的化合物是作为单独的化合物在实施例中描述的式 (I) 化合物以及它们的药用盐和药用酯。

[0055] 优选的式 (I) 化合物是选自下列化合物中的那些化合物:

[0056] 4- {[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0057] 4- {[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

[0058] 2-氯-4- {[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0059] 5- {[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-吡啶-2-羧酸,

[0060] 4- {[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯甲酸,

[0061] 4- {[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-甲基-苯甲酸,

[0062] 4- {[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-3-甲基-苯甲酸,

[0063] 2- {[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-羧酸,

[0064] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸 [4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-酰胺,

[0065] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸 [4-(5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯基]-酰胺,

[0066] 4- {[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0067] 5- {[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-羰基]-氨基}-吡啶-2-羧酸,

[0068] 4- {[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

[0069] 4- {[4-(3-氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0070] 4- {[4-(2,5-二氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0071] 4- {[4-(5-氟-2-甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0072] 4- {[4-(3-二氟甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}

基}-苯甲酸,

[0073] 4-{[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0074] 4-{[4-(3-三氟甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0075] 4-{[4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0076] 2-氟-4-{[4-(3-三氟甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0077] 4-{[4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

[0078] 2-氟-4-{[4-(3-氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0079] 4-{[4-(2,5-二氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

[0080] 2-氟-4-{[4-(5-氟-2-甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0081] 4-{[4-(3-二氟甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

[0082] 4-{[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

[0083] 4-{[4-(3-氨基甲酰基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

[0084] 6-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-烟酸,

[0085] 2-氯-4-{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0086] 4-{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0087] 4-{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

[0088] 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸苯基酰胺,

[0089] 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸吡啶-3-基酰胺,

[0090] 4-{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2-苯基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0091] 4-{[9-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚烯-2-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0092] 2-氯-4-{[9-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯

并环庚烯-2-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0093] 4-{{6-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-苯并[b][1,4]氧杂吡辛因-8-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0094] 2-氯-4-{{6-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-苯并[b][1,4]氧杂吡辛因-8-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0095] 4-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-三氟甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0096] 4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-三氟甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0097] 4-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0098] 4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0099] 4-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0100] 2-氯-4-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0101] 4-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

[0102] 4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0103] 2-氯-4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0104] 4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

[0105] 4-{{7-氯-3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0106] 4-{{8-氯-4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0107] 4-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0108] 4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0109] 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸(4-氟-苯基)-酰胺,

[0110] 4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0111] 4-{{1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘-7-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0112] 1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘-7-羧酸苯基酰胺,

[0113] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸苯基酰胺,

[0114] (2-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-噁唑-4-基)-乙酸,

[0115] (3-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸,

[0116] (4-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸,

[0117] (2-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-噁唑-4-基)-乙酸,

[0118] (4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸,

[0119] (2-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-噁唑-4-基)-乙酸,

[0120] (4-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸,

[0121] (2-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-噁唑-4-基)-乙酸,

[0122] (4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸,

[0123] (2-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-噁唑-4-基)-乙酸,

[0124] (4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸,

[0125] 4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-苯甲酸,

[0126] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸苯基酰胺,

[0127] 3-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-苯甲酸,

[0128] 4-{{1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-羰基}-氨基}-苯甲酸,

[0129] (2-{{1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-羰基}-氨基}-噁唑-4-基)-乙酸,和

[0130] (4-{{1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸,

[0131] 及其药用盐和酯。

[0132] 特别优选的式(I)化合物是选自下列化合物中的那些化合物:

[0133] 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0134] 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

[0135] 2-氯-4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0136] 5-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-吡啶-2-羧酸,

[0137] 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0138] 2-氯-4-{{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0139] 4-{{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

[0140] 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0141] (2-{{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸,

[0142] (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯基)-乙酸,

[0143] (2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸,和

[0144] 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0145] 及其药用盐和酯。

[0146] 其它优选的式(I)化合物是选自下列化合物中的那些化合物:

[0147] 2-氯-5-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0148] (2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-三氟甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸,

[0149] (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-三氟甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯基)-乙酸,

[0150] (2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸,

[0151] (4-{{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯基)-乙酸,

[0152] (2-{{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸,

[0153] (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁

嗪-6-羰基]-氨基)-苯基)-乙酸,

[0154] (2-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-5-基)-乙酸,

[0155] 2-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-5-羧酸,

[0156] (3-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯基)-乙酸,

[0157] 3-(4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯基)-丙酸,

[0158] (2-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-5-甲基-噻唑-4-基)-乙酸,

[0159] (3-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-吡唑-1-基)-乙酸,

[0160] 4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氰基-苯甲酸,

[0161] 2-氟-4-{{4-(2-甲氧基-5-甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0162] (2-{{4-(甲苯-3-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸,

[0163] (2-{{4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸,

[0164] (2-{{4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸,

[0165] (3-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-吡唑-1-基)-乙酸,

[0166] 4-{{4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0167] 4-{{4-(3-氯-苯磺酰基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0168] 4-{{4-(3-氯-苯磺酰基)-1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0169] 4-{{4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0170] 4-{{4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0171] 4-{{4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0172] 4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0173] (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯基}-乙酸,

[0174] (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯基}-乙酸,

[0175] 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

[0176] 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸,

[0177] 2-氯-4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0178] 2-氯-4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,

[0179] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-苯基氨基甲酰基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-2-羧酸乙酯,

[0180] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-苯基氨基甲酰基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-2-羧酸,

[0181] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-2-羧酸乙酯,

[0182] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-2-羧酸,

[0183] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(3-氟-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-2-羧酸乙酯,

[0184] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(3-氟-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-2-羧酸,

[0185] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-2-羧酸乙酯,和

[0186] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-2-羧酸

[0187] 及其药用盐和酯。

[0188] 其它特别优选的式(I)化合物是选自下列化合物中的那些化合物:

[0189] (2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-基}-乙酸,和

[0190] (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯基}-乙酸

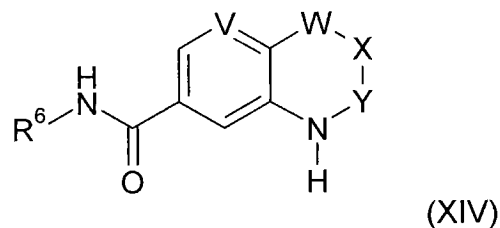
[0191] 及其药用盐和酯。

[0192] 应当理解,本发明中通式(I)化合物可以在官能团处衍生化,得到在体内能够转化回母体化合物的衍生物。

[0193] 本发明还涉及用于制备如上定义的式(I)化合物的方法,该方法包括:

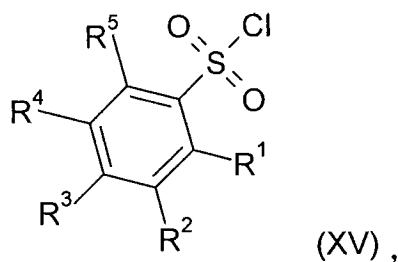
[0194] a) 将式(XIV)化合物

[0195]



[0196] 与式 (XV) 化合物反应

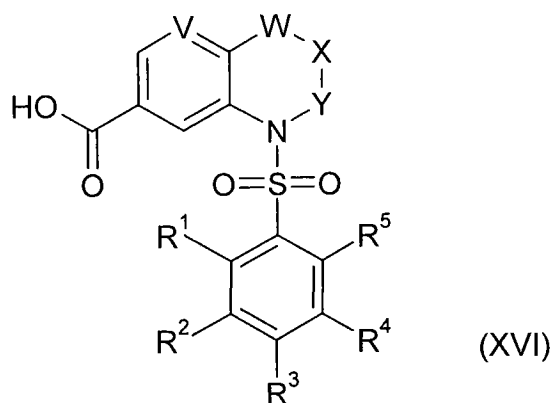
[0197]



[0198] 或

[0199] b) 将式 (XVI) 化合物

[0200]

[0201] 与化合物 R^6-NH_2 反应,[0202] 其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, V, W, X$ 和 Y 如上定义。

[0203] 式 (XIV) 化合物和式 (XV) 化合物的反应可以在本领域技术人员周知的条件下进行。例如,在无水溶剂如二氯甲烷,四氢呋喃,乙腈,甲苯及其混合物中,在 0°C 和 110°C 之间的适宜温度,任选在碱如三乙胺,二异丙基乙胺或吡啶存在,通过将式 (XIV) 化合物与式 (XV) 化合物混合,可以合宜地进行式 (XIV) 化合物的反应。

[0204] 式 (XIV) 化合物和化合物 R^6-NH_2 的反应可以在本领域技术人员周知的条件下进行。例如,在非质子溶剂如二氯甲烷,四氢呋喃, N, N -二甲基甲酰胺, N -甲基吡咯烷酮及其混合物中,在 0°C 和 60°C 之间的温度,在碱如三乙胺或 N, N -二异丙基乙胺和缩合剂的存在或不存在下,通过将式 (XIV) 化合物和化合物 R^6-NH_2 混合,可以合宜地进行此反应。适宜的缩合剂可以是例如 O -(7-苯并三唑-1-基)- N, N, N', N' -四甲基脲鎓-四氟硼酸盐 (TBTU), O -(7-氮杂苯并三唑-1-基)- N, N, N', N' -四甲基脲鎓-六氟磷酸盐 (HATU), N, N' -二环己基碳二亚胺, 1 -(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐, O -(苯并三唑-1-基)- N, N, N', N' -四甲基脲鎓六氟磷酸盐, 溴-三-吡咯烷子基 (pyrrolidino)-磷六氟磷酸盐或

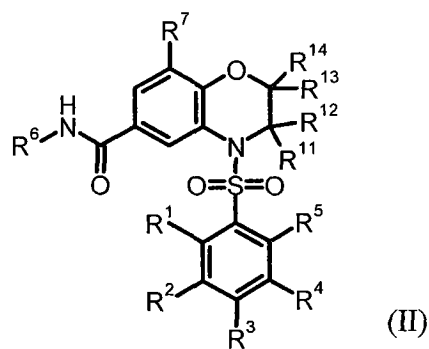
本领域技术人员周知的其它缩合剂。备选地,可以以两个步骤进行这样的反应,所述的两个步骤包括首先形成式 (XVI) 的化合物的酰卤衍生物,然后在碱存在下与胺 R^6-NH_2 的偶合反应。用于形成酰氯而典型采用的试剂是亚硫酸二氯,五氯化磷,草酰氯或氰尿酸氯,并且该反应通常在溶剂的不存在下或在非质子溶剂如二氯甲烷,甲苯或丙酮的存在下进行。可以任选加入碱,如吡啶,三乙胺,二异丙基乙胺或 N-甲基吗啉。得到的酰氯可以分离,或者在非质子溶剂如二氯甲烷,四氢呋喃或丙酮中,在碱存在下,与适宜的胺 R^6-NH_2 反应。典型的碱是三乙胺,4-甲基吗啉,吡啶,二异丙基乙胺或二甲基氨基吡啶或它们的混合物。

[0205] 本发明还涉及由如上所述的方法制备的如上所述的式 (I) 化合物。

[0206] 式 (I), (XIV), (XV), (XVI) 和 R^6-NH_2 的化合物可以由本领域已知的或如下面所述的或与此类似的方法制备。除非另外指出, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, V, W, X$ 和 Y 如上定义。

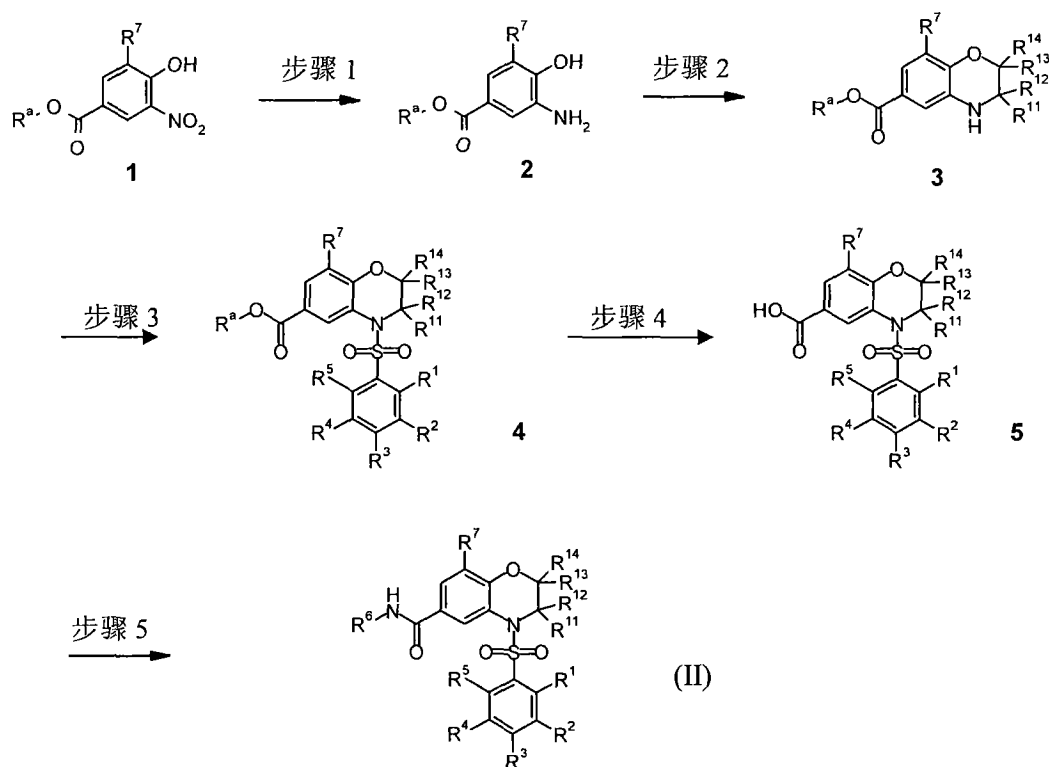
[0207] 其中 V 是 $C-R^7$, W 是单键, X 是 O , 并且 Y 是 $-C(R^{11}R^{12})C(R^{13}R^{14})-$ 的式 I 化合物是本发明的一部分并且可以由式 II 表示:

[0208]



[0209] 可以根据下列的通用方案 1 得到通式 II 的化合物:

[0210]



方案 1

[0211] 在方案 1 的步骤 1 中,使用本领域技术人员周知的方法如硝基还原,将 4-羟基-3-硝基-苯甲酸烷基酯 1 (R^a = 低级烷基,例如,甲基或乙基)转化成相应的胺 2。典型地在溶剂如乙醇,甲醇,水中,在氢气气氛下,在 1 至 50 巴的压力和 0°C 和 100°C 之间的温度,用催化剂如钯、铂或氧化铂进行该反应。备选地,在浓无机酸如盐酸或硫酸存在下,使用还原金属如锡或氯化锡;或用 Ni/ 阮内,可以进行该反应。

[0212] 在方案 1 的步骤 2 中,使用本领域技术人员周知的方法如用适宜取代的 1,2-二溴乙烷或 1,2-二(烷基-/芳基-磺酰氧基)-乙烷衍生物的双亲核取代,将氨基苯酚 2 转化成相应的 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪 3。典型地在非质子溶剂如二甲基甲酰胺,丙酮,四氢呋喃中,在碱如碳酸钾,碳酸钠或碳酸铯存在下,在 0°C 和 100°C 之间的温度,进行该反应。

[0213] 在方案 1 的步骤 3 中,使用本领域技术人员周知的方法如用磺酰氯将胺类磺酰化,将得到的通式 3 的化合物转化成通式 4 的磺酰胺类似物。典型地在溶剂如二氯甲烷,四氢呋喃,乙腈,甲苯,吡啶,三乙胺,或它们的混合物中,在 0°C 和 110°C 之间的温度,进行该反应。

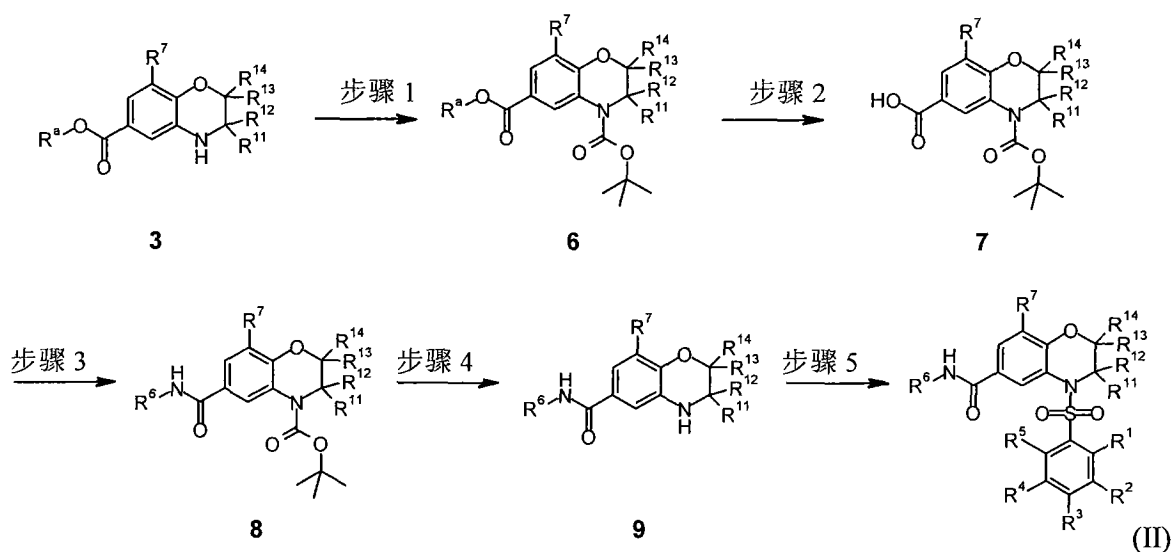
[0214] 在方案 1 的步骤 4 中,使用本领域技术人员周知的方法如碱介导的酯水解,将 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸烷基酯 4 转化成相应的式 5 的羧酸。典型地在溶剂如水,甲醇,乙醇,四氢呋喃及其混合物中,在 -20°C 和 120°C 之间的温度,进行该反应。典型的试剂是水性或无水的氢氧化锂,一水合氢氧化锂,氢氧化钠,氢氧化钾,碳酸氢钠,碳酸钠,碳酸氢钾和碳酸钾。

[0215] 在方案 1 的步骤 5 中,使用本领域技术人员周知的方法如使用偶合剂的酰胺形成,将式 5 的羧酸衍生物用适宜的胺 R^6-NH_2 转化成相应的通式 II 的酰胺。典型地在非质子溶剂如二氯甲烷,四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺,N-甲基吡咯烷酮及其混合物中,在 0°C 和 80°C 之间的温度,在碱如三乙胺,二异丙基乙胺,4-甲基吗啉和/或 4-(二甲基氨基)吡啶的存

在或不存在下,进行该反应。典型使用的偶合剂是N,N'-二环己基碳二亚胺,1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐,0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐,0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐和溴-三-吡咯烷子基-鎓六氟磷酸盐。备选地,可以以两个步骤进行这样的反应,所述的两个步骤包括首先形成酰卤衍生物,然后在碱存在下与适宜的胺的偶合反应。用于形成酰氯而典型采用的试剂是亚硫酸二氯,五氯化磷,草酰氯或氰尿酸氯,并且该反应通常在溶剂的不存在下或在非质子溶剂如二氯甲烷,甲苯或丙酮的存在下进行。可以任选加入碱,如吡啶,三乙胺,二异丙基乙胺或N-甲基吗啉。得到的酰氯可以分离,或者在非质子溶剂如二氯甲烷,四氢呋喃或丙酮中,在碱的存在下,与胺R⁶-NH₂反应。典型的碱是三乙胺,4-甲基吗啉,吡啶,二异丙基乙胺或4-(二甲氨基)吡啶或它们的混合物。

[0216] 备选地,可以如通用方案2中所示制备通式II的化合物:

[0217]



[0218] 在方案2的步骤1中,使用本领域技术人员周知的方法如在碱性条件下的叔丁基氨基甲酸酯保护,将3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸烷基酯3转化成相应的式6的叔丁基氨基甲酸酯。典型地在非质子溶剂如丙酮,乙腈,四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺,N-甲基吡咯烷酮,二噁烷及其混合物中,在20°C和100°C之间的温度,进行该反应。典型使用的碱是氢氧化钠,氢氧化钾,甲醇钠,叔丁醇钾,三乙胺,N,N-二异丙基乙胺,吡啶和碳酸钾。

[0219] 在方案2的步骤2中,类似于方案1的步骤4,将得到的式6化合物转化成相应的式7的羧酸。

[0220] 在方案2的步骤3中,类似于方案1的步骤5,将式7的羧酸衍生物用适宜的胺R⁶-NH₂转化成相应的式8的酰胺。

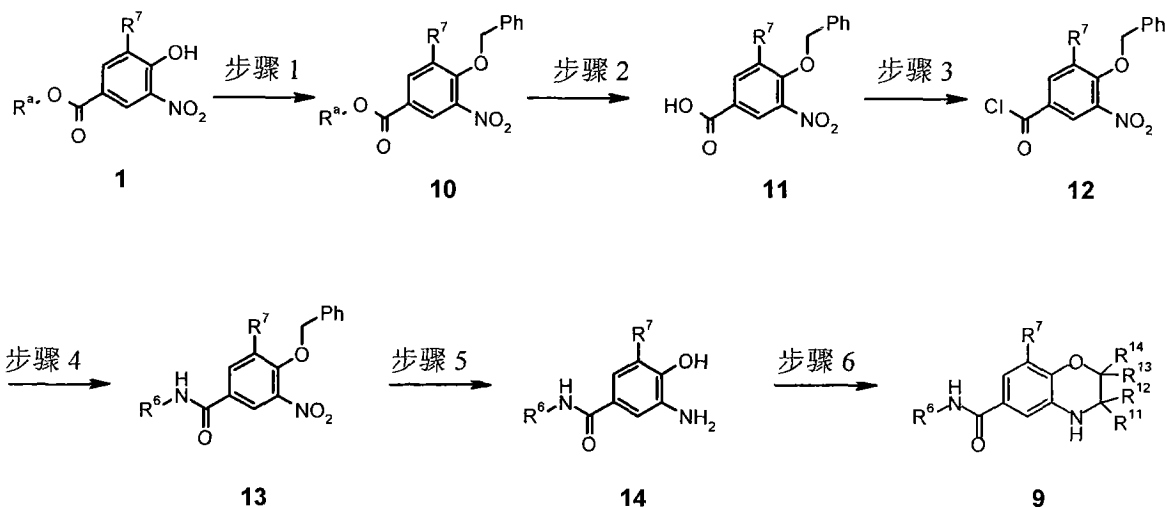
[0221] 在方案2的步骤4中,使用本领域技术人员周知的方法如酸介导的叔丁基氨基甲酸酯脱保护,将叔丁基氨基甲酸酯基团除去,得到式9化合物。这典型地在有或没有溶剂如二氯甲烷,二噁烷和四氢呋喃及其混合物,在0°C和60°C之间的温度进行。典型使用的酸是氯化氢,浓盐酸和三氟乙酸。

[0222] 在方案2的步骤5中,类似于方案1的步骤3,将得到的通式9的化合物转化成它

们相应的通式 II 的磺酰胺类。

[0223] 还可以如通用方案 3 中所示制备通式 9 的中间体：

[0224]



方案 3

[0225] 在方案 3 的步骤 1 中, 根据本领域技术人员周知的方法如苯酚烷基化, 将通式 1 的硝基苯酚用苄基基团保护。典型地在非质子溶剂如四氢呋喃, 二甲基甲酰胺, 丙酮中, 在 -20°C 和 120°C 之间的温度, 使用苄基溴或苄基氯, 进行该反应。典型使用的碱是叔丁醇钾, 碳酸钾, 氢氧化钠等。

[0226] 在方案 3 的步骤 2 中, 类似于方案 1 的步骤 4, 将酯 10 转化成相应的羧酸 11。

[0227] 在方案 3 的步骤 3 中, 使用本领域技术人员周知的方法, 将得到的通式 11 的酸转化成相应的酰氯 12。用于形成酰氯而典型采用的试剂有亚硫酸二氯, 五氯化磷, 草酰氯或氰尿酰氯, 并且通常在溶剂不存在下或在非质子溶剂如二氯甲烷, 甲苯, 二甲基甲酰胺, 丙酮或它们的混合物存在下, 进行该反应。可以任选加入碱如吡啶, 三乙胺, 二异丙基乙胺或 N-甲基吗啉。

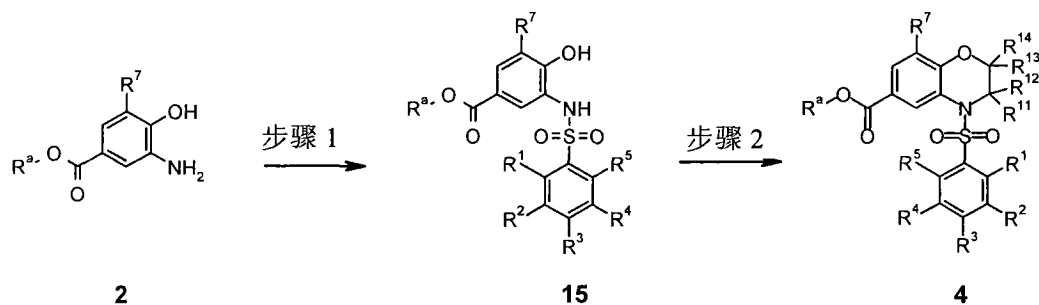
[0228] 在方案 3 的步骤 4 中, 将酰氯 12 用适宜的胺 $\text{R}^6\text{-NH}_2$ 偶合, 以形成相应的酰胺 13。典型地在非质子溶剂如二氯甲烷, 四氢呋喃或丙酮中, 在碱存在下, 进行该反应。典型的碱是三乙胺, 4-甲基吗啉, 吡啶, 二异丙基乙胺或二甲基氨基吡啶或它们的混合物。

[0229] 在方案 3 的步骤 5 中, 使用本领域技术人员周知的方法如还原性脱苄基作用和硝基还原, 将得到的化合物 13 的苄基裂开, 并且同时还原硝基, 以生成相应的氨基苯酚 14。典型地在溶剂如甲醇, 乙醇, 二氯甲烷, 四氢呋喃, 二甲基甲酰胺, 水或它们的混合物中, 在 20°C 和 60°C 之间的温度, 在氢气气氛下, 在 1 和 50 巴之间的压力, 进行该反应。典型使用的催化剂是钨、铂、氧化铂等。

[0230] 在方案 3 的步骤 6 中, 类似于方案 1 的步骤 2, 将得到的通式 14 氨基苯酚转化成相应的 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪 9。

[0231] 还可以如通用方案 4 中所示制备通式 4 的中间体：

[0232]



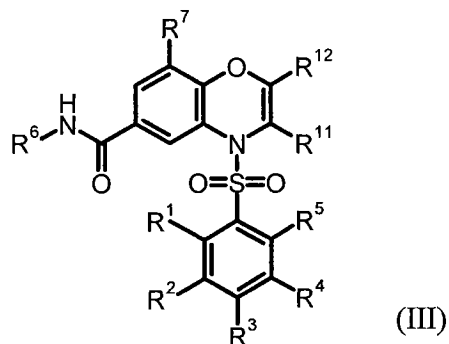
方案 4

[0233] 在方案 4 的步骤 1 中,类似于方案 1 的步骤 3,将 3-氨基-4-羟基苯甲酸酯 2 转化成通式 15 的磺酰胺。

[0234] 在方案 4 的步骤 2 中,类似于方案 1 的步骤 2,将化合物 15 用适宜取代的 1,2-二溴乙烷试剂环化,生成 4。

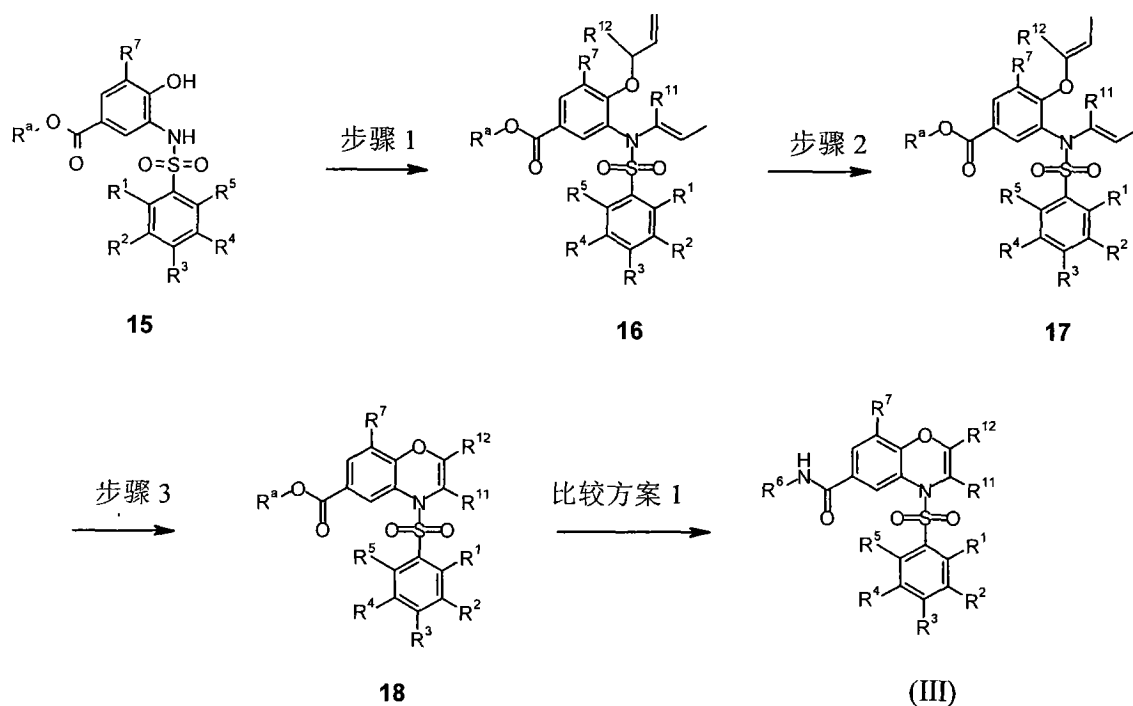
[0235] 其中 V 是 C-R⁷,W 是单键,X 是 O 并且 Y = -C(R¹¹) = C(R¹²)- 的式 I 化合物是本发明的一部分并且可以由式 III 表示:

[0236]



[0237] 可以根据下面的通用方案 5 得到通式 III 的化合物:

[0238]



[0239] 在方案 5 的步骤 1 中,使用本领域技术人员周知的方法,将化合物 15 转变成二烯丙基衍生物 16。例如在溶剂如丙酮,乙腈,或 N,N-二甲基甲酰胺中,在碱如碳酸钠,碳酸钾,或氢化钠存在下,在 20°C 和 100°C 之间的温度,用烯丙基卤衍生物进行该反应。备选地,在 Mitsunobu 条件下,在溶剂如二氯甲烷,甲苯或四氢呋喃中,并且在 0°C 和 40°C 之间的温度,使用烯丙醇衍生物,膦如三苯基膦,偶氮二羧酸酯如偶氮二羧酸二乙酯或偶氮二羧酸二异丙酯,由 15 制备 16。

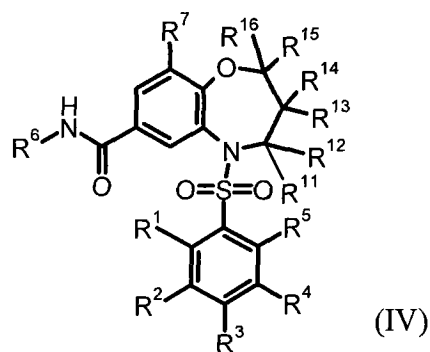
[0240] 在方案 5 的步骤 2 中,在适宜的烯烃异构化催化剂如羰基氯氢三(三苯基膦)钌存在下,将二烯丙基化合物 16 转化成 17。在惰性溶剂如甲苯或二甲苯中,在 20°C 和溶剂的沸点之间的温度,进行该反应。

[0241] 在方案 5 的步骤 3 中,在适宜催化剂存在下,由闭环移位反应,将化合物 17 转变成苯并 [1,4] 噁嗪衍生物 18。能够促进此反应的几种催化剂是文献中已知的,例如亚苄基二氯二(三环己基膦)钌或二氯(1,3-二-2,4,6-三甲苯基-4,5-二氢咪唑-2-亚基)(苯基亚甲基)(三环己基膦)钌。在惰性溶剂如甲苯或二氯甲烷中,在 20°C 和溶剂的沸点之间的温度,进行该反应。

[0242] 由中间体 18 制备通式 III 的苯并 [1,4] 噁嗪按照在由中间体 4 制备通式 II 的 3,4-二氢-2H-苯并 [1,4] 噁嗪(方案 1,步骤 4 和 5)中所述的相同合成路线。

[0243] 其中 V 是 C-R⁷, W 是单键, X 是 O 并且 Y = -C(R¹¹R¹²)C(R¹³R¹⁴)C(R¹⁵R¹⁶)- 的式 I 化合物是本发明的一部分,并且可以由式 IV 表示:

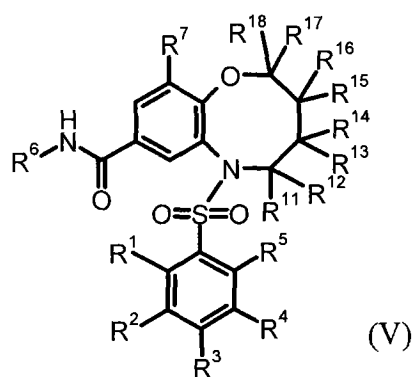
[0244]



[0245] 可以类似于通式 II 的化合物 (方案 1-4), 但是在环化步骤中用适宜取代的 1, 3- 二溴丙烷衍生物代替 1, 2- 二溴乙烷衍生物, 制备通式 IV 的化合物。

[0246] 其中 V 是 C-R⁷, W 是单键, X 是 O 并且 Y = -C(R¹¹R¹²)C(R¹³R¹⁴)C(R¹⁵R¹⁶)C(R¹⁷R¹⁸)- 的式 I 化合物是本发明的一部分并且可以由式 V 表示:

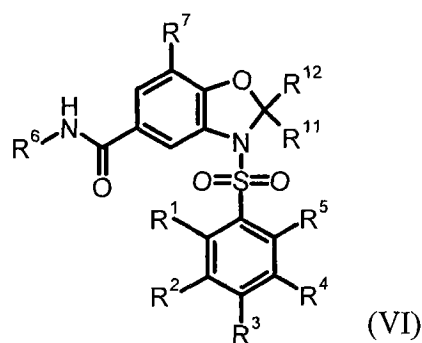
[0247]



[0248] 可以类似于通式 II 的化合物 (方案 1-4), 但是在环化步骤中用适宜取代的 1, 4- 二溴丁烷衍生物代替 1, 2- 二溴乙烷衍生物, 制备通式 V 的化合物。

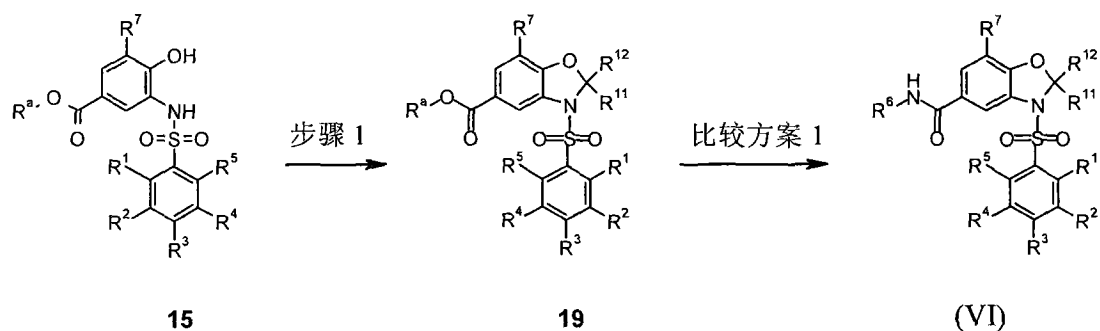
[0249] 其中 V 是 C-R⁷, W 是单键, X 是 O 和 Y = -C(R¹¹R¹²)- 的式 I 化合物是本发明的一部分并且可以由式 VI 表示:

[0250]



[0251] 可以根据方案 6 合成通式 VI 的化合物:

[0252]



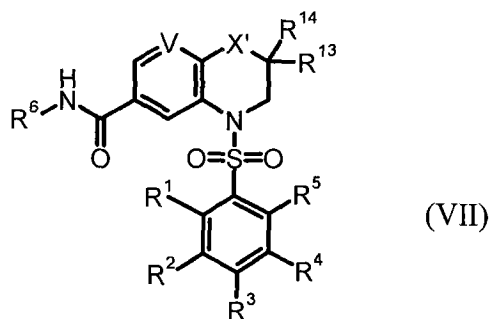
方案 6

[0253] 在方案 6 的步骤 1 中, 根据本领域技术人员周知的方法如双亲核取代或缩醛化, 将 N-(2-羟基-苯基)-苯磺酰胺衍生物 15 转化成 N-苯基磺酰基-2,3-二氢-苯并噁唑 19。例如, 在碱如碳酸钠, 碳酸钾, 或氢化钠存在下, 在溶剂如乙腈或 N,N-二甲基甲酰胺中, 在 60°C 和 100°C 之间的温度, 15 与二溴甲烷反应。备选地并且在 R¹¹ 和 / 或 R¹² ≠ H 的情况下特别优选地, 在催化剂如甲苯-4-磺酸, 氯化钛 (IV) 或氯化锌存在下, 任选在溶剂如甲苯或二氯甲烷存在下, 在 0°C 和 150°C 之间的温度, 15 与适宜的游离或掩蔽的羰基衍生物如醛、酮或缩醛反应。

[0254] 由中间体 19 制备通式 VI 的 2,3-二氢-苯并噁唑按照在由中间体 4 制备通式 II 的 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪 (方案 1, 步骤 4 和 5) 中所述的相同合成路线。

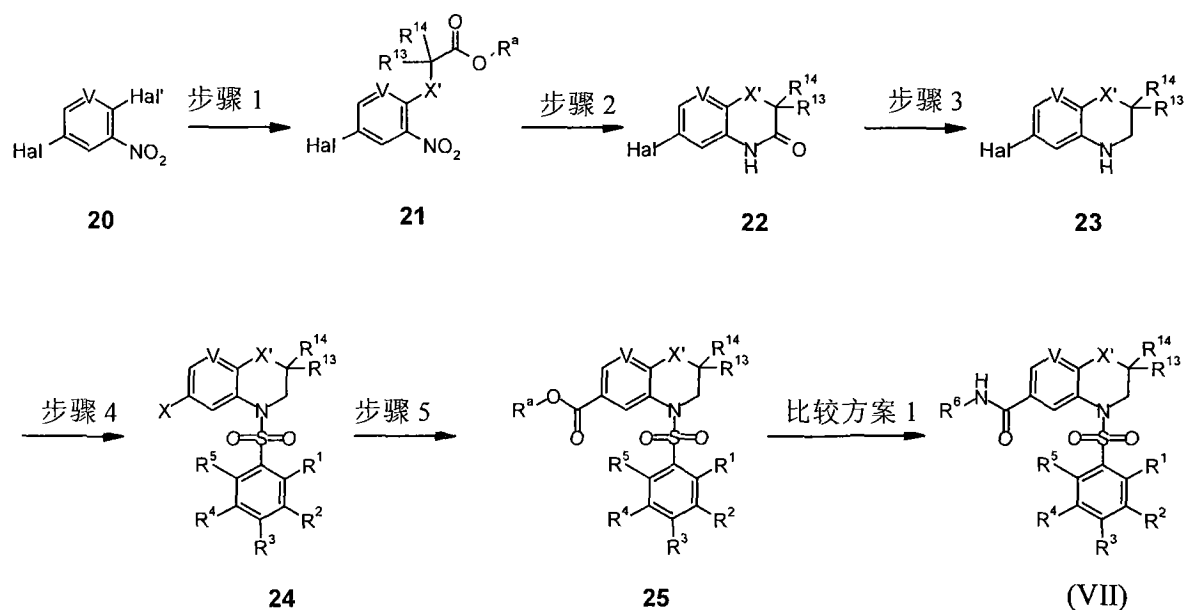
[0255] 其中 W 是单键, X' = NH, N-烷基, 或 N-环烷基, 或 S 并且 Y = -CH₂C(R¹³R¹⁴)- 的式 I 化合物是本发明的一部分并且可以由式 VII 表示:

[0256]



[0257] 通式 VII 的化合物可以根据下面的通用方案 7 得到:

[0258]



方案 7

[0259] 在方案 7 的步骤 1 中,使用本领域中周知的方法,将 1-硝基-2,5-卤代-芳烃 20 (Hal = Br, I; Hal' = F, Cl, Br, I) 转变成化合物 21。任选在碱如氢氧化钠,氢氧化钠,氢氧化钾,碳酸钾,碳酸钠,碳酸氢钠存在下,在溶剂如四氢呋喃,1,4-二噁烷, N, N-二甲基甲酰胺,或二甲亚砜中,在 20°C 和 200°C 之间的温度,任选在微波辐照下,用适宜的试剂 (H-X' -C(R¹³R¹⁴)-C(O)-O-R^a, 其中 R^a = 甲基或乙基) 进行该反应。

[0260] 在方案 7 的步骤 2 中,通过本领域中的方法如硝基还原并且同时环化,将化合物 21 设计成内酰胺 22。在适宜的溶剂如甲醇,乙醇,乙酸,或水中,任选在酸如盐酸或硫酸存在下,在 20°C 和溶剂的沸点之间的温度,使用还原金属如铁或锡进行该反应。

[0261] 在方案 7 的步骤 3 中,将 22 的酰胺基团还原,生成相应的胺 23。在溶剂如四氢呋喃中,在 0°C 和 50°C 之间的温度,使用适宜的试剂如硼烷-四氢呋喃配合物,硼烷-二甲基硫醚配合物,氢化二异丁基铝,或氢化铝锂进行此反应。

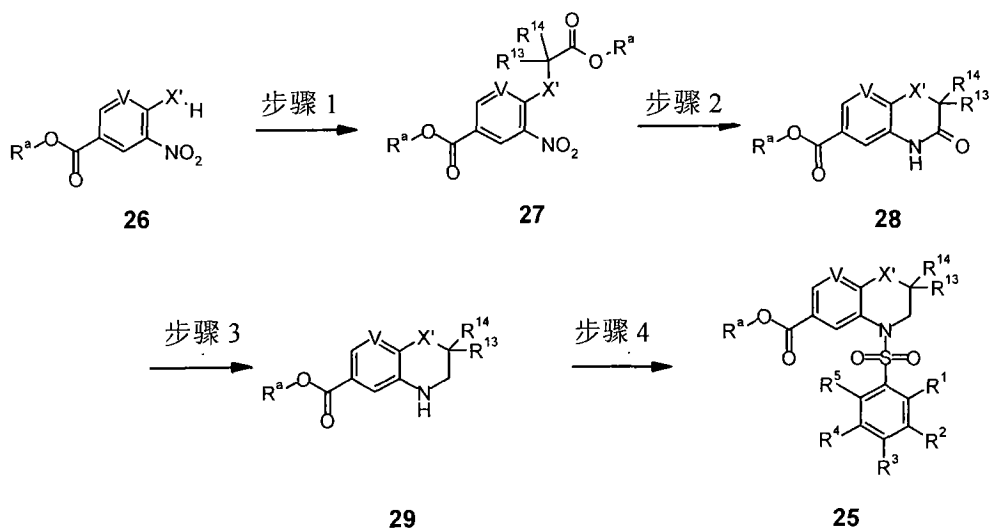
[0262] 在方案 7 的步骤 4 中,类似于方案 1 的步骤 3,将胺 23 转化成通式 24 的磺酰胺。

[0263] 在方案 7 的步骤 5 中,使用本领域技术人员周知的方法,即钌催化的烷氧羰基化,将卤化物 24 转化成羧酸烷基酯 25。典型地在醇溶剂如甲醇或乙醇,或醇溶剂与非质子溶剂如甲苯或乙酸乙酯的混合物中,在 25°C 和 150°C 之间的温度,在一氧化碳的气氛下,在 1 巴和 100 巴之间的压力,并且在碱如三乙胺或 4-甲基吗啉存在下,进行该反应。典型使用的钌催化剂有二氯化钌、四(三苯基膦)钌或二氯[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]钌。

[0264] 由中间体 25 制备通式 VII 的化合物按照在由中间体 4 制备通式 II 的 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪(方案 1,步骤 4 和 5)中所述的相同合成路线。

[0265] 可以由通式 26 的化合物 (R^a = 甲基或乙基) 开始,根据方案 8 制备通式 25 的中间体:

[0266]



方案 8

[0267] 在方案 8 的步骤 1 中,采用本领域中周知的方法如 Williamson 烷基化,将 26 在羟基,氨基或硫醇基处反应,提供 27。在碱如氢氧化钠,氢氧化钠,氢氧化钾,碳酸钾,碳酸钠,碳酸氢钠存在下,在溶剂如四氢呋喃,1,4-二噁烷,N,N-二甲基甲酰胺,或二甲亚砜中,在 20°C 和 150°C 之间的温度,用适宜的试剂 (Hal-C(R¹³R¹⁴)-C(O)-O-R^a,其中 R^a = 甲基或乙基,并且 Hal = Cl, Br 或 I) 进行该反应。

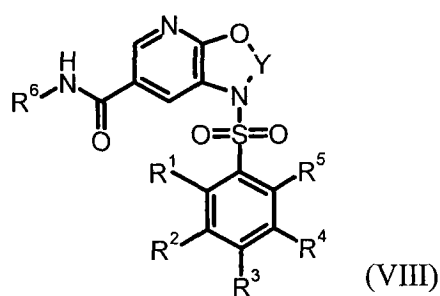
[0268] 在方案 8 的步骤 2 中,类似于方案 7 的步骤 2,将化合物 27 设计成内酰胺 28。

[0269] 在方案 8 的步骤 3 中,使用适宜的试剂如硼烷-四氢呋喃配合物或硼烷-二甲基硫醚配合物,将 28 的酰胺基还原成胺。在溶剂如四氢呋喃中,在 0-60°C 的温度,进行该反应。

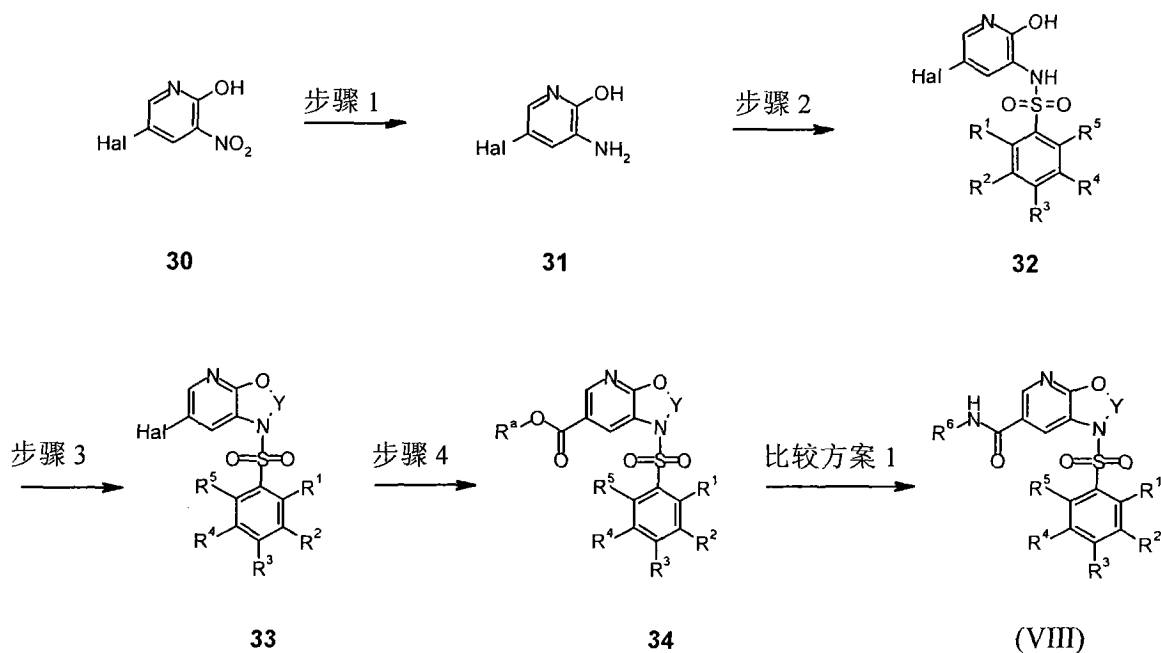
[0270] 在方案 8 的步骤 4 中,类似于方案 7 的步骤 4,将胺 29 转化成磺酰胺 25。

[0271] 其中 V 是 N, W 是单键并且 X 是 O 的式 I 化合物是本发明的一部分并且可以由式 VIII 表示:

[0272]



[0273]



方案 9

[0274] 在方案 9 的步骤 1 中,使用本领域技术人员周知的方法,将 5- 卤代 -2- 羟基 -3- 硝基吡啶 30 (Hal = Br, I) 的硝基还原成氨基。典型地在溶剂如甲醇,乙醇,乙酸,水,或它们的混合物中,任选在酸如氯化铵,盐酸,或硫酸存在下,在 20-100°C 的温度,使用还原金属如铁或锡进行该反应。

[0275] 在方案 9 的步骤 2 中,类似于方案 1 的步骤 3,将氨基吡啶 31 转化成磺酰胺 32。

[0276] 在方案 9 的步骤 3 中,由适宜的方法如双亲核取代,用适宜取代的 α , ω - 二溴烷烃或 α , ω - 双-(烷基-/芳基-磺酰氧基)烷烃衍生物将 32 转变成 33。典型地在非质子溶剂如二甲基甲酰胺,丙酮,或四氢呋喃中,在碱如氢氧化钠或碳酸钾存在下,在 20°C 和 100°C 之间的温度,进行该反应。备选地并且在 $Y = C(R^{11}R^{12})$, 其中 R^{11} 和 / 或 $R^{12} \neq H$ 的情况下特别优选地,在催化剂如甲苯-4-磺酸,氯化钛(IV)或氯化锌存在下,任选在溶剂如甲苯或二氯甲烷存在下,在 0°C 和 150°C 之间的温度,32 与适宜的游离或掩蔽的羰基衍生物如醛、酮或缩醛反应。

[0277] 备选地,可以以相反的顺序进行步骤 2 和 3。

[0278] 在方案 9 的步骤 4 中,类似于方案 7 的步骤 5,将卤化物 33 转化成酯 34。

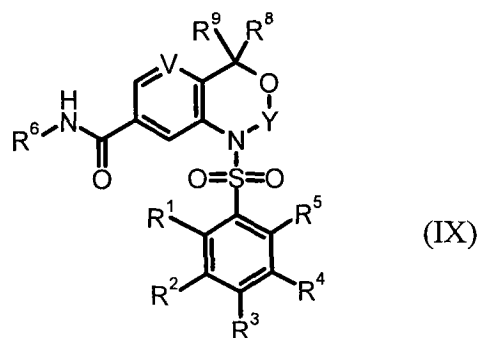
[0279] 由中间体 34 制备通式 VIII 的化合物按照在由中间体 4 制备通式 II 的 3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 (方案 1, 步骤 4 和 5) 中所述的相同合成路线。

[0280] 备选地,直接由卤化物 33,使用本领域中描述的试剂和条件,通过钌催化的氨基羰基化,可以得到通式 VIII 的化合物。反应需要适宜取代的胺, R^6-NH_2 , 并且典型地在下列条件下进行:在非质子溶剂如 N, N- 二甲基甲酰胺, N, N- 二甲基乙酰胺或四氢呋喃中,在 60°C 和 200°C 之间的温度,在一氧化碳的气氛下,在 1 巴和 100 巴之间的压力;或在能够释放一氧化碳的试剂如六羰钌存在下,并且在碱如三乙胺,4- 甲基吗啉,或 1,8- 二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯存在下。典型使用的钌催化剂是二氯化钌,四(三苯基膦)钌,二氯 [1,1'- 二(二苯基膦基)二茂铁] 钌,或反式-二(μ -乙酸离子)二[邻-(2-邻甲苯基膦基)苄基]二钌(II)。任选地,使用额外的膦配体如三苯基膦,三(叔丁基)膦四羧

硼酸盐,或 2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘。

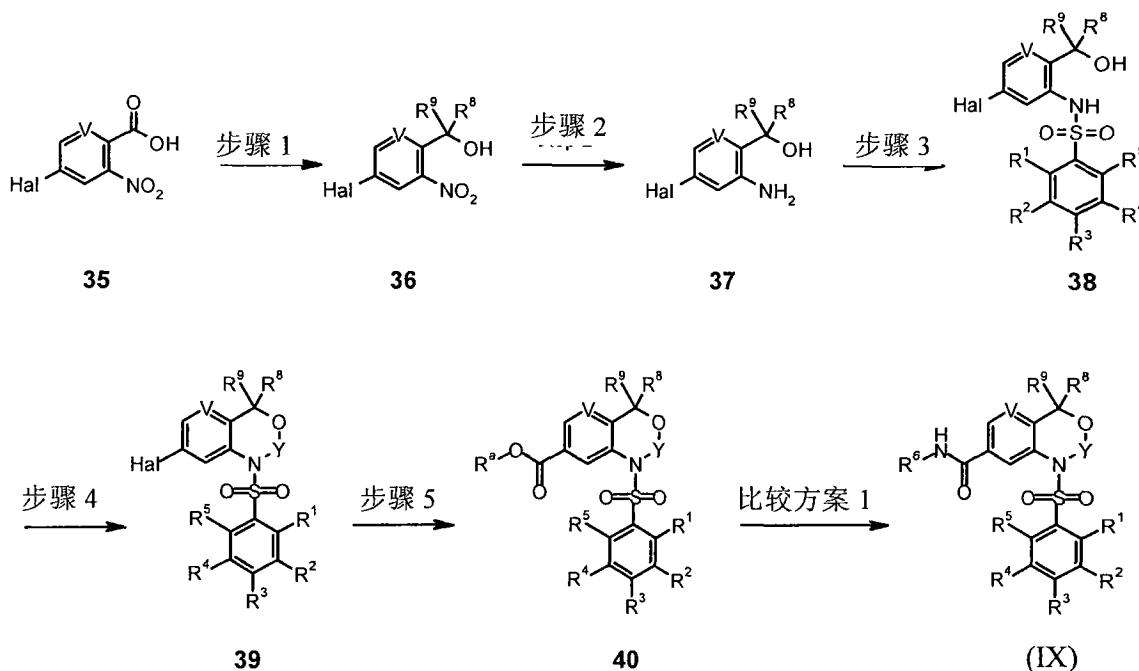
[0281] 其中 $W = -C(R^8R^9)-$ 并且 X 是 O 的式 I 化合物是本发明的一部分并且可以由式 IX 表示:

[0282]



[0283] 可以根据方案 10 得到通式 IX 的化合物:

[0284]



方案 10

[0285] 在方案 10 的步骤 1 中,使用本领域中周知的方法,将 4- 卤代 -2- 硝基芳烃 - 羧酸 35 (Hal = Br, I) 转化成苯基醇 36。在 $R^8 = R^9 = H$ 的情况下,在溶剂如四氢呋喃中,在 0°C 和 50°C 之间的温度,使用适宜的还原剂如硼烷 - 四氢呋喃进行该反应。在方案 10 的步骤 2 中,在溶剂如甲醇,乙醇,乙酸,水,或它们的混合物中,任选在酸如氯化铵,盐酸,或硫酸存在下,在 $20-100^{\circ}\text{C}$ 的温度,由适宜的还原剂如铁、锡或氯化锡将 2- 硝基苯基醇还原成苯胺 37。

[0286] 在 R^8 和 $R^9 =$ 烷基的情况下,在 25°C 和醇的沸点之间的温度,在无机酸如盐酸或硫酸存在下,通过酸促进的酯化,使用醇作为溶剂,将酸 35 转化成相应的烷基酯。然后,将由由此得到的烷基酯如上所述在硝基处还原,得到 2- 氨基 - 苯甲酸烷基酯,将其用适宜的有机金属试剂如有机镁或有机锂化合物处理,生成 37。

[0287] 在 $R^8 \neq R^9$ 的情况下,使用本领域已知的试剂方法,将酸 35 转化成相应的 N- 甲氧

基-N-甲基酰胺。例如,使用适宜的试剂如甲烷磺酰氯,亚硫酸二氯,氯甲酸异丁酯和碱如三乙胺或4-甲基吗啉,活化酸35,然后,在溶剂如四氢呋喃或二氯甲烷中,在-10°C和40°C之间的温度,得到的酰氯或混合酸酐中间体与N,0,二甲基羟胺反应。在接下来的步骤中,将硝基如上所述还原。然后,将得到的2-氨基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺中间体与适宜的有机镁($R^8-Mg-Hal$,其中 $Hal = Cl, Br, I$)或有机锂(R^8-Li)试剂反应,得到烷基芳基酮。使用适宜的有机镁($R^9-Mg-Hal$,其中 $Hal = Cl, Br, I$),有机锂(R^9-Li)试剂,或用氢化物如硼氢化钠(在 $R^9 = H$ 的情况下),将此酮中间体转变成苄基醇37。

[0288] 在方案10的步骤3中,类似于方案1的步骤3,将胺37转化成通式38的磺酰胺。

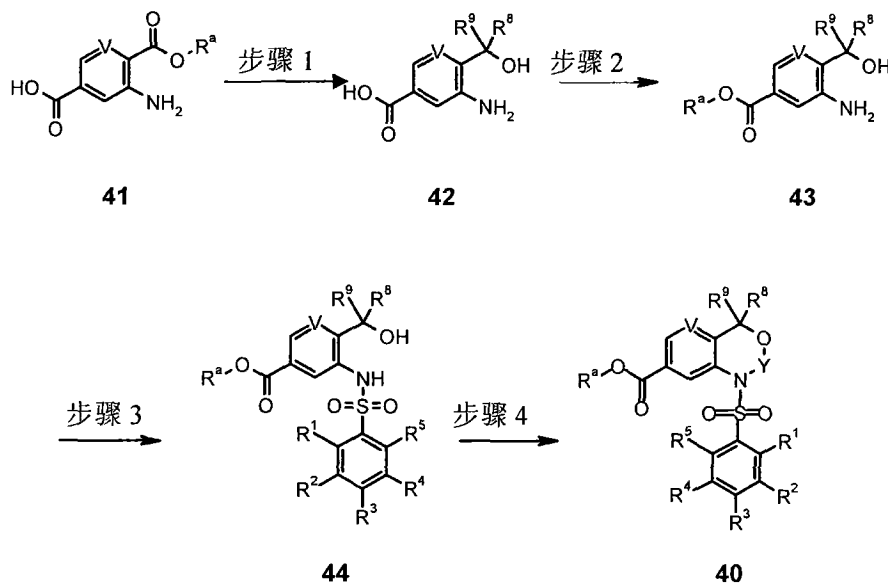
[0289] 在方案10的步骤4中,由适宜的方法如双亲核取代,用适宜取代的 α, ω -二溴烷烃衍生物将2-(磺酰基氨基)苄基醇38转变成39。典型地在非质子溶剂如二甲基甲酰胺,四氢呋喃中,在碱如氢氧化钠或叔丁醇钾存在下,在20°C和100°C之间的温度,进行该反应。备选地并且在 $Y = C(R^{11}R^{12})$ 的情况下特别优选地,在催化剂如甲苯-4-磺酸,氯化钛(IV)或氯化锌存在下,任选在溶剂如甲苯或二氯甲烷存在下,在0°C和150°C之间的温度,38与适宜的游离或掩蔽的羰基衍生物如醛、酮或缩醛反应。

[0290] 在方案10的步骤5中,类似于方案7的步骤5,将卤化物39转化成酯40。

[0291] 由中间体40制备通式IX的化合物按照在由中间体4制备通式II的3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪(方案1,步骤4和5)中所述的相同合成路线。

[0292] 备选地,可以如在通用方案11中所示制备通式40的中间体:

[0293]



方案 11

[0294] 在方案11的步骤1中,4-(烷氧羰基)-3-氨基-芳烃-羧酸41($R^a =$ 低级烷基,如甲基或乙基)在酯官能团处与适宜的试剂反应,得到苄基醇衍生物42。在 R^8 和 $R^9 = H$ 的情况下,在溶剂如四氢呋喃中,用硼氢化物试剂如硼氢化锂进行此转化。在 R^8 和 $R^9 =$ 烷基的情况下,在溶剂如二乙醚或四氢呋喃中,41与两当量的适宜的有机锂或有机镁试剂反应。

[0295] 在方案11的步骤2中,使用本领域中已知的方法例如烷基化,将羧酸42转化成相应的烷基酯($R^a =$ 低级烷基)。在溶剂如N,N-二甲基甲酰胺,丙酮,或乙腈中,在0°C和80°C之间的温度,使用适宜的试剂如烷基卤或磺酸烷基酯和碱如碳酸氢钾或碳酸钾进行此

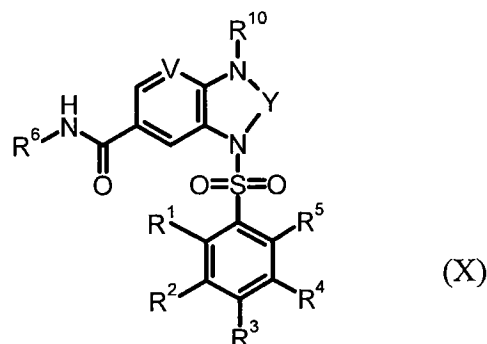
反应。

[0296] 在方案 11 的步骤 3 中,类似于方案 1 的步骤 3,将胺 43 转化成通式 44 的磺酰胺。

[0297] 在方案 11 的步骤 4 中,类似于方案 10 的步骤 5,将化合物 44 用适宜的试剂环化,得到通式 40 的化合物。

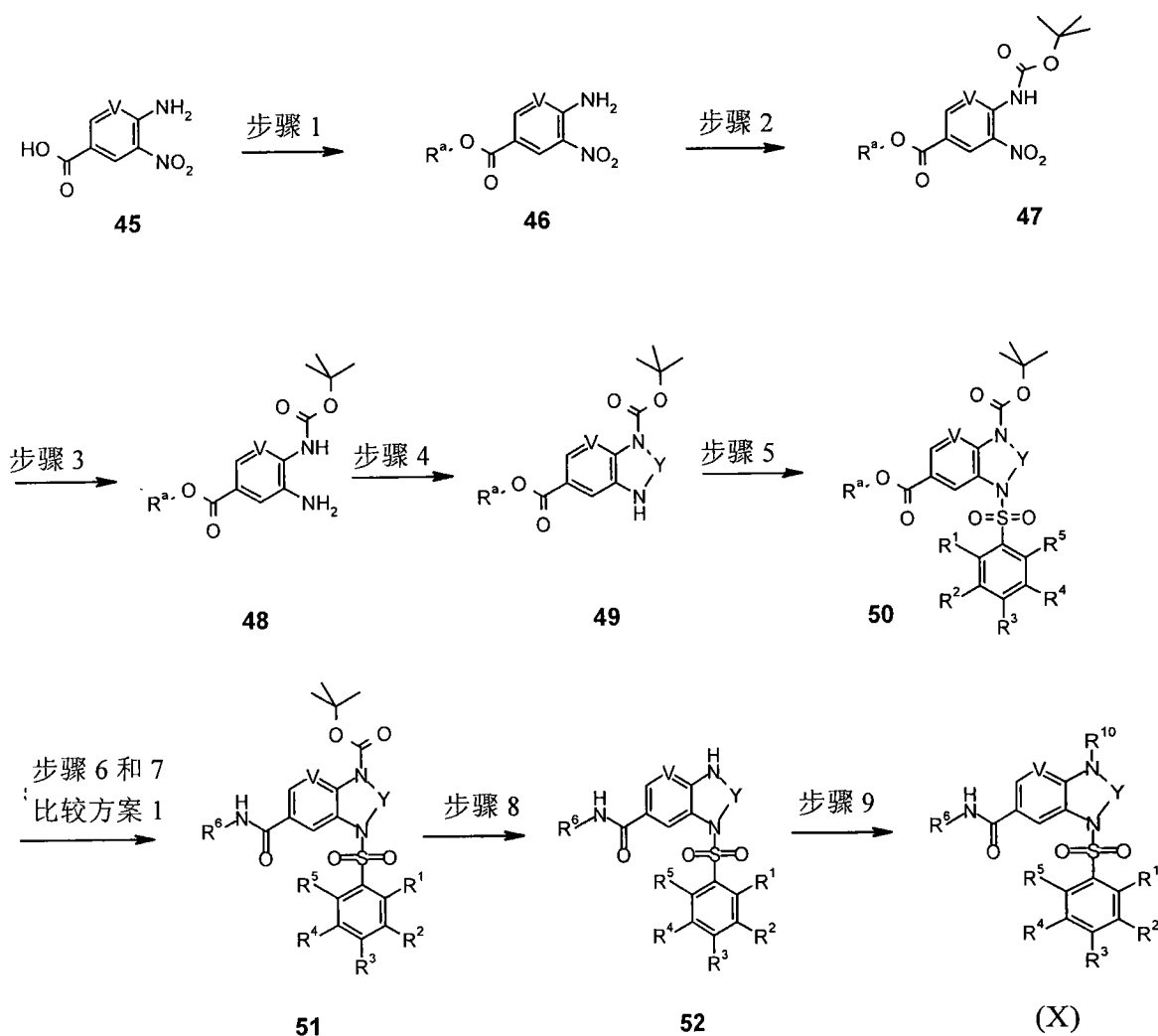
[0298] 其中 W 是单键并且 X 是 NR¹⁰ 的式 I 化合物是本发明的一部分并且可以由式 X 表示:

[0299]



[0300] 可以根据通用方案 12 得到通式 X 的化合物:

[0301]



[0302] 在方案 12 的步骤 1 中,根据本领域技术人员周知的方法如酸促进的酯化,将 4-氨基-3-硝基-芳烃羧酸 45 转化成相应的烷基酯 46 ($R^8 =$ 甲基或乙基)。典型地在作为溶剂的醇中,在 25°C 和 100°C 之间的温度,在无机酸如盐酸或硫酸存在下,进行该反应。

[0303] 在方案 12 的步骤 2 中,使用本领域技术人员周知的方法如在碱性条件下的叔丁基氨基甲酸酯保护,将得到的式 46 的化合物转化成相应的式 47 的叔丁基氨基甲酸酯。典型地在非质子溶剂如丙酮,乙腈,四氢呋喃, N, N- 二甲基甲酰胺, N- 甲基吡咯烷酮,二噁烷及其混合物中,在 20°C 和 100°C 之间的温度,进行该反应。典型使用的碱是氢氧化钠,氢氧化钾,甲醇钠,叔丁醇钾,三乙胺, N, N- 二异丙基乙胺,吡啶和碳酸钾。在这些条件中的一些下,可以形成可变量的叔丁基氨基甲酸酯,使用本领域技术人员周知的方法如酸促进的叔丁基氨基甲酸酯脱保护,可以将其转化成单叔丁基氨基甲酸酯。典型地在有或没有溶剂如二氯甲烷,二噁烷和四氢呋喃及其混合物,在 -20°C 和 20°C 之间的温度,进行该反应。典型使用的酸是氯化氢,浓盐酸和三氟乙酸。

[0304] 在方案 12 的步骤 3 中,使用本领域技术人员周知的方法如硝基还原,将得到的通式 47 的化合物转化成相应的胺 48。典型地在溶剂如乙醇,甲醇,或水中,在氢气气氛下,在 1 至 50 巴的压力和 0°C 和 100°C 之间的温度,用催化剂如钨、铂或氧化铂进行该反应。备选地,在浓无机酸如盐酸或硫酸存在下,使用还原金属如锡或氯化锡;或用 Ni/ 阮内,可以进行该反应。

[0305] 在方案 12 的步骤 4 中,类似于方案 9 的步骤 3,将得到的式 48 的胺环化成化合物 49。

[0306] 在方案 12 的步骤 5 中,类似于方案 1 的步骤 3,将胺 49 转化成磺酰胺衍生物 50。

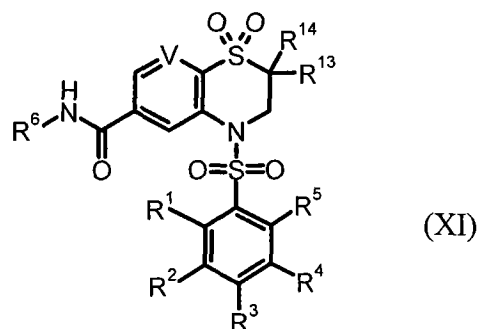
[0307] 由式 50 的酯制备通式 51 的酰胺按照在由中间体 4 制备通式 II 的 3,4-二氢-2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 (方案 1, 步骤 4 和 5) 中所述的相同合成路线。

[0308] 在方案 12 的步骤 8 中,使用本领域技术人员周知的方法如酸介导的叔丁基氨基甲酸酯脱保护,将叔丁基氨基甲酸酯基团除去,得到式 52 化合物。这典型地在有或没有溶剂如二氯甲烷,二噁烷和四氢呋喃及其混合物,在 0°C 和 60°C 之间的温度进行。典型使用的酸是氯化氢,浓盐酸和三氟乙酸。

[0309] 在方案 12 的步骤 9 中,以本领域技术人员周知的各种方式,如烷基化、酰化、还原性烷基化、磺酰化、氨基甲酸酯的形成和脲的形成,可以将通式 52 化合物的游离胺基官能化,得到通式 X 的化合物。

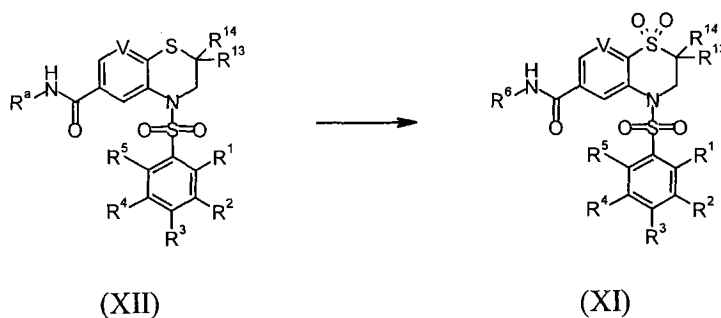
[0310] 其中 W 是键、X 是 SO_2 , 并且 $Y = -CH_2C(R^{13}R^{14})-$ 的式 I 化合物是本发明的一部分并且由通式 XI 表示。

[0311]



[0312] 例如,可以由通式 XII 的硫醚开始,如方案 13 中所示制备通式 XI 的化合物。

[0313]

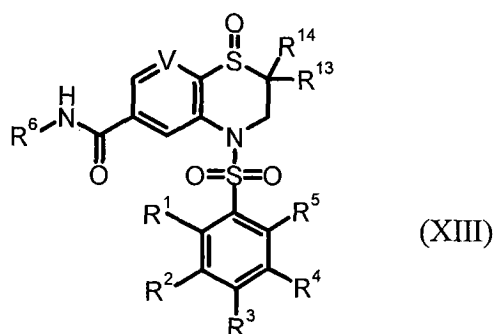


方案 13

[0314] 通过与适宜的氧化剂反应,可以将如方案 7 和 8 中所示制备的硫醚 XII 转化成通式 XI 的砜。例如,在溶剂如二氯甲烷,水,甲酸或它们的混合物中,在 0°C 和 25°C 之间的温度,优选在 0°C,将 XII 用至少两当量的过氧化物或过酸如过氧化氢或 3- 氯过苯甲酸处理。还可以基于任何含有烷基 - 芳基 - 硫醚部分的 XII 的合成前体进行此转化。

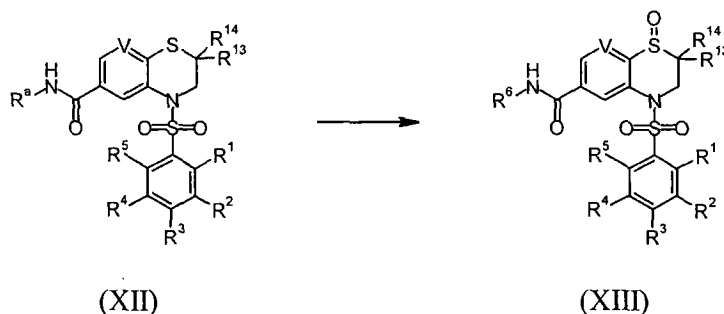
[0315] 其中 W 是键, X 是 SO 并且 Y = -CH₂C(R¹³R¹⁴)- 的通式 I 化合物是本发明的一部分,并且由通式 XIII 表示。

[0316]



[0317] 例如,可以由通式 XII 的硫醚开始,如方案 14 中所示制备通式 XIII 的化合物。

[0318]



方案 14

[0319] 通过与适宜的氧化剂反应,可以将硫醚 XII 转化成通式 XIII 的亚砜。例如,在溶剂如二氯甲烷,水,甲酸或它们的混合物中,在 0°C 和 25°C 之间的温度,优选在 0°C,将 XII 用一当量的过氧化物或过酸如过氧化氢或 3- 氯过苯甲酸处理。还可以基于任何含有烷基 - 芳基 - 硫醚部分的 XII 的合成前体进行此转化。

[0320] 带有 COOH 基团例如作为 R⁶ 上的取代基的化合物可以由相应的酯如低级 - 烷基酯 (例如甲基, 乙基, 丙基或叔丁基酯) 制备。如方案 1-14 中所述, 通过在酰胺形成步骤中采用适宜的 (烷氧羰基甲基) - 芳基胺, 得到这样的酯。备选地, 如方案 1-14 中所述, 通过在酰胺形成步骤中采用适宜的 4- 溴苯胺或 4- 碘苯胺衍生物, 并且类似于方案 7 的步骤 5, 将 N-4- 卤代苯基酰胺衍生物进行钨催化的烷氧羰基化, 得到所述的酯。

[0321] 使用本领域周知的方法如碱或酸介导的酯水解, 将酯转化成它们相应的羧酸。

[0322] 典型地在溶剂如水, 甲醇, 四氢呋喃及其混合物中, 在 -20°C 和 120°C 之间的温度, 进行碱介导的酯水解 (优选用于甲基, 乙基, 丙基酯)。典型的试剂是水性或无水氢氧化锂, 一水合氢氧化锂, 氢氧化钠, 氢氧化钾, 碳酸氢钠, 碳酸钠, 碳酸氢钾和碳酸钾。

[0323] 典型地在液体如甲酸, 水性或非水性氯化氢溶液, 或三氟乙酸中, 在 0°C 和 100°C 之间的温度, 进行酸介导的酯水解 (优选用于叔丁酯)。任选地, 使用共溶剂如二氯甲烷, 1, 4- 二噁烷或水。

[0324] 带有酸电子等排物如 1H- 四唑 -5- 基例如作为 R⁶ 上的取代基的化合物可以由相应的脞得到, 所述的脞使用本领域技术人员周知的方法如与叠氮化物的偶极环加成, 转化成相应的 1H- 四唑。典型地在非质子溶剂如二甲基甲酰胺, 二甲亚砜, 四氢呋喃中, 在 25°C 和 200°C 之间的温度, 使用叠氮化物源如叠氮化铵, 叠氮化钠或三烷基叠氮化锡, 进行该反应。如方案 1-14 中所述, 通过在酰胺形成步骤中采用适宜的氨基 - 氰基 - 芳烃, 可以得到脞。

[0325] 带有酸电子等排物如 5- 氧代 -4H-[1, 2, 4] 噁二唑 -3- 基例如作为 R⁶ 上的取代基的化合物可以如下得到。在第一步骤中, 使用本领域技术人员周知的方法如与羟胺的亲核加成, 将相应的苄脞转化成 N- 羟基 - 苄脞。典型地在非质子溶剂如二甲基甲酰胺, 二甲亚砜, 四氢呋喃, 乙腈, 在 0°C 和 150°C 之间的温度, 在碱如三乙胺, 二异丙基乙胺, 4- 甲基吗啉或吡啶存在下, 进行该反应。在第二步骤中, 使用本领域技术人员周知的方法如分子内氨基甲酸酯形成, 将得到的 N- 羟基苄脞转化成需要的化合物。典型地在非质子溶剂如苯, 甲苯, 二甲苯, 二甲基甲酰胺, 二甲亚砜或它们的混合物中, 在 0°C 和 200°C 之间的温度, 在碱存在下, 进行该反应。用于形成氨基甲酸酯的典型试剂是光气, 三光气, 羰基二咪唑, 氯甲酸烷基酯等。典型的碱是三乙胺, 二异丙基乙胺, 4- 甲基吗啉或吡啶。

[0326] 带有酸电子等排物如 2- 氧代 -3H-[1, 2, 3, 5] 噁二唑 -4- 基例如作为 R⁶ 上的取代基的化合物可以通过由相应的 N- 羟基 - 苄脞开始得到。使用本领域技术人员周知的方法如分子内亚磺酰胺化物形成, 将 N- 羟基 - 苄脞转化成需要的化合物。典型地在非质子溶剂如二甲基甲酰胺, 二甲亚砜, 乙腈, 四氢呋喃或二氯甲烷或它们的混合物中, 在碱存在下, 进行该反应。典型使用的试剂是亚硫酸二氯, 并且典型的碱是三乙胺, 二异丙基乙胺, 4- 甲基吗啉或吡啶。

[0327] 带有酸电子等排物如 5- 硫代 -4H-[1, 2, 4] 噁二唑 -3- 基例如作为 R⁶ 上的取代基的化合物可以通过由相应的 N- 羟基 - 苄脞开始得到。使用本领域技术人员周知的方法如分子内硫代氨基甲酸酯形成, 将 N- 羟基 - 苄脞转化成需要的化合物。典型地在非质子溶剂如二甲基 - 甲酰胺, 二甲亚砜, 乙腈, 四氢呋喃或二氯甲烷或它们的混合物中, 在碱存在下, 进行该反应。典型使用的试剂是 1, 1'- 硫代羰基 - 二咪唑, 并且典型使用的碱是三乙胺, 二异丙基乙胺, 4- 甲基 - 吗啉, 1, 8- 二氮杂双环 [5. 4. 0] 十一碳 -7- 烯 (DBU), 1, 5- 二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬 -5- 烯等或吡啶。

[0328] 带有酸电子等排物如 5-氧代-4H-[1,2,4] 噻二唑-3-基例如作为 R⁶ 上的取代基的化合物可以通过由相应的 N-羟基-苄脒开始得到。使用本领域技术人员周知的方法如分子硫代氨基甲酸酯形成,将 N-羟基-苄脒转化成需要的化合物。典型地在非质子溶剂如二甲基-甲酰胺,二甲亚砜,乙腈,四氢呋喃或二氯甲烷或它们的混合物中,在路易斯存在下,进行该反应。典型使用的试剂是 1,1'-硫代羰基二咪唑,并且典型的酸是三氟化硼。

[0329] 带有叔羟基例如作为 R⁶ 上的取代基的化合物可以通过由相应的酮开始得到。如方案 1-14 中所述,通过在酰胺形成步骤中采用适宜的(烷基羰基)-氨基-芳烃,可以得到酮。使用本领域技术人员周知的方法如格利雅加成或其它有机金属试剂的加成,或者在反应条件下能够产生亲核碳的试剂,可以将酮转化成需要的化合物。典型地在非质子溶剂如四氢呋喃,乙醚或二氯甲烷或它们的混合物中,在 -80°C 和 25°C 之间的温度,在无水条件下,进行该反应。

[0330] 包含酸基如 COOH 或酸电子等排物的式 (I) 化合物可以与生理上相容的碱形成盐。这些盐的实例是碱金属、碱土金属和铵盐,如钠、钾、钙和三甲铵盐。形成这样的盐的一种方法是例如,通过将 1/n 当量的碱性盐如 M(OH)_n, 其中 M = 金属或铵阳离子,并且 n = 氢氧根阴离子的数量,加入到化合物在适宜的溶剂(例如乙醇,乙醇-水混合物,四氢呋喃-水混合物)中的溶液中,并且通过蒸发或冻干除去溶剂。

[0331] 式 (I) 化合物向药用酯的转化可以采用以下方法进行,例如,使用例如缩合剂如苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(BOP),N,N-二环己基碳二亚胺(DCC),N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)或 O-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-N,N,N,N-四-甲基脲鎓-四氟硼酸盐(TPTU),用合适的醇处理分子中存在的合适的羧基。还可以通过以下方法制备药用酯:任选地或者必要时在如上所述的缩合剂的存在下,用合适的酸处理分子中存在的合适的羟基。

[0332] 在它们的制备方法在实施例中没有描述的情况下,式 (I) 化合物以及所有中间体产物都可以根据类似的方法或根据如上所述的方法制备。原料是可商购的,在本领域中已知的或可以通过本领域中已知的方法或类似的方法制备。

[0333] 如上所述,已经发现本发明的新型化合物抑制肝肉碱棕榈酰转移酶 1(L-CPT1) 活性。本发明的化合物因此可以用于治疗和/或预防由 L-CPT1 抑制剂调节的疾病,特别是与高血糖和/或葡萄糖耐量病症有关的疾病。这样的疾病包括例如糖尿病和相关病状,非胰岛素依赖性糖尿病,肥胖,高血压,抗胰岛素综合征,代谢综合征,高脂血症,高胆固醇血症,脂肪肝疾病,动脉粥样硬化,充血性心力衰竭和肾衰竭。

[0334] 本发明因此还涉及包含如上定义的化合物和药用载体和/或辅剂的药物组合物。

[0335] 本发明同样包括如上所述的化合物,其用作治疗活性物质,特别是用作治疗和/或预防由 L-CPT1 抑制剂调节的疾病的的治疗活性物质,具体地,用作治疗和/或预防高血糖,葡萄糖耐量病症,糖尿病和相关病状,非胰岛素依赖性糖尿病,肥胖,高血压,抗胰岛素综合征,代谢综合征,高脂血症,高胆固醇血症,脂肪肝疾病,动脉粥样硬化,充血性心力衰竭和肾衰竭的治疗活性物质。

[0336] 在另一优选实施方案中,本发明涉及一种用于治疗性和/或预防性治疗由 L-CPT1 抑制剂调节的疾病的方法,特别是用于治疗性和/或预防性治疗高血糖,葡萄糖耐量病症,糖尿病和相关病状,非胰岛素依赖性糖尿病,肥胖,高血压,抗胰岛素综合征,代谢综合征,

高脂血症,高胆固醇血症,脂肪肝疾病,动脉粥样硬化,充血性心力衰竭和肾衰竭的方法,该方法包括向人或动物给药如上定义的化合物。

[0337] 本发明还包括如上定义的化合物的用途,其用于治疗性和/或预防性治疗由L-CPT1抑制剂调节的疾病,特别是用于治疗性和/或预防性治疗高血糖,葡萄糖耐量病症,糖尿病和相关病状,非胰岛素依赖性糖尿病,肥胖,高血压,抗胰岛素综合征,代谢综合征,高脂血症,高胆固醇血症,脂肪肝疾病,动脉粥样硬化,充血性心力衰竭和肾衰竭。

[0338] 本发明还涉及如上定义的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗性和/或预防性治疗由L-CPT1抑制剂调节的疾病的药物,特别是用于治疗性和/或预防性治疗高血糖,葡萄糖耐量病症,糖尿病和相关病状,非胰岛素依赖性糖尿病,肥胖,高血压,抗胰岛素综合征,代谢综合征,高脂血症,高胆固醇血症,脂肪肝疾病,动脉粥样硬化,充血性心力衰竭和肾衰竭。这样的药物包含如上所述的化合物。

[0339] 高血糖和非胰岛素依赖性糖尿病的预防和/或治疗是优选的适应症。

[0340] 进行以下的试验的目的是确定本发明化合物的活性。所进行的分析的背景信息可参见:Jackson等,1999,生化杂志(Biochem. J.)341,483-489和Jackson等,2000,生物化学杂志(J. Biol. Chem.)275,19560-19566。

[0341] 在pGAPZB或pGAPZA中分别亚克隆人肝和肌肉CPT1 cDNA和大鼠CPT2 cDNA。在制备电感受态细胞后,经由电穿孔,将这些质粒用于转化P. pastoris菌株X-33。在需要时使用0.5或1mg/ml Zeocin选择高拷贝数克隆。将用于活性测量的培养物在YPD培养基(1%酵母抽提物,2%蛋白胨,2%葡萄糖)中诱导16h。根据发酵罐的大小,用玻璃珠或法国压力机(FrenchPress)破裂细胞,制备粗制细胞提取物。在离心后,将不含细胞的提取物在蛋白酶抑制剂混合物的存在下再悬浮在细胞破碎缓冲液(50mM Tris,pH7.4,100mM KCl,1mM EDTA)中,然后分成等分试样并且在-20℃冷冻。

[0342] CPT活性是采用分光光度分析,使用也称作Ellman试剂的5,5'-二硫代-双-(2-硝基苯甲酸)(DTNB)测量的。由肉碱(500 μM)和棕榈酰基-CoA(80 μM)形成酰基肉碱时释放的HS-CoA将DTNB(300 μM)还原,形成5-巯基-(2-硝基苯甲酸),后者在410nm有吸收,摩尔消光系数为13600 M⁻¹.cm⁻¹。分析缓冲液含有120mM KCl,25mM Tris,pH 7.4,1mM EDTA。该分析用于鉴定肝CPT1同工型相对于肌肉CPT1和CPT2同工型的选择性抑制剂。

[0343] 根据式(I)的化合物优选具有低于10 μM、优选10nM~10 μM、更优选10nM~5 μM的IC₅₀值。下表显示了一些实施例的数据。

[0344]	实施例	L-CPT1 抑制作用
[0345]		IC ₅₀ [μmol/l]
[0346]	2	0.078
[0347]	32	0.140
[0348]	73	0.056
[0349]	92	0.023
[0350]	113	0.016

[0351] 式I化合物和/或它们的药用盐可以用作药物,例如用于肠内、肠胃外或局部给药的药物制剂的形式。例如,它们可以例如以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液

剂、乳剂或混悬剂的形式经口给药,例如以栓剂形式直肠给药,例如以注射液或悬浮液或输注液的形式肠胃外给药,或例如以软膏剂、乳膏剂或油剂的形式局部给药。优选口服给药。

[0352] 药物制剂的制备可以以本领域任何技术人员熟悉的方式进行,将所述式 I 化合物和 / 或它们的药用盐,任选地组合其它有治疗价值的物质,与适当的非毒性、惰性的、治疗上相容的固体或液体载体材料和常规药用辅剂(如果需要)一起形成盖仑给药形式。

[0353] 适当的载体材料不仅有无机载体材料,而且有有机载体材料。因此,例如乳糖,玉米淀粉或其衍生物,滑石,硬脂酸或其盐可以用作片剂、包衣剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的载体材料。软明胶胶囊的适当的载体材料为,例如植物油,蜡,脂肪和半固体和液体多元醇(然而,根据活性成分的性质,在软明胶胶囊的情形中不需要载体)。用于制备溶液剂和糖浆的适当的载体材料为,例如水,多元醇,蔗糖,转化糖等。注射液的适当载体材料为,例如水,醇,多元醇,甘油和植物油。栓剂的适当载体材料为,例如天然或硬化油,蜡,脂肪和半液体或液体多元醇。局部制剂的适当的载体材料为甘油酯,半合成的和合成的甘油酯,氢化油,液体蜡,液体石蜡,液体脂肪醇,甾醇类,聚乙二醇和纤维素衍生物。

[0354] 常规的稳定剂,防腐剂,润湿剂和乳化剂,稠度改善剂,调味剂,改变渗透压的盐,缓冲物质,增溶剂,着色剂和掩蔽剂和抗氧化剂被考虑作为药物辅剂。

[0355] 式 I 化合物的剂量可以在宽限度内变化,这取决于要控制的疾病,患者的年龄和个体条件,和给药方式,当然在每个具体的情形中将适合个体需要。对于成人患者,考虑约 1 ~ 2000mg,特别是约 1 ~ 500mg 的日剂量。根据疾病的严重程度和精确的药代动力学曲线,化合物可以以 1 个或几个日剂量单位、例如 1 ~ 3 个剂量单位给药。

[0356] 药物制剂便利地含有约 1-500mg,优选 1-200mg 的式 I 化合物。

[0357] 下列实施例用来更详细地阐明本发明。然而,它们不是意欲以任何方式限制本发明的范围。

[0358] 实施例

[0359] 实施例 1

[0360] 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0361] 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸如方案 1 中所示制备。

[0362] 步骤 1. 将 4-羟基-3-硝基-苯甲酸甲酯(5.0g, 25.4mmol) 在乙醇(120mL) 中的溶液用 5% 的活性碳载钯(0.24g, 2.3mmol, 0.1equiv.) 处理,并且将烧瓶抽真空,且放置在氢气气氛中。将混合物强力搅拌 2h 和 45', 将钯滤出,用乙醇广泛地洗涤。真空中除去溶剂,得到 3-氨基-4-羟基-苯甲酸甲酯,为白色固体,4.2g(100%), MS(ISP) :m/e = 168.3(M+H⁺)。将此原样用于下面的反应中。

[0363] 步骤 2. 将 3-氨基-4-羟基-苯甲酸甲酯(4.2g, 25.4mmol) 在二甲基甲酰胺(85mL) 中的溶液用 K₂CO₃(14.2g, 102.9mmol, 4equiv.) 和 1,2-二溴乙烷(19.3g, 102.9mmol, 4equiv.) 处理。将混合物于 70°C 搅拌过夜,然后过滤除去固体。将滤液在真空下除去,并且将剩余物由快速色谱(庚烷/乙酸乙酯梯度)纯化,得到 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯,3.65g(73%),为淡黄色固体,MS(ISP) :m/e = 235.1(M+CH₃CN⁺); δ_H(300 MHz; CDCl₃) 7.36(1H, dd, J = 8.5, 2.0), 7.30(1H, d, J = 2.0), 6.78(1H, d, J =

8.5), 4.30(2H, m); 3.85(3H, s), 3.43(2H, m)。

[0364] 步骤3. 向5-氯-2-甲氧基-苯磺酰氯(4.7g, 19.7mmol, 1.05equiv.)在二氯甲烷(60mL)和吡啶(25mL)中的溶液中,加入3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯(3.6g, 18.8mmol, 1equiv.)在二氯甲烷(60mL)中的溶液。将混合物于室温搅拌过夜,然后除去溶剂。将剩余物由快速色谱纯化,得到4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯,为粉红色固体,7.12g(95%),MS(ISP):m/e = 398.0(M+H⁺); δ_{H} (300 MHz; CDCl₃) 8.24(1H, s), 8.07(1H, s), 7.72(1H, dd), 7.48(1H, dd), 6.91(1H, d), 6.89(1H, d), 4.10(2H, m), 3.91(2H, m), 3.88(3H, s), 3.63(3H, s)。

[0365] 步骤4. 将4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯(7.1g, 17.8mmol)在四氢呋喃(100mL)和甲醇(50mL)中的溶液用3N NaOH(25mL, 75mmol, 4.2equiv.)处理。将混合物于45℃搅拌1.5小时。然后除去有机溶剂,并且将剩余物用HCl3N(25mL)酸化。将形成的白色沉淀物过滤,用水洗涤,并且在高真空下干燥。得到4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸,为白色固体,6.79g(99%),MS(ISP):m/e = 382.0(M-H),将其原样用于下面的反应中。

[0366] 步骤5. 将4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸(1.0g, 2.6mmol)在丙酮(130mL)和四氢呋喃(30mL)中的悬浮液用三乙胺(0.5g, 0.68mL, 1.9equiv.)处理,并且于室温搅拌过夜。在1小时的时间内滴加氰尿酸氯(cianuric chloride)(596mg, 3.2mmol, 1.24equiv.)在丙酮(20 mL)中的溶液。将反应混合物于室温搅拌4小时,然后加入4-氨基-苯甲酸乙酯(775mg, 4.7mmol, 1.8equiv.)。将反应混合物于室温搅拌过夜,然后除去溶剂。将剩余物由快速色谱纯化,得到4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸乙酯,为白色固体,0.91g(66%)。 δ_{H} (300 MHz; CDCl₃) 8.10(1H, d), 8.03-8.07(3H, m), 7.92(1H, bs), 7.73(2H, d), 7.70(1H, d), 7.67(1H, d), 7.53(1H, d), 7.50(1H, d), 4.37(2H, q), 4.03(2H, m), 3.88(2H, m), 3.56(3H, s), 1.40(3H, t)。

[0367] 步骤6. 将4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸乙酯(0.91g, 1.72mmol)在四氢呋喃(10mL)和甲醇(10mL)中的溶液用3N NaOH(5mL, 15mmol, 8.7equiv.)处理。将混合物于45℃搅拌30'。然后,将混合物用HCl 3N(5mL)酸化,并且将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并且在高真空下干燥。得到4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸,为白色固体,0.85g(98%)。MS(ISP):m/e = 501.0(M-H); δ_{H} (300 MHz; d6-DMSO) 12.65(1H, s), 10.35(1H, s), 8.05(1H, d), 7.81-7.88(5H, m), 7.66-7.71(2H, m), 7.19(1H, d), 6.98(1H, d), 3.96(2H, m), 3.85(2H, m), 3.53(3H, s)。

[0368] 实施例2

[0369] 4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-2-氟-苯甲酸

[0370] 4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-2-氟-苯甲酸,MS(ISP):m/e = 519.0(M-H),如实施例1的步骤1至6中所述制备。使用4-氨基-2-氟-苯甲酸乙酯进行步骤5,并且得到4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-2-氟-苯甲酸乙酯,将其在

步骤6中水解。

[0371] 实施例3

[0372] 2-氯-4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0373] 2-氯-4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸,MS(ISP): $m/e = 534.9, 536.9(M-H)$,如实施例1的步骤1至6中所述制备。使用4-氨基-2-氯-苯甲酸甲酯进行步骤5,并且得到

[0374] 2-氯-4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸甲酯,将其在步骤6中水解。

[0375] 实施例4

[0376] 5-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-吡啶-2-羧酸

[0377] 5-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-吡啶-2-羧酸,MS(ISP): $m/e = 502.0, 503.9(M-H)$,如实施例1的步骤1至6中所述制备。使用5-氨基-吡啶-2-羧酸乙酯进行步骤5,并且得到5-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-吡啶-2-羧酸乙酯,将其在步骤6中水解。

[0378] 实施例5

[0379] 4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯甲酸

[0380] 4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯甲酸,MS(ISP): $m/e = 531.0(M-H)$,如实施例1的步骤1至6中所述制备。使用4-氨基-2-甲氧基-苯甲酸乙酯进行步骤5,并且得到4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯甲酸乙酯,将其在步骤6中水解。

[0381] 实施例6

[0382] 4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-甲基-苯甲酸

[0383] 4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-甲基-苯甲酸,MS(ISP): $m/e = 515.0(M-H)$,如实施例1的步骤1至6中所述制备。使用4-氨基-2-甲基-苯甲酸乙酯进行步骤5,并且得到4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-甲基-苯甲酸乙酯,将其在步骤6中水解。

[0384] 实施例7

[0385] 4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-3-甲基-苯甲酸

[0386] 4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-3-甲基-苯甲酸,MS(ISP): $m/e = 515.3(M-H)$,如实施例1的步骤1至6中所述制备。使用在甲苯和二甲基甲酰胺中的亚硫酸二氯进行步骤5,用于形成酰氯,并且将

4-氨基-3-甲基-苯甲酸甲酯用于偶合,得到4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-3-甲基-苯甲酸甲酯},将其在步骤6中水解。

[0387] 实施例8

[0388] 2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-羧酸}

[0389] 2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-羧酸}, MS(ISP) :m/e = 508.3(M-H),如实施例1的步骤1至6中所述制备。使用在甲苯和二甲基甲酰胺中的亚硫酸二氯进行步骤5,用于形成酰氯,并且将2-氨基-噻唑-4-羧酸乙酯用于偶合,得到2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-羧酸乙酯},将其在步骤6中水解。

[0390] 实施例9

[0391] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸[4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-酰胺

[0392] 步骤1. 将4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸(实施例1,步骤1至4)(1.0g,2.6mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液用N,N-二异丙基乙胺(0.34g,2.6mmol)处理,并且冷却至0°C。加入溴-三-吡咯烷子基-磷六氟磷酸盐(2.4g,5.2mmol),并且将混合物于0°C搅拌1min。加入4-氨基苄腈(1.2g,10.4mmol),并且将混合物于室温搅拌过夜。蒸发溶剂,并且将粗产物由快速色谱(庚烷/乙酸乙酯梯度)纯化,得到4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸(4-氰基-苯基)-酰胺,为白色固体,0.18g(14%),MS(ISP) :m/e = 482.0(M-H)。

[0393] 步骤2. 将微波管装入4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸(4-氰基-苯基)-酰胺(50mg,0.10mmol)在二甲基甲酰胺(2.0mL)中的溶液。加入氯化铵(102mg,1.9mmol)和叠氮化钠(121mg,1.9mmol),并且将该管在氩气气氛下密封,且在155°C温度的微波炉中照射35min。然后,将混合物用HCl1N酸化,并且用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥,并且蒸发。将剩余物再悬浮于二氯甲烷中,并且声波处理。过滤得到4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸[4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-酰胺,为白色固体,35mg(64%),MS(ISP) :m/e = 525.0,527.0(M-H)。

[0394] 实施例10

[0395] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸[4-(5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯基]-酰胺

[0396] 步骤1. 将羟胺盐酸盐(90mg,1.3mmol)在二甲亚砜(1.25mL)中的溶液用三乙胺(131mg,0.18mL,1.3mmol)处理,并且于室温搅拌5min。将固体滤出,并且加入4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸(4-氰基-苯基)-酰胺(125mg,0.26mmol)。将混合物于75°C搅拌1.5小时。在冷却回到室温后,将混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将有机相用0.5N HCl萃取三次。然后,将合并的酸性水层用1N NaOH再碱化,并且用乙酸乙酯萃取三次。将有机层用水洗涤,用硫酸钠干燥,并且蒸发。得到4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸

[4-(N-羧基甲脒基(carbamimidoyl))-苯基]-酰胺,为白色固体,97mg(73%),MS(ISP):
 $m/e = 517.0(M+H^+)$ 。

[0397] 步骤2. 将4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸 [4-(N-羧基甲脒基)-苯基]-酰胺(97mg,0.19mmol)在二甲基甲酰胺(2.0mL)中的溶液用吡啶(0.020mL,0.20mmol)处理,并且将混合物于0℃冷却。滴加氯甲酸2-乙基己酯(36mg,0.19mmol),并且将混合物于0℃搅拌30min。将混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥,并且蒸发。将剩余物悬浮于二甲苯(8.0mL)中,并且回流2小时。通过冷却至室温,沉淀出固体,将其过滤,并且在高真空下干燥。得到4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸 [4-(5-氧代-4,5-二氢-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯基]-酰胺,为白色固体,74mg(73%),MS(ISP):
 $m/e = 541.1, 542.7(M-H)$ 。

[0398] 实施例11

[0399] 4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-羰基]-氨基]-苯甲酸

[0400] 标题化合物如方案12中所示制备。

[0401] 步骤1. 将4-氨基-3-硝基苯甲酸(5.0g,27.4mmol)溶解于乙醇(100mL)中,并且用HCl在乙醚中的2N溶液(30mL)处理。将反应混合物回流16h,然后真空中除去溶剂。将粗制化合物溶解于二氯甲烷,并且用NaOH0.5N洗涤。将有机相用硫酸钠干燥,并且除去溶剂。由此得到4-氨基-3-硝基苯甲酸乙酯,为黄色固体,4.6g,(79%),MS(ISP): $m/e = 211.1(M+H^+)$,并且原样用于下面的反应中。

[0402] 步骤2. 将4-氨基-3-硝基苯甲酸乙酯(4.1g,19.7mmol)在乙腈(30mL)中的溶液用三乙胺(25mL)和二甲基氨基吡啶(0.24g,2.0mmol)处理。于室温,在30分钟的时间内滴加二碳酸二叔丁酯(6.5g,29.6mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜。将混合物用水和二氯甲烷稀释。将有机相分离,用硫酸钠干燥,然后蒸发挥发物。将剩余物再溶解于二氯甲烷(150mL)中,并且冷却至0℃。加入三氟乙酸(6.0mL),并且将混合物于0℃搅拌2小时。将混合物用饱和NaHCO₃稀释,并且将有机相分离。将水相用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机相用硫酸钠干燥,并且蒸发。将剩余物由快速色谱(二氯甲烷/甲醇梯度)纯化,得到4-叔丁氧羰基氨基-3-硝基-苯甲酸乙酯,为淡黄色固体,3.5g(57%),MS(ISP): $m/e = 309.4(M-H)$ 。

[0403] 步骤3. 将4-叔丁氧羰基氨基-3-硝基-苯甲酸乙酯(3.5g,11.3mmol)溶解于乙醇(300mL)中,并且加入10%的碳载钯(0.45g,0.42mmol)。将混合物抽真空,并且充满氢气,然后于室温搅拌1小时。将催化剂过滤,用乙醇洗涤,并且蒸发溶剂。将由此得到的粗制3-氨基-4-叔丁氧羰基氨基-苯甲酸乙酯[3.1g,95%,MS(ISP): $m/e = 279.3(M-H)$]原样用于下面的反应中。

[0404] 步骤4. 将3-氨基-4-叔丁氧羰基氨基-苯甲酸乙酯(3.1g,11.1mmol)溶解于二甲基甲酰胺(50mL)中,并且用NaH(在油中的~55%悬浮液)(0.3g,12.2mmol)处理。将反应混合物于室温搅拌1小时,然后加入二溴乙烷(8.3g,3.8mL,44.2mmol),并且将混合物于室温搅拌另外1小时。加入K₂CO₃(6.11g,44.2mmol),并且将反应混合物于70℃搅拌17小时。加入另一等分试样的NaH(在油中的~55%悬浮液)(0.3g,12.2mmol),并且3小时后,

加入另一等分试样的二溴乙烷 (2.1g, 11.1mmol)。将搅拌于 70℃ 继续 18 小时。加入水, 并且将混合物用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 并且蒸发。将剩余物由快速色谱纯化, 得到 3,4-二氢-2H-喹啶啉-1,6-二羧酸 1-叔丁酯 6-乙酯, 为淡黄色固体, 1.0g (29%), MS (ISP) :m/e = 307.3 (M+H⁺); δ_{H} (300 MHz; CDCl₃) 7.58 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.25 (1H, s), 4.33 (2H, q), 4.09 (1H, bs), 3.79 (2H, m), 3.43 (2H, m), 1.53 (9H, s), 1.37 (3H, t)。

[0405] 步骤 5. 将 3,4-二氢-2H-喹啶啉-1,6-二羧酸 1-叔丁酯 6-乙酯 (300mg, 0.98mmol) 溶解于二氯甲烷 (20mL) 和吡啶 (2mL) 中。加入 N,N-二异丙基乙胺 (127mg, 0.98mmol) 和 5-氯-2-甲氧基-苯磺酰氯 (300mg, 1.24mmol), 并且将混合物于室温搅拌过夜。蒸发溶剂, 并且将粗制化合物由快速色谱纯化, 得到 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-喹啶啉-1,6-二羧酸 1-叔丁酯 6-乙酯, 为淡黄色胶, 435mg (87%), δ_{H} (300 MHz; CDCl₃) 8.17 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 6.82 (1H, d), 4.35 (2H, q), 3.93 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.56 (3H, s), 1.48 (9H, s), 1.39 (3H, t)。

[0406] 步骤 6. 将 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-喹啶啉-1,6-二羧酸 1-叔丁酯 6-乙酯 (430mg, 0.84mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 和甲醇 (10mL) 中的溶液用 2N NaOH (5mL) 处理。将混合物于室温搅拌 1 小时。然后部分除去有机溶剂, 并且将剩余物用 HCl 1N (10mL) 酸化。将形成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并且在高真空下干燥。得到 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-喹啶啉-1,6-二羧酸 1-叔丁酯, 为淡黄色胶, 386mg (95%), MS (ISP) :m/e = 481.1 (M-H), 将其原样用于下面的反应中。

[0407] 步骤 7. 将 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-喹啶啉-1,6-二羧酸 1-叔丁酯 (100mg, 0.21mmol) 在丙酮 (30mL) 和四氢呋喃 (10mL) 中的溶液用三乙胺 (21mg, 0.21mmol) 处理, 并且于室温搅拌 1 小时。在 1 小时的时间内滴加氰尿酸氯 (46mg, 0.25mmol) 在四氢呋喃 (2mL) 中的溶液。将反应混合物于室温搅拌 2 小时, 然后加入 4-氨基-苯甲酸乙酯 (51mg, 0.31mmol) 和另一等份试样的三乙胺 (42mg, 0.42mmol)。将反应混合物于室温搅拌 48 小时, 然后除去溶剂。将剩余物由快速色谱纯化, 得到 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(4-乙氧羰基-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-喹啶啉-1-羧酸叔丁酯, 为淡黄色固体, 100mg (77%), δ_{H} (300MHz; CDCl₃) 8.01-8.08 (4H, m), 7.94 (1H, d), 7.73-7.77 (3H, m), 7.48 (1H, dd), 6.82 (1H, d), 4.38 (2H, q), 3.89 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.47 (3H, s), 1.48 (9H, s), 1.40 (3H, t)。

[0408] 步骤 8. 将 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(4-乙氧羰基-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-喹啶啉-1-羧酸叔丁酯 (95mg, 0.15mmol) 在三氟乙酸 (2mL) 中的溶液于室温搅拌 2 小时。除去挥发物, 并且将剩余物通过在二氯甲烷中研磨而纯化。得到 4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啶啉-6-羰基]-氨基]-苯甲酸乙酯, 为白色固体, 61mg (76%), MS (ISP) :m/e = 530.3, 532.3 (M+H⁺)。

[0409] 步骤 9. 将 4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啶啉-6-羰基]-氨基]-苯甲酸乙酯 (30mg, 0.06mmol) 在四氢呋喃 (2mL) 和甲醇 (2mL) 中的悬浮液用 NaOH 2N (2mL) 处理, 并且温热, 直到得到清澈溶液。将混合物于室温搅拌 2 小时, 然后部分地除去有机溶剂。将含水浆液用 HCl 1N (4mL) 酸化, 并且将得到的沉淀过滤, 用水洗涤。得到 4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啶啉-6-羰基]-氨

基}-苯甲酸,为白色固体,26mg(91%),MS(ISP):m/e = 499.9,501.9(M-H); δ_{H} (300MHz;d6-DMSO)12.67(1H,s),10.15(1H,s),7.91(4H,s),7.89(1H,s),7.81(1H,s),7.73(1H,d),7.63(1H,d),7.23(1H,d),6.88(1H,bs),6.66(1H,d),3.64(2H,bs),3.53(3H,s),2.99(2H,bs)。

[0410] 实施例 12

[0411] 5-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-羰基}-氨基}-吡啶-2-羧酸

[0412] 5-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-羰基}-氨基}-吡啶-2-羧酸,MS(ISP):m/e = 503.3(M+H⁺),如实施例 11 的步骤 1 至 9 中所述制备。使用 5-氨基-吡啶-2-羧酸乙酯进行步骤 7,并且得到 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(6-乙氧羰基-吡啶-3-基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸叔丁酯。将其在步骤 8 中脱保护为 5-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-羰基}-氨基}-吡啶-2-羧酸乙酯,将其在步骤 9 中水解为标题化合物。

[0413] 实施例 13

[0414] 4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-羰基}-氨基}-2-氟-苯甲酸

[0415] 4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-羰基}-氨基}-2-氟-苯甲酸,MS(ISP):m/e = 518.0(M-H),如实施例 11 的步骤 1 至 9 中所述制备。使用 4-氨基-2-氟-苯甲酸乙酯进行步骤 7,并且得到 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(4-乙氧羰基-3-氟-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-喹啉-1-羧酸叔丁酯。将其在步骤 8 中脱保护为 4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-羰基}-氨基}-2-氟-苯甲酸乙酯,将其在步骤 9 中水解为标题化合物。

[0416] 实施例 14

[0417] 4-{{4-(3-氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-苯甲酸

[0418] 如方案 2 和 3 中所示制备标题化合物。

[0419] 步骤 1. 将 4-羟基-3-硝基-苯甲酸甲酯(30g,152mmol)在丙酮(1000mL)中的溶液装入 2 L 反应器中,并且用 K₂CO₃(31.5g,228mmol)和苄基溴(52g,36.1mL,304mmol)处理。在轻的氩气流下,将混合物在加热回流下机械搅拌 16 小时。在冷却至室温后,蒸发溶剂。将剩余物放入乙酸乙酯/水中,并且分离两相。将水相用乙酸乙酯萃取三次(总溶剂体积:1.5L,总水体积 1L)。将合并的有机相用硫酸钠干燥,并且蒸发。将由此得到的 4-苄氧基-3-硝基-苯甲酸甲酯原样用于下面的反应中。

[0420] 步骤 2. 将来自前一步骤的粗制 4-苄氧基-3-硝基-苯甲酸甲酯在四氢呋喃(150mL)和 MeOH(600mL)中的溶液用 KOH 3N(152mL)处理,并且于室温搅拌 18 小时。将混合物用 HCl 3N 酸化。将由此形成的沉淀过滤,用 MeOH/水 1:1 洗涤,并且真空下干燥。得到 4-苄氧基-3-硝基-苯甲酸(42g,95%,经过两步),为白色固体,将其原样用于下面的反应中。

[0421] 步骤 3. 将 4-苄氧基-3-硝基-苯甲酸(36g,132mmol)在甲苯(1000mL)和二甲基甲酰胺(3mL)中的悬浮液用亚硫酸二氯(47g,28.7mL,395mmol)处理,并且于 90°C 搅拌

18 小时。完全蒸发挥发物,并且将剩余物在高真空下干燥。将由此得到的 4-苄氧基-3-硝基-苯甲酰氯 (37.5g,97%) 原样用于下面的反应中。

[0422] 步骤 4. 将 4-氨基-苯甲酸乙酯 (17g,103mmol) 在二氯甲烷 (500mL) 和三乙胺 (20.8g,28.5mL,206mmol) 中的溶液用二甲基氨基吡啶 (0.63g,5mmol) 和 4-苄氧基-3-硝基-苯甲酰氯 (30g,103mmol) 处理。将混合物于室温搅拌过夜,同时形成稠的白色沉淀。将浆液用水 (10mL) 稀释,并且强力搅拌,然后过滤,用二氯甲烷和水洗涤。将固体在高真空下干燥,得到 4-(4-苄氧基-3-硝基-苯甲酰基氨基)-苯甲酸乙酯,为白色固体,26.5g(61%),MS(ISP):m/e = 419.3(M-H)。

[0423] 步骤 5 和 6. 将 4-(4-苄氧基-3-硝基-苯甲酰基氨基)-苯甲酸乙酯 (26g,63mmol) 在 DMF (2644mL) 中的溶液用 10% 的碳载钯 (5.3g) 处理。将反应容器抽真空,并且充满氢气。将混合物于室温搅拌 4 小时,然后将催化剂过滤,用少量二甲基甲酰胺洗涤。将得到的含有粗制 4-(3-氨基-4-羟基-苯甲酰基氨基)-苯甲酸乙酯的溶液浓缩至 300mL 体积,并且用 K_2CO_3 (34.1g,247mmol) 和 1,2-二溴乙烷 (46.4g,247mmol) 处理。将得到的混合物于 70°C 温热并且搅拌 18 小时。然后,将混合物浓缩至 100mL 的体积,并且用乙酸乙酯和水稀释。将有机相分离,用水洗涤三次,用硫酸钠干燥,并且蒸发。将剩余物放入甲醇中,并且进行声波处理。将白色固体过滤,得到纯的 4-[(3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基)-氨基]-苯甲酸乙酯 (8.6g)。将滤液蒸发,并且剩余物由快速色谱(甲苯/乙腈梯度)纯化,提供另外 2g 的物质。由此得到 4-[(3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基)-氨基]-苯甲酸乙酯,为白色固体,10.6g(52%),MS(ISP):m/e = 327.0(M+H⁺); δ_H (300MHz; d6-DMSO) 10.27(1H, s), 7.92(4H, s), 7.16-7.19(2H, m), 6.75(1H, d), 6.04(1H, s), 4.29(2H, q), 4.19(2H, s), 3.32(2H, s), 1.32(3H, t)。

[0424] 步骤 7 和 8. 将 4-[(3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基)-氨基]-苯甲酸乙酯 (27mg,0.085mmol) 在吡啶 (0.4mL) 中的溶液用 3-氟-苯磺酰氯 (25mg,0.13mmol) 在吡啶 (0.2mL) 中的溶液处理。将得到的混合物于室温搅拌 18 小时。蒸发吡啶,并且将剩余的粗制 4-[[4-(3-氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸乙酯溶解于乙醇 (0.6mL) 中,且用 KOH 3N (0.15mL) 处理。将得到的混合物于室温搅拌过夜。将混合物用 HCl 3N 酸化,并且蒸发。将剩余物由制备 HPLC(ZORBAX EclipseXDB-C18, 21.2×50 mm, 5 μ m, 梯度乙腈/水+0.1%甲酸) 纯化。得到 4-[[4-(3-氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸 (17.1mg,44%),为灰白色固体,MS(ISP):m/e = 455.0(M-H)。

[0425] 实施例 15

[0426] 4-[[4-(2,5-二氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸

[0427] 4-[[4-(2,5-二氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸,MS(ISP):m/e = 472.9(M-H),如实施例 14 的步骤 1 至 8 所述制备。使用 2,5-二氟-苯磺酰氯进行步骤 7,并且得到 4-[[4-(2,5-二氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸乙酯,将其在步骤 8 中水解。

[0428] 实施例 16

[0429] 4-[[4-(5-氟-2-甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-

基}-苯甲酸

[0430] 4-{{[4-(5-氟-2-甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸, MS(ISP) :m/e = 468.9(M-H), 如实施例 14 的步骤 1 至 8 所述制备。使用 5-氟-2-甲基-苯磺酰氯进行步骤 7, 并且得到 4-{{[4-(5-氟-2-甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 8 中水解。

[0431] 实施例 17

[0432] 4-{{[4-(3-二氟甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0433] 4-{{[4-(3-二氟甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸, MS(ISP) :m/e = 502.9(M-H), 如实施例 14 的步骤 1 至 8 所述制备。使用 3-二氟甲氧基-苯磺酰氯进行步骤 7, 并且得到 4-{{[4-(3-二氟甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 8 中水解。

[0434] 实施例 18

[0435] 4-{{[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0436] 4-{{[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸, MS(ISP) :m/e = 466.5(M-H), 如实施例 14 的步骤 1 至 8 所述制备。使用 3,5-二甲基-苯磺酰氯进行步骤 7, 并且得到 4-{{[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 8 中水解。

[0437] 实施例 19

[0438] 4-{{[4-(3-三氟甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0439] 4-{{[4-(3-三氟甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸, MS(ISP) :m/e = 505.1(M-H), 如实施例 14 的步骤 1 至 8 所述制备。使用 3-三氟甲基-苯磺酰氯进行步骤 7, 并且得到 4-{{[4-(3-三氟甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 8 中水解。

[0440] 实施例 20

[0441] 4-{{[4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0442] 4-{{[4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸, MS(ISP) :m/e = 471.1(M-H), 如实施例 14 的步骤 1 至 8 所述制备。使用 3-氯-苯磺酰氯进行步骤 7, 并且得到 4-{{[4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 8 中水解。

[0443] 实施例 21

[0444] 2-氟-4-{{[4-(3-三氟甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0445] 2-氟-4-{{[4-(3-三氟甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸, MS(ISP) :m/e = 523.0(M-H), 如实施例 14 的步骤 1 至 8 所述制备。使用 4-氨基-2-氟-苯甲酸乙酯进行步骤 4, 得到 4-(4-苄氧基-3-硝基-苯甲酰

基氨基)-2-氟-苯甲酸乙酯,其在步骤5中还还原为4-(3-氨基-4-羟基-苯甲酰基氨基)-2-氟-苯甲酸甲酯,并且在步骤6中环化为4-[(3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基)-氨基]-2-氟-苯甲酸乙酯。使用3-三氟甲基-苯磺酰氯进行步骤7,并且得到2-氟-4-[[4-(3-三氟甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸乙酯,将其在步骤8中水解。

[0446] 实施例 22

[0447] 4-[[4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-2-氟-苯甲酸

[0448] 4-[[4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-2-氟-苯甲酸,MS(ISP): $m/e = 489.1$ (M-H),如实施例21的步骤1至8所述制备。使用3-氯-苯磺酰氯进行步骤7,并且得到4-[[4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-2-氟-苯甲酸乙酯,将其在步骤8中水解。

[0449] 实施例 23

[0450] 2-氟-4-[[4-(3-氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸

[0451] 2-氟-4-[[4-(3-氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸,MS(ISP): $m/e = 473.1$ (M-H),如实施例21的步骤1至8所述制备。使用3-氟-苯磺酰氯进行步骤7,并且得到2-氟-4-[[4-(3-氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸乙酯,将其在步骤8中水解。

[0452] 实施例 24

[0453] 4-[[4-(2,5-二氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-2-氟-苯甲酸

[0454] 4-[[4-(2,5-二氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-2-氟-苯甲酸,MS(ISP): $m/e = 491.1$ (M-H),如实施例21的步骤1至8所述制备。使用2,5-二氟-苯磺酰氯进行步骤7,并且得到4-[[4-(2,5-二氟-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-2-氟-苯甲酸乙酯,将其在步骤8中水解。

[0455] 实施例 25

[0456] 2-氟-4-[[4-(5-氟-2-甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸

[0457] 2-氟-4-[[4-(5-氟-2-甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸,MS(ISP): $m/e = 487.1$ (M-H),如实施例21的步骤1至8所述制备。使用5-氟-2-甲基-苯磺酰氯进行步骤7,并且得到2-氟-4-[[4-(5-氟-2-甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-苯甲酸乙酯,将其在步骤8中水解。

[0458] 实施例 26

[0459] 4-[[4-(3-二氟甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-2-氟-苯甲酸

[0460] 4-[[4-(3-二氟甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基]-2-氟-苯甲酸,MS(ISP): $m/e = 521.2$ (M-H),如实施例21的步骤1至8所述制备。使

用 3-二氟甲氧基-苯磺酰氯进行步骤 7, 并且得到 4-{[4-(3-二氟甲氧基-苯磺酰基)-3, 4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 8 中水解。

[0461] 实施例 27

[0462] 4-{[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸

[0463] 4-{[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸, MS(ISP) :m/e = 483.3(M-H), 如实施例 21 的步骤 1 至 8 所述制备。使用 3,5-二甲基-苯磺酰氯进行步骤 7, 并且得到 4-{[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 8 中水解。

[0464] 实施例 28

[0465] 4-{[4-(3-氨基甲酰基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸

[0466] 4-{[4-(3-氨基甲酰基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸, MS(ISP) :m/e = 500.0(M+H⁺), 如实施例 21 的步骤 1 至 8 所述制备。使用 3-氰基-苯磺酰氯进行步骤 7, 并且得到 4-{[4-(3-氰基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 8 中在羧酸酯和氰基位置都水解。

[0467] 实施例 29

[0468] 6-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-烟酸

[0469] 6-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-烟酸, MS(ISP) :m/e = 502.1(M-H), 如实施例 14 的步骤 1 至 8 所述制备。使用 6-氨基-烟酸甲酯进行步骤 4, 得到 6-(4-苄氧基-3-硝基-苯甲酰基氨基)-烟酸甲酯, 将其在步骤 5 中还还原为 6-(3-氨基-4-羟基-苯甲酰基氨基)-烟酸甲酯, 并且在步骤 6 中环化为 6-[(3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基)-氨基]-烟酸甲酯。使用 5-氯-2-甲氧基-苯磺酰氯进行步骤 7, 并且得到 6-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-烟酸甲酯, 将其在步骤 8 中水解。

[0470] 实施例 30

[0471] 2-氯-4-{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0472] 如方案 1 和 6 中所示制备标题化合物。

[0473] 步骤 1. 将 5-氯-2-甲氧基苯磺酰氯 (5.77g, 2.39mmol) 加入到 3-氨基-4-羟基-苯甲酸甲酯 (实施例 1, 步骤 1; 4.00g, 23.9mmol) 在吡啶 (38mL) 中的溶液中。将均相溶液于室温搅拌 72h, 然后在乙酸乙酯和 2M 盐酸水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并且蒸发。将剩余物在乙酸乙酯中研磨, 得到 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-苯甲酸甲酯 (7.19g, 81%)。粉红色固体, MS(ISP) = 370.0(M-H)⁻。

[0474] 步骤 2. 将碳酸钾 (3.87g, 28.0mmol) 加入到 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-苯甲酸甲酯 (2.08g, 5.59mmol) 和二溴甲烷 (2.92g, 16.5mmol) 在 N, N-二

甲基甲酰胺 (35mL) 中的溶液中, 并且将悬浮液于 80°C 加热 48h, 然后将反应混合物在水和二氯甲烷之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 并且蒸发。色谱 (SiO_2 , 庚烷-乙酸乙酯梯度) 产生 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸甲酯 (2.13g, 99%)。白色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 384.1(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0475] 步骤 3. 根据实施例 1 的步骤 4 的通用方法水解 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸甲酯制备 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸。淡红色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 368.1(\text{M}-\text{H})^-$ 。

[0476] 步骤 4. 将 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸 (1.00g, 2.70mmol), 4-氨基-2-氯苯甲酸乙酯 (1.08g, 5.41mmol), 4-甲基吗啉 (1.37g, 13.5mmol) 和 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (1.54g, 4.06mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液于室温搅拌 15min, 然后加入 4-(二甲基氨基)吡啶 (337mg, 2.70mmol), 并且将溶液于 60°C 搅拌 18h。在冷却后, 将反应混合物在水, 庚烷和乙酸乙酯之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 并且蒸发。色谱 (SiO_2 , 庚烷-乙酸乙酯梯度) 产生 2-氯-4-{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧基]-氨基}-苯甲酸乙酯 (849mg, 57%)。灰白色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 551.2(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0477] 步骤 5. 根据实施例 1 的步骤 6 的通用方法水解 2-氯-4-{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧基]-氨基}-苯甲酸乙酯, 制备标题化合物。白色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 521.1(\text{M}-\text{H})^-$ 。

[0478] 实施例 31

[0479] 4-{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧基]-氨基}-苯甲酸

[0480] 标题化合物, $\text{MS}(\text{ISP}) = 487.1(\text{M}-\text{H})^-$, 如在实施例 30 的步骤 1 至 5 中所述制备。使用 4-氨基苯甲酸乙酯进行步骤 4, 并且得到 4-{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧基]-氨基}-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 5 中水解。

[0481] 实施例 32

[0482] 4-{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧基]-氨基}-2-氟-苯甲酸

[0483] 标题化合物, $\text{MS}(\text{ISP}) = 507.2(\text{M}+\text{H})^+$, 如在实施例 30 的步骤 1 至 5 中所述制备。使用 4-氨基-2-氟-苯甲酸乙酯进行步骤 4, 并且得到 4-{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧基]-氨基}-2-氟-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 5 中水解。

[0484] 实施例 33

[0485] 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸苯基酰胺

[0486] 标题化合物, $\text{MS}(\text{ISP}) = 445.2(\text{M}+\text{H})^+$, 如在实施例 30 的步骤 1 至 4 中所述制备。使用苯胺作为胺试剂进行步骤 4。

[0487] 实施例 34

[0488] 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸吡啶-3-基酰胺

[0489] 标题化合物, $\text{MS}(\text{ISP}) = 446.1(\text{M}+\text{H})^+$, 如在实施例 30 的步骤 1 至 4 中所述制备。使用 3-氨基吡啶作为胺试剂进行步骤 4。

[0490] 实施例 35

[0491] 4-{{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2-苯基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0492] 如方案 1 和 6 中所示制备标题化合物。

[0493] 步骤 1. 将 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-苯甲酸甲酯(实施例 30, 步骤 1; 200mg, 0.537mmol), 苯甲醛二甲基乙缩醛(0.5mL) 和一水合甲苯-4 磺酸(10mg, 54 μmol) 的混合物于 100℃ 搅拌 48h。冷却后, 加入庚烷, 并且通过过滤收集沉淀物, 提供 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2-苯基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸甲酯(208mg, 84%)。淡黄色固体, MS(ISP) = 460.2(M+H)⁺。

[0494] 步骤 2. 根据实施例 1 的步骤 4 的通用方法水解 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2-苯基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸甲酯, 制备 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2-苯基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸。白色固体, MS(ISP) = 443.9(M-H)⁻。

[0495] 步骤 3. 根据实施例 30 的步骤 4 的通用方法, 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2-苯基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸与 4-氨基苯甲酸乙酯反应, 制备 4-{{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2-苯基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯。灰白色固体, MS(ISP) = 593.2(M+H)⁺。

[0496] 步骤 4. 根据实施例 1 的步骤 6 的通用方法水解 4-{{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2-苯基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯, 制备标题化合物。白色固体, MS(ISP) = 563.2(M-H)⁻。

[0497] 实施例 36

[0498] 4-{{[9-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚烯-2-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0499] 如方案 1 和 4 中所示制备标题化合物。

[0500] 步骤 1. 将碳酸钾(818mg, 5.92mmol) 加入到 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-苯甲酸甲酯(实施例 30, 步骤 1; 1.00g, 2.69mmol) 和 1,3-二溴丙烷(597mg, 2.96mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺(17mL) 中的溶液中, 并且将悬浮液于 60℃ 加热 5h, 然后将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 并且蒸发。色谱(SiO₂, 庚烷-乙酸乙酯梯度) 产生 9-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚烯-2-羧酸甲酯(996mg, 90%)。白色固体, MS(ISP) = 412.1(M+H)⁺。

[0501] 步骤 2. 根据实施例 1 的步骤 4 的通用方法水解 9-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚烯-2-羧酸甲酯, 制备 9-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚烯-2-羧酸。白色固体, MS(ISP) = 396.1(M-H)⁻。

[0502] 步骤 3. 根据实施例 30 的步骤 4 的通用方法, 9-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚烯-2-羧酸与 4-氨基苯甲酸乙酯反应, 制备 4-{{[9-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚烯-2-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯。白色固体, MS(ISP) = 545.3(M+H)⁺。

[0503] 步骤 4. 根据实施例 1 的步骤 6 的通用方法水解 4-{{[9-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚烯-2-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯, 制备标题化合物。白色固体, MS(ISP) = 515.2(M-H)⁻。

[0504] 实施例 37

[0505] 2-氯-4-{[9-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚烯-2-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0506] 标题化合物, MS (ISP) = 548.9 (M-H)⁻, 如实施例 36 的步骤 1 至 4 中所述制备。使用 4-氨基-2-氯苯甲酸乙酯进行步骤 3, 并且得到 2-氯-4-{[9-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6,7,8,9-四氢-5-氧杂-9-氮杂-苯并环庚烯-2-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0507] 实施例 38

[0508] 4-{{[6-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-苯并[b][1,4]氧杂吡辛因-8-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0509] 类似于实施例 36 的步骤 1 至 4 制备标题化合物, MS (ISP) = 529.0 (M-H)⁻。使用 1,4-二溴丁烷进行步骤 1, 得到 6-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-苯并[b][1,4]氧杂吡辛因-8-羧酸甲酯, 将其在步骤 2 中水解以提供 6-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-苯并[b][1,4]氧杂吡辛因-8-羧酸。将其在步骤 3 中与 4-氨基苯甲酸乙酯反应, 制备 4-{{[6-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-苯并[b][1,4]氧杂吡辛因-8-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0510] 实施例 39

[0511] 2-氯-4-{{[6-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-苯并[b][1,4]氧杂吡辛因-8-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0512] 标题化合物, MS (ISP) = 565.2 (M+H)⁺, 如实施例 38 的步骤 1 至 4 中所述制备。使用 4-氨基-2-氯-苯甲酸乙酯进行步骤 3, 并且得到 2-氯-4-{{[6-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-苯并[b][1,4]氧杂吡辛因-8-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0513] 实施例 40

[0514] 4-{{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-三氟甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0515] 如方案 1 和 6 中所述制备标题化合物。

[0516] 步骤 1. 将 4-羟基-3-硝基-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯类似于实施例 1 的步骤 1 氢化, 制备 3-氨基-4-羟基-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯。黄色固体, MS (ISP) = 234.1 (M-H)⁻。

[0517] 步骤 2. 将 3-氨基-4-羟基-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (4.66g, 19.8mmol) 和 5-氯-2-甲氧基苯磺酰氯 (4.78g, 19.8mmol) 在甲苯 (38mL) 中的悬浮液加热回流 48h。冷却后, 通过过滤收集沉淀物, 并且用甲苯洗涤, 以提供 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯。灰白色固体, MS (ISP) = 438.0 (M-H)⁻。

[0518] 步骤 3. 根据实施例 30 的步骤 2, 用二溴甲烷环化 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯, 得到 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-三氟甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸甲酯。白色泡沫, MS (ISP) = 451.9 (M+H)⁺。

[0519] 步骤 4. 类似于实施例 1 的步骤 4, 水解 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-三氟甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸甲酯, 制备 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-三氟甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸。白色固体, MS (ISP) = 436.0 (M-H)⁻。

[0520] 步骤 5. 类似于实施例 30 的步骤 4, 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-三氟甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸与 4-氨基苯甲酸乙酯反应, 得到 4-[[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-三氟甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧基]-氨基]-苯甲酸乙酯。淡黄色固体, MS(ISP) = 584.9(M+H)⁺。

[0521] 步骤 6. 类似于实施例 1 的步骤 6, 水解 4-[[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-三氟甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧基]-氨基]-苯甲酸乙酯, 提供标题化合物。白色固体, MS(ISP) = 554.9(M-H)⁻。

[0522] 原料的制备:

[0523] a) 将 3-三氟甲基-4-羟基苯甲酸 (5.00g, 24.3mmol) 在 15% 硫酸甲醇溶液 (50mL) 中的溶液加热回流 48h, 然后倾倒在冰上, 并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用 1M 碳酸钠水溶液和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并且蒸发, 提供 4-羟基-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (4.67g, 87%)。灰白色固体, MS(ISP) = 219.0(M-H)⁻。

[0524] b) 将 65% 硝酸水溶液 (1.76mL, 39mmol) 和发烟硝酸 (3.25mL, 78mmol) 于 -10°C 加入到 4-羟基-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (4.31g, 19.6mmol) 在乙酸 (54mL) 中的溶液中。移走冰浴, 并且将溶液于室温搅拌 5h, 然后在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并且蒸发, 提供 4-羟基-3-硝基-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (5.16g, 99%)。橙色固体, MS(ISP) = 263.9(M-H)⁻。

[0525] 实施例 41

[0526] 4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-三氟甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁唑-6-羧基]-氨基]-苯甲酸

[0527] 类似于实施例 36 的步骤 1-4 制备标题化合物, MS(ISP) = 569.0(M-H)⁻。使用 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 40 的步骤 2) 和 1,2-二溴乙烷进行步骤 1, 得到 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-三氟甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁唑-6-羧酸甲酯, 将其在步骤 2 中水解, 提供 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-三氟甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁唑-6-羧酸。将此产物在步骤 3 中与 4-氨基苯甲酸乙酯反应, 制备 4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-三氟甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁唑-6-羧基]-氨基]-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0528] 实施例 42

[0529] 4-[[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧基]-氨基]-苯甲酸

[0530] 如方案 1 和 6 中所示制备标题化合物。

[0531] 步骤 1. 类似于实施例 1 的步骤 1 氢化 3-甲氧基-4-羟基-5-硝基-苯甲酸甲酯 (J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 5015), 以制备 3-氨基-4-羟基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯。深绿色固体, MS(ISP) = 198.3(M+H)⁺。

[0532] 步骤 2. 根据实施例 40 的步骤 2 的通用方法, 将 3-氨基-4-羟基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯与 5-氯-2-甲氧基苯磺酰氯反应, 并且得到 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯。淡灰色固体, MS(ISP) = 400.1(M-H)⁻。

[0533] 步骤 3. 根据实施例 30 的步骤 2, 用二溴甲烷环化 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯, 得到 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲氧基

基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸甲酯。白色固体,MS(ISP) = 414.2(M+H)⁺。

[0534] 步骤4. 类似于实施例1的步骤4,水解3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸甲酯,制备3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸。白色固体,MS(ISP) = 398.0(M-H)⁻。

[0535] 步骤5. 类似于实施例30的步骤4,3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸与4-氨基苯甲酸乙酯反应,得到4-[[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧基]-氨基]-苯甲酸乙酯。白色固体,MS(ISP) = 547.2(M+H)⁺。

[0536] 步骤6. 类似于实施例1的步骤6,水解4-[[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲氧基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧基]-氨基]-苯甲酸乙酯,提供标题化合物。白色固体,MS(ISP) = 517.1(M-H)⁻。

[0537] 实施例43

[0538] 4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧基]-氨基]-苯甲酸

[0539] 类似于实施例36的步骤1-4制备标题化合物,MS(ISP) = 531.1(M-H)⁻。使用3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯(实施例42的步骤2)和1,2-二溴乙烷进行步骤1,得到4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯,将其在步骤2中水解,提供4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸。将其在步骤3中与4-氨基苯甲酸乙酯反应,制备4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲氧基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧基]-氨基]-苯甲酸乙酯,将其在步骤4中水解。

[0540] 实施例44

[0541] 4-[[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧基]-氨基]-苯甲酸

[0542] 如方案1和6中所示制备标题化合物。

[0543] 步骤1. 类似于实施例1的步骤1,将3-氟-4-羟基-5-硝基-苯甲酸甲酯氢化,以制备3-氨基-5-氟-4-羟基-苯甲酸甲酯。淡黄色固体,MS(ISP) = 184.1(M-H)⁻。

[0544] 步骤2. 根据实施例40的步骤2的通用方法,将3-氨基-5-氟-4-羟基-苯甲酸甲酯与5-氯-2-甲氧基苯磺酰氯反应,并且得到3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-5-氟-4-羟基-苯甲酸甲酯。白色固体,MS(ISP) = 388.2(M-H)⁻。

[0545] 步骤3. 根据实施例30的步骤2,用二溴甲烷环化3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-5-氟-4-羟基-苯甲酸甲酯,得到3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸甲酯。白色固体,MS(ISP) = 402.0(M+H)⁺。

[0546] 步骤4. 类似于实施例1的步骤4,水解3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸甲酯,制备3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸。白色固体,MS(ISP) = 386.0(M-H)⁻。

[0547] 步骤5. 类似于实施例30的步骤4,3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸与4-氨基苯甲酸乙酯反应,得到4-[[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧基]-氨基]-苯甲酸乙酯。白色固体,MS(ISP)

= 535.2 (M+H)⁺。

[0548] 步骤 6. 类似于实施例 1 的步骤 6, 水解 4-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-苯甲酸乙酯, 提供标题化合物。白色固体, MS(ISP) = 505.1 (M-H)⁻。

[0549] 原料的制备:

[0550] a) 将 3-氟-4-羟基苯甲酸 (5.00g, 32.0mmol) 在 15% 硫酸甲醇溶液 (50mL) 中的溶液加热回流 48h, 然后倾倒在冰上, 并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用 1M 碳酸钠水溶液和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并且蒸发, 提供 4-氟-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (4.48g, 82%)。灰白色固体, MS(ISP) = 169.1 (M-H)⁻。

[0551] b) 65% 硝酸水溶液 (2.3mL, 50mmol) 和发烟硝酸 (2.1mL, 50mmol) 于 -10°C 加入到 4-羟基-3-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (4.27g, 25.1mmol) 在二乙醚 (60mL) 中的溶液中。移走冰浴, 并且将反应混合物于室温搅拌 16h, 然后在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并且蒸发, 提供 3-氟-4-羟基-5-硝基-苯甲酸甲酯 (5.39g, 100%)。黄色固体, MS(ISP) = 214.1 (M-H)⁻。

[0552] 实施例 45

[0553] 2-氯-4-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-苯甲酸

[0554] 如实施例 44 的步骤 1-5 中所述制备标题化合物, MS(ISP) = 539.1 (M-H)⁻。使用 4-氨基-2-氯苯甲酸乙酯进行步骤 4, 并且得到 2-氯-4-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 5 中水解。

[0555] 实施例 46

[0556] 4-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-2-氟-苯甲酸

[0557] 如实施例 44 的步骤 1-5 中所述制备标题化合物, MS(ISP) = 523.2 (M-H)⁻。使用 4-氨基-2-氟苯甲酸乙酯进行步骤 4, 并且得到 4-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-2-氟-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 5 中水解。

[0558] 实施例 47

[0559] 4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-苯甲酸

[0560] 类似于实施例 36 的步骤 1-4 制备标题化合物, MS(ISP) = 519.1 (M-H)⁻。使用 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-5-氟-4-羟基-苯甲酸甲酯 (实施例 44 的步骤 2) 和 1,2-二溴乙烷进行步骤 1, 得到 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯, 将其在步骤 2 中水解, 提供 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸。将其在步骤 3 中与 4-氨基苯甲酸乙酯反应, 制备 4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0561] 实施例 48

[0562] 2-氯-4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]

噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0563] 如实施例 47 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 552.9(M-H)^-$ 。使用 4-氨基-2-氯苯甲酸乙酯进行步骤 3, 并且得到 2-氯-4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0564] 实施例 49

[0565] 4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸

[0566] 如实施例 47 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 536.8(M-H)^-$ 。使用 4-氨基-2-氟苯甲酸乙酯进行步骤 3, 并且得到 4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0567] 实施例 50

[0568] 4-{[7-氯-3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0569] 如方案 1 和 6 中所示制备标题化合物。

[0570] 步骤 1. 将 3-氯-4-羟基-5-硝基-苯甲酸甲酯 (500mg, 2.16mmol) 在甲醇 (22mL) 中的溶液在 10min 内加入到铁粉 (410mg, 7.34mmol) 氯化铵 (647mg, 12.1mmol) 在水 (22mL) 中的混合物中。将反应混合物加热回流 16h, 然后在冷却后, 通过硅藻土垫过滤。将滤液用乙酸乙酯萃取, 干燥 (MgSO₄), 并且蒸发。色谱 (SiO₂, 乙酸乙酯/庚烷 7:3), 提供 3-氨基-5-氯-4-羟基-苯甲酸甲酯 (293mg, 68%)。淡黄色固体, $MS(ISP) = 200.1(M-H)^-$ 。

[0571] 步骤 2. 根据实施例 40 的步骤 2 的通用方法, 将 3-氨基-5-氯-4-羟基-苯甲酸甲酯与 5-氯-2-甲氧基苯磺酰氯反应, 并且得到 3-氯-5-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-苯甲酸甲酯。白色固体, $MS(ISP) = 404.2(M-H)^-$ 。

[0572] 步骤 3. 根据实施例 30 的步骤 2, 用二溴甲烷环化 3-氯-5-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-苯甲酸甲酯, 得到 7-氯-3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸甲酯。白色固体, $MS(ISP) = 418.0(M+H)^+$ 。

[0573] 步骤 4. 类似于实施例 1 的步骤 4, 水解 7-氯-3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸甲酯, 制备 7-氯-3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸。白色固体, $MS(ISP) = 402.1(M-H)^-$ 。

[0574] 步骤 5. 类似于实施例 30 的步骤 4, 7-氯-3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸与 4-氨基苯甲酸乙酯反应, 得到 4-{[7-氯-3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯。淡黄色固体, $MS(ISP) = 551.1(M+H)^+$ 。

[0575] 步骤 6. 类似于实施例 1 的步骤 6, 水解 4-{[7-氯-3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯, 提供标题化合物。白色固体, $MS(ISP) = 520.9(M-H)^-$ 。

[0576] 原料的制备:

[0577] 将 65% 硝酸水溶液 (2.4mL, 54mmol) 和发烟硝酸 (2.2mL, 54mmol) 于 -10°C 加入到

3-氯-4-羟基-苯甲酸甲酯 (5.00g, 26.8mmol) 在二乙醚 (65mL) 中的溶液中。移走冰浴, 并且将反应混合物于室温搅拌 16h, 然后在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 并且蒸发, 提供 3-氯-4-羟基-5-硝基-苯甲酸甲酯 (6.24g, 100%)。黄色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 230.3(\text{M}-\text{H})^-$ 。

[0578] 实施例 51

[0579] 4-{[8-氯-4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0580] 类似于实施例 36 的步骤 1-4 制备标题化合物, $\text{MS}(\text{ISP}) = 534.8(\text{M}-\text{H})^-$ 。使用 3-氯-5-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-苯甲酸甲酯 (实施例 50 的步骤 2) 和 1,2-二溴乙烷进行步骤 1, 得到 8-氯-4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯, 将其在步骤 2 中水解, 提供 8-氯-4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸。将其在步骤 3 中与 4-氨基苯甲酸乙酯反应, 制备 4-{[8-氯-4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0581] 实施例 52

[0582] 4-{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0583] 如方案 1 和 6 中所示制备标题化合物。

[0584] 步骤 1. 类似于实施例 1 的步骤 1, 氢化 4-羟基-3-甲基-5-硝基-苯甲酸, 以制备 3-氨基-4-羟基-5-甲基-苯甲酸甲酯。橙色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 180.1(\text{M}-\text{H})^-$ 。

[0585] 步骤 2. 根据实施例 40 的步骤 2 的通用方法, 将 3-氨基-4-羟基-5-甲基-苯甲酸甲酯与 5-氯-2-甲氧基苯磺酰氯反应, 并且得到 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-5-甲基-苯甲酸甲酯。淡褐色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 384.1(\text{M}-\text{H})^-$ 。

[0586] 步骤 3. 根据实施例 30 的步骤 2, 用二溴甲烷环化 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-5-甲基-苯甲酸甲酯, 得到 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸甲酯。灰白色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 398.1(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0587] 步骤 4. 类似于实施例 1 的步骤 4, 水解 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸甲酯, 制备 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸。白色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 381.9(\text{M}-\text{H})^-$ 。

[0588] 步骤 5. 类似于实施例 30 的步骤 4. 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸与 4-氨基苯甲酸乙酯反应, 得到 4-{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯。橙色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 530.9(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0589] 步骤 6. 类似于实施例 1 的步骤 6, 水解 4-{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯, 提供标题化合物。褐色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 501.1(\text{M}-\text{H})^-$ 。

[0590] 原料的制备:

[0591] a) 将 4-羟基-3-甲基苯甲酸 (5.00g, 32.8mmol) 在 15% 硫酸甲醇溶液 (50mL) 中的溶液加热回流 48h, 然后倾倒在冰上, 并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用 1M 碳酸钠水溶液

和盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),并且蒸发,提供 4-羟基-3-甲基-苯甲酸甲酯 (5.18g,95%)。褐色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 165.1(\text{M}-\text{H})^-$ 。

[0592] b) 将 65%硝酸水溶液 (2.7mL,60mmol) 和发烟硝酸 (2.5mL,60mmol) 于 -10°C 加入到 4-羟基-3-甲基-苯甲酸甲酯 (4.97g,29.9mmol) 在二乙醚 (60mL) 中的溶液中。移走冰浴,并且将反应混合物于室温搅拌 16h,然后在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),并且蒸发,提供 4-羟基-3-甲基-5-硝基-苯甲酸 (6.27g,99%)。黄色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 210.1(\text{M}-\text{H})^-$ 。

[0593] 实施例 53

[0594] 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0595] 类似于实施例 36 的步骤 1-4 制备标题化合物, $\text{MS}(\text{ISP}) = 514.9(\text{M}-\text{H})^-$ 。使用 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-5-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 52 的步骤 2) 和 1,2-二溴乙烷进行步骤 1,得到 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯,将其在步骤 2 中水解,提供 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸。将其在步骤 3 中与 4-氨基苯甲酸乙酯反应,制备 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸乙酯,将其在步骤 4 中水解。

[0596] 实施例 54

[0597] 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羧酸(4-氟-苯基)-酰胺

[0598] 如实施例 30 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, $\text{MS}(\text{ISP}) = 463.1(\text{M}+\text{H})^+$ 。使用 4-氟苯胺作为胺试剂进行步骤 4

[0599] 实施例 55

[0600] 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0601] 如方案 7 和 8 中所示制备标题化合物。

[0602] 步骤 1. 将硼烷-四氢呋喃配合物溶液 (1M,在四氢呋喃中,45mL,45 mmol) 于 0°C 加入到甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-羧酸酯 (2.00g,8.96mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 中的悬浮液中。移走冰浴,将均相溶液于室温搅拌 2h,然后通过于 0°C 小心加入甲醇 (42mL),而破坏过量的试剂。在蒸发挥发性物质后,将剩余物放入 5%硫酸甲醇溶液 (25mL) 中,并且将溶液加热回流 80min。冷却后,将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配,将有机层干燥 (MgSO_4) 并且蒸发,制备 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯 (1.79g,96%)。淡黄色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 210.1(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0603] 步骤 2. 根据实施例 30 的步骤 1 的通用方法,3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯与 5-氯-2-甲氧基苯磺酰氯反应,并且得到 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯。粉红色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 414.2(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0604] 步骤 3. 根据实施例 1 的步骤 4 的通用方法,水解 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯,制备 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸。白色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 398.1(\text{M}-\text{H})^-$ 。

[0605] 步骤4. 根据实施例30的步骤4的通用方法, 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3, 4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸与4-氨基苯甲酸乙酯反应, 制备4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3, 4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧基]-氨基]-苯甲酸乙酯。白色固体, MS(ISP) = 547.2(M+H)⁺。

[0606] 步骤5. 根据实施例1的步骤6的通用方法, 水解4-[[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3, 4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧基]-氨基]-苯甲酸乙酯, 制备标题化合物。白色固体, MS(ISP) = 517.0(M-H)⁻。

[0607] 实施例56

[0608] 4-[[1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘-7-羧基]-氨基]-苯甲酸

[0609] 如方案7中所示制备标题化合物。

[0610] 步骤1. 将氢化钠(在矿物油中的55%分散液, 603mg, 13.8mmol)加入到乙醇酸乙酯(1.43g, 13.8mmol)在1,4-二噁烷中的溶液中, 并且将反应混合物于70℃加热1h, 然后加入5-溴-2-氯-3-硝基吡啶(欧洲专利申请EP 122109(1984); 1.64g, 6.91mmol), 并且将搅拌于70℃继续1h, 于室温继续16h。然后, 将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 并且用二氯甲烷萃取三次。将有机层汇集, 干燥(Na₂SO₄), 并且蒸发。色谱(SiO₂, 己烷-乙酸乙酯梯度), 得到(5-溴-3-硝基-吡啶-2-基氧基)-乙酸乙酯(1.03g, 49%)。淡黄色液体, MS(ISP) = 305.1(M+H)⁺。

[0611] 步骤2. 将铁粉(22.8g, 408mmol)加入到(5-溴-3-硝基-吡啶-2-基氧基)-乙酸乙酯(2.28g, 7.47mmol)在乙酸(230mL)中的溶液中, 并且将反应混合物于60℃加热150min, 冷却至室温, 并且过滤。将滤液蒸发, 放入到二氯甲烷/甲醇1:1中, 并且用1M碳酸钠水溶液中和。将有机层用水洗涤, 并且水层用二氯甲烷再萃取。将合并的有机层再用1M碳酸钠水溶液洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并且蒸发, 制备7-溴-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘-2-酮(1.46g, 85%)。灰白色固体, MS(ISP) = 226.9(M-H)⁻。

[0612] 步骤3. 将硼烷-四氢呋喃配合物(1M, 在四氢呋喃中, 32mL, 32mmol)于0℃滴加到7-溴-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘-2-酮(1.45g, 6.33mmol)在四氢呋喃(240mL)中的溶液中。移走冰浴, 并且将溶液加热回流3h, 然后通过蒸馏除去挥发物质。将剩余物放入到37%盐酸水溶液中, 并且将反应混合物于100℃加热75min, 用30%氢氧化钠水溶液碱化至pH10, 并且用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)和蒸发, 提供7-溴-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘(944mg, 69%)。白色固体, MS(ISP) = 215.1(M+H)⁺。

[0613] 步骤4. 根据实施例1的步骤3的通用方法, 7-溴-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘与5-氯-2-甲氧基苯磺酰氯反应, 并且得到7-溴-1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘。白色固体, MS(ISP) = 420.9(M+H)⁺。

[0614] 步骤5. 在一氧化碳气氛(70巴)下, 将7-溴-1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘(200mg, 0.476mmol), 三乙胺(120mg, 1.19mmol), 和二氯[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]钯二氯甲烷配合物(19mg, 29μmol)在乙醇(2mL)和乙酸乙酯(2mL)中的溶液于110℃加热20h。将反应混合物蒸发, 并且剩余物由色谱(SiO₂, 甲苯-乙腈梯度)纯化, 制备1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘-7-羧酸乙酯(132mg, 67%)。灰白色固体, MS(ISP) = 413.2(M+H)⁺。

[0615] 步骤 6. 将 1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘-7-羧酸乙酯 (124mg, 0.30mmol) 在四氢呋喃 (0.6mL) 和 1M 氢氧化钾水溶液 (0.60mL, 0.60mmol) 中的混合物于 50°C 搅拌 72h。蒸发挥发物质, 得到 1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘-7-羧酸钾盐 (116mg), 将其直接用于下面的步骤中。淡黄色固体, MS (ISP) = 383.1 (M-K)⁻。

[0616] 步骤 7. 根据实施例 30 的步骤 4 的通用方法, 1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘-7-羧酸钾盐与 4-氨基苯甲酸叔丁酯反应, 制备 4-{[1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘-7-羧基]-氨基}-苯甲酸叔丁酯。白色固体, MS (ISP) = 560.1 (M+H)⁺。

[0617] 步骤 8. 将 4-{[1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘-7-羧基]-氨基}-苯甲酸叔丁酯 (27mg, 48 μmol) 溶解于氯化氢溶液 (4M, 在 1,4-二噁烷中, 1.0mL) 中, 并且于室温搅拌 4 天, 然后将沉淀通过过滤收集, 并且用乙酸乙酯洗涤, 制备标题化合物 (21mg, 86%)。白色固体, MS (ISP) = 502.0 (M-H)⁻。

[0618] 实施例 57

[0619] 1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘-7-羧酸苯基酰胺

[0620] 类似于实施例 30 的步骤 4, 由 1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-1H-4-氧杂-1,5-二氮杂-萘-7-羧酸钾盐 (实施例 56 的步骤 6) 和苯胺制备标题化合物, MS (ISP) = 460.1 (M+H)⁺。

[0621] 实施例 58

[0622] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸苯基酰胺

[0623] 如方案 1、4 和 5 中所示制备标题化合物。

[0624] 步骤 1. 将烯丙基溴 (195mg, 1.63mmol) 和碳酸钾 (372mg, 2.69mmol) 加入到 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-苯甲酸甲酯 (实施例 30 的步骤 1; 200mg, 0.538mmol) 在丙酮中的溶液中, 并且将反应混合物于 60°C 搅拌 16h。冷却后, 将不溶性物质滤出, 并且将滤液蒸发, 制备 3-[烯丙基-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-氨基]-4-烯丙基氧基-苯甲酸甲酯 (243mg, 100%)。橙色固体, MS (ISP) = 452.1 (M+H)⁺。

[0625] 步骤 2. 将 3-[烯丙基-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-氨基]-4-烯丙基氧基-苯甲酸甲酯 (243mg, 0.537mmol) 和羰基氯氢三(三苯基膦)钌 (15mg, 16 μmol) 在甲苯 (2.6mL) 中的溶液于 95°C 搅拌 16h, 然后加入另一部分的羰基氯氢三(三苯基膦)钌 (27mg, 25 μmol), 并且将搅拌继续 48h, 然后蒸发溶剂。色谱 (SiO₂, 庚烷-乙酸乙酯梯度) 得到 3-[(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-丙烯基-氨基]-4-[(丙烯基)氧基]-苯甲酸甲酯 (177mg, 73%)。淡红色油状物, MS (ISP) = 452.1 (M+H)⁺。

[0626] 步骤 3. 将 3-[(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-丙烯基-氨基]-4-[(丙烯基)氧基]-苯甲酸甲酯 (170mg, 0.378mmol) 和二氯(1,3-二(2,4,6-三甲苯基)-4,5-二氢咪唑-2-亚基)(苯基亚甲基)(三环己基膦)钌 (32mg, 38 μmol) 在甲苯 (1.7mL) 中的溶液于 45°C 搅拌 24h, 然后蒸发溶剂。色谱 (SiO₂, 庚烷-乙酸乙酯梯度) 提供 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯 (75mg, 50%)。淡红色固体, MS (ISP) = 395.7 (M+H)⁺。

[0627] 步骤 4. 根据实施例 1 的步骤 4 的通用方法, 水解 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯, 制备 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸。淡红色固体, MS(ISP) = 380.1(M-H)⁻。

[0628] 步骤 5. 根据实施例 30 的步骤 4 的通用方法, 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸与苯胺(aniline)反应, 制备标题化合物。橙色固体, MS(ISP) = 455.2(M-H)⁻。

[0629] 实施例 59

[0630] (2-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸

[0631] 如实施例 30 的步骤 1-5 中所述制备标题化合物, MS(ISP) = 508.1(M-H)⁻。使用 2-氨基-4-噻唑乙酸乙酯进行步骤 4, 并且得到 (2-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸乙酯, 将其在步骤 5 中水解。

[0632] 实施例 60

[0633] (3-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸

[0634] 如实施例 30 的步骤 1-5 中所述制备标题化合物, MS(ISP) = 501.0(M-H)⁻。使用 (3-氨基苯基) 乙酸乙酯进行步骤 4, 并且得到 (3-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸乙酯, 将其在步骤 5 中水解。

[0635] 实施例 61

[0636] (4-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸

[0637] 如实施例 30 的步骤 1-5 中所述制备标题化合物, MS(ISP) = 501.1(M-H)⁻。使用 (4-氨基苯基) 乙酸乙酯进行步骤 4, 并且得到 (4-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸乙酯, 将其在步骤 5 中水解。

[0638] 实施例 62

[0639] (2-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸

[0640] 如实施例 47 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, MS(ISP) = 540.1(M-H)⁻。使用 2-氨基-4-噻唑乙酸乙酯进行步骤 3, 并且得到 (2-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0641] 实施例 63

[0642] (4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸

[0643] 如实施例 47 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, MS(ISP) = 533.0(M-H)⁻。使用 (4-氨基苯基) 乙酸乙酯进行步骤 3, 并且得到 (4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0644] 实施例 64

[0645] (2-{{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-噻唑-4-基})-乙酸

[0646] 如实施例 44 的步骤 1-5 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 526.1(M-H)^-$ 。使用 2-氨基-4-噻唑乙酸乙酯进行步骤 4, 并且得到 (2-{{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-噻唑-4-基})-乙酸乙酯, 将其在步骤 5 中水解。

[0647] 实施例 65

[0648] (4-{{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-苯基})-乙酸

[0649] 如实施例 44 的步骤 1-5 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 519.1(M-H)^-$ 。使用 (4-氨基苯基) 乙酸乙酯进行步骤 4, 并且得到 (2-{{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-氟-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基]-氨基}-噻唑-4-基})-乙酸乙酯, 将其在步骤 5 中水解。

[0650] 实施例 66

[0651] (2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-基})-乙酸

[0652] 类似于实施例 36 的步骤 1-4 制备标题化合物, $MS(ISP) = 522.2(M-H)^-$ 。使用 3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-4-羟基-苯甲酸甲酯(实施例 30 的步骤 1) 和 1,2-二溴乙烷进行步骤 1, 得到 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯, 将其在步骤 2 中水解, 提供 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸。将此在步骤 3 中与 2-氨基-4-噻唑乙酸乙酯反应, 制备 (2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-基})-乙酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0653] 实施例 67

[0654] (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯基})-乙酸

[0655] 如实施例 66 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 515.2(M-H)^-$ 。使用 (4-氨基苯基) 乙酸乙酯进行步骤 3, 并且得到 (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯基})-乙酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0656] 实施例 68

[0657] (2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-基})-乙酸

[0658] 如实施例 55 的步骤 1-5 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 540.1(M+H)^+$ 。使用 2-氨基-4-噻唑乙酸乙酯进行步骤 4, 并且得到 (2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-基})-乙酸乙酯, 将其在步骤 5 中水解。

[0659] 实施例 69

[0660] (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯基})-乙酸

[0661] 如实施例 55 的步骤 1-5 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 531.1(M-H)^-$ 。使用 (4-氨基苯基) 乙酸乙酯进行步骤 4, 并且得到 (4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯基)-乙酸乙酯, 将其在步骤 5 中水解。

[0662] 实施例 70

[0663] 4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0664] 如方案 7、8 和 13 中所示制备标题化合物。

[0665] 步骤 1. 根据实施例 30 的步骤 4 的通用方法, 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸 (实施例 55 的步骤 3) 与 4-氨基苯甲酸叔丁酯反应, 制备 4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸叔丁酯。白色固体, $MS(ISP) = 575.2(M+H)^+$ 。

[0666] 步骤 2. 将 4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸叔丁酯 (100mg, 0.174mmol) 在甲酸 (2mL) 中的悬浮液用 30% 过氧化氢水溶液 (89 μ L, 0.87mmol) 处理, 并且于室温搅拌, 然后在 24h 后, 加入另一部分的 30% 过氧化氢水溶液 (89 μ L, 0.87mmol)。在 48h 的总反应时间后, 加入水 (7mL), 然后在 30min 后, 通过过滤收集沉淀物, 并且干燥, 提供标题化合物 (75mg, 79%)。白色固体, $MS(ISP) = 549.2(M-H)^-$ 。

[0667] 实施例 71

[0668] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸苯基酰胺

[0669] 如实施例 66 的步骤 1-3 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 459.2(M+H)^+$ 。使用苯胺作为胺试剂进行步骤 3。

[0670] 实施例 72

[0671] 3-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0672] 如实施例 66 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 501.3(M-H)^-$ 。使用 3-氨基苯甲酸甲酯进行步骤 3, 并且得到 3-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸甲酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0673] 实施例 73

[0674] 4-{[1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噻嗪-7-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0675] 如方案 10 中所示制备标题化合物。

[0676] 步骤 1. 于室温, 将硼烷四氢呋喃配合物溶液 (1M, 在四氢呋喃中, 13mL, 13mmol) 在 5min 内加入到 4-溴-2-硝基苯甲酸 (2.00g, 8.13mmol) 的溶液中, 然后在 72h 后, 将反应混合物小心地倾倒在饱和碳酸氢钠水溶液上, 并且用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥 ($MgSO_4$) 和蒸发, 制备 (4-溴-2-硝基-苯基)-甲醇 (1.85g, 96%)。白色固体, $^1H-NMR(300 MHz, CDCl_3)$: 8.25(d, $J = 1.8, 1H$), 7.80(dd, $J = 8.1, 1.8, 1H$), 7.67(d, $J = 8.1, 1H$), 4.96(d, $J = 6.3, 2H$), 2.37(t, $J = 6.3, 1H$)。

[0677] 步骤 2. 将 (4-溴-2-硝基-苯基)-甲醇 (1.85g, 7.97mmol), 铁粉 (2.23g,

39.9mmol), 氯化铵 (213mg, 3.99mmol), 乙醇 (20mL) 和水 (10mL) 的混合物于 75°C 加热 1h, 然后在冷却后, 通过硅藻土垫过滤。将滤液蒸发, 并且将剩余物在乙酸乙酯和水之间分配, 将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 并且蒸发, 制备 (2-氨基-4-溴-苯基)-甲醇 (1.53g, 90%)。灰白色固体, $\text{MS}(\text{EI}) = 201.0(\text{M}^+)$ 。

[0678] 步骤 3. 于室温, 将 (2-氨基-4-溴-苯基)-甲醇 (1.53g, 7.57mmol) 在吡啶 (15mL) 中的溶液用 5-氯-2-甲氧基苯磺酰氯 (1.85g, 7.57mmol) 处理, 并且搅拌 72h, 然后倾倒在冰冷的 2M 盐酸水溶液上, 并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 并且蒸发, 制得胶性剩余物, 由其通过加入甲苯沉淀出产物。通过过滤收集沉淀物, 并且干燥, 提供 N-(5-溴-2-羟基甲基-苯基)-5-氯-2-甲氧基-苯磺酰胺 (2.51g, 82%)。灰白色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 404.2(\text{M-H})^-$ 。

[0679] 步骤 4. 将 N-(5-溴-2-羟基甲基-苯基)-5-氯-2-甲氧基-苯磺酰胺 (2.51g, 6.17mmol), 一水合甲苯-4-磺酸 (117mg, 0.617mmol) 和甲醛二乙基乙缩醛 (15.5mL) 的混合物在 100°C 回流下加热 16h。冷却后, 将庚烷加入到悬浮液中, 将其搅拌 15min。通过过滤收集沉淀物并且干燥, 提供 7-溴-1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪 (2.25g, 87%)。灰白色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 418.1(\text{M+H})^+$ 。

[0680] 步骤 5. 在一氧化碳气氛 (100 巴) 下, 将 7-溴-1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪 (2.00g, 4.78mmol), 三乙胺 (1.21g, 11.9mmol) 和二氯 [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁] 钯二氯甲烷配合物 (200mg, 0.239mmol) 在甲醇 (30mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 中的溶液于 130°C 加热 3h。将反应混合物蒸发, 并且剩余物由色谱 (SiO_2 , 庚烷-乙酸乙酯梯度) 纯化, 制备 1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-羧酸甲酯 (825mg, 43%)。橙色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 398.1(\text{M+H})^+$ 。

[0681] 步骤 6. 根据实施例 1 的步骤 4 的通用方法, 水解 1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]-7-羧酸甲酯, 制备 1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-羧酸。灰白色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 382.3(\text{M-H})^-$ 。

[0682] 步骤 7. 根据实施例 30 的步骤 4 的通用方法, 1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-羧酸与 4-氨基苯甲酸乙酯反应, 制备 4-[[1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-羧基]-氨基]-苯甲酸乙酯。白色泡沫, $\text{MS}(\text{ISP}) = 531.1(\text{M+H})^+$ 。

[0683] 步骤 8. 根据实施例 1 的步骤 6 的通用方法, 水解 4-[[1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-羧基]-氨基]-苯甲酸乙酯, 制备标题化合物。白色固体, $\text{MS}(\text{ISP}) = 503.1(\text{M+H})^+$ 。

[0684] 实施例 74

[0685] (2-[[1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-羧基]-氨基]-噻唑-4-基)-乙酸

[0686] 如实施例 73 的步骤 1-8 中所述制备标题化合物, $\text{MS}(\text{ISP}) = 524.2(\text{M+H})^+$ 。使用 2-氨基-4-噻唑乙酸乙酯进行步骤 7, 并且得到 (2-[[1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-羧基]-氨基]-噻唑-4-基)-乙酸乙酯, 将其在步骤 8 中水解。

[0687] 实施例 75

[0688] (4-{{[1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-羰基]-氨基}-苯基}-乙酸

[0689] 如实施例 73 的步骤 1-8 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 517.1(M+H)^+$ 。使用 (4-氨基苯基) 乙酸乙酯进行步骤 7, 并且得到 (4-{{[1-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-7-羰基]-氨基}-苯基}-乙酸乙酯, 将其在步骤 8 中水解。

[0690] 实施例 76

[0691] 2-氯-5-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0692] 如实施例 66 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 535.0(M-H)^-$ 。使用 5-氨基-2-氯苯甲酸甲酯进行步骤 3, 并且得到 2-氯-5-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸甲酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0693] 实施例 77

[0694] (2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-三氟甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸

[0695] 如实施例 41 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 590.2(M-H)^-$ 。使用 2-氨基-4-噻唑乙酸乙酯进行步骤 3, 并且得到 (2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-三氟甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0696] 实施例 78

[0697] (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-三氟甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯基}-乙酸

[0698] 如实施例 41 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 583.0(M-H)^-$ 。使用 (4-氨基苯基) 乙酸乙酯进行步骤 3, 并且得到 (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-三氟甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯基}-乙酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0699] 实施例 79

[0700] (2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸

[0701] 如实施例 53 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 536.1(M-H)^-$ 。使用 2-氨基-4-噻唑乙酸乙酯进行步骤 3, 并且得到 (2-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0702] 实施例 80

[0703] (4-{{[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲基-2,3-二氢-苯并噻唑-5-羰基]-氨基}-苯基}-乙酸

[0704] 如实施例 52 的步骤 1-6 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 515.1(M-H)^-$ 。使用

(4-氨基苯基)乙酸乙酯进行步骤5,并且得到(4-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸乙酯,将其在步骤6中水解。

[0705] 实施例 81

[0706] (2-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸

[0707] 如实施例 52 的步骤 1-6 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 522.1(M-H)^-$ 。使用 2-氨基-4-噻唑乙酸乙酯进行步骤 5,并且得到(2-{{3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-7-甲基-2,3-二氢-苯并噁唑-5-羰基}-氨基}-噻唑-4-基)-乙酸乙酯,将其在步骤 6 中水解。

[0708] 实施例 82

[0709] (4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸

[0710] 如实施例 53 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 529.0(M-H)^-$ 。使用(4-氨基苯基)乙酸乙酯进行步骤 3,并且得到(4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-8-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸乙酯,将其在步骤 4 中水解。

[0711] 实施例 83

[0712] (2-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-噻唑-5-基)-乙酸

[0713] 如实施例 66 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 522.1(M-H)^-$ 。使用(2-氨基-噻唑-5-基)-乙酸乙酯进行步骤 3,并且得到(2-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-噻唑-5-基)-乙酸乙酯,将其在步骤 4 中水解。

[0714] 实施例 84

[0715] 2-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-噻唑-5-羧酸

[0716] 如实施例 66 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 508.1(M-H)^-$ 。使用 2-氨基-噻唑-5-羧酸乙酯进行步骤 3,并且得到 2-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-噻唑-5-羧酸乙酯,将其在步骤 4 中水解。

[0717] 实施例 85

[0718] (3-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸

[0719] 如实施例 66 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 515.1(M-H)^-$ 。使用(3-氨基苯基)乙酸乙酯进行步骤 3,并且得到(3-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-苯基)-乙酸乙酯,将其在步骤 4 中水解。

[0720] 实施例 86

[0721] 3-(4-{{4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基}-氨基}-苯基)-丙酸

[0722] 如实施例 66 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 529.0(M-H)^-$ 。使用 3-(4-氨基-苯基)-丙酸乙酯进行步骤 3, 并且得到 3-(4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯基)-丙酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0723] 实施例 87

[0724] (2-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-5-甲基-噻唑-4-基)-乙酸

[0725] 如实施例 66 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 536.3(M-H)^-$ 。使用 2-(2-氨基-5-甲基-噻唑-4-基)乙酸甲酯进行步骤 3, 并且得到 (2-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-5-甲基-噻唑-4-基)-乙酸甲酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0726] 实施例 88

[0727] (3-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-吡唑-1-基)-乙酸

[0728] 如实施例 66 的步骤 1-4 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 505.3(M-H)^-$ 。使用 (3-氨基-吡唑-1-基)-乙酸乙酯进行步骤 3, 并且得到 (3-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-吡唑-1-基)-乙酸乙酯, 将其在步骤 4 中水解。

[0729] 实施例 89

[0730] 4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氰基-苯甲酸

[0731] 步骤 1. 根据实施例 30 的步骤 4 的通用方法, 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸 (实施例 1 的步骤 4) 与 2-溴-5-氨基苄腈反应, 制备 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸 (4-溴-3-氰基-苯基)-酰胺。白色固体, $MS(ISP) = 562.1(M+H)^+$ 。

[0732] 步骤 2. 在一氧化碳气氛下, 将 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸 (4-溴-3-氰基-苯基)-酰胺 (109mg, 0.194mmol), 三乙胺 (49mg, 0.48mmol) 和二氯 [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁] 钯二氯甲烷配合物 (20mg, 25 μ mol) 在乙酸乙酯 (1.5mL) 和 1-丙醇 (1.5mL) 中的溶液于 110°C 加热 16h, 然后通过蒸馏除去挥发物质。剩余物经过色谱 (SiO_2 ; 庚烷-乙酸乙酯梯度, 然后二氯甲烷/甲醇 9:1), 然后在二氯甲烷中研磨, 制备 4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氰基-苯甲酸丙酯 (46mg, 42%)。白色固体, $MS(ISP) = 568.2(M-H)^-$ 。

[0733] 步骤 3. 根据实施例 1 的步骤 6 的通用方法, 水解 4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-2-氰基-苯甲酸丙酯, 制备标题化合物。白色固体, $MS(ISP) = 526.4(M-H)^-$ 。

[0734] 实施例 90

[0735] 2-氟-4-{[4-(2-甲氧基-5-甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0736] 如实施例 1 的步骤 1-6 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 501.1(M+H)^+$ 。使用 2-甲氧基-5-甲基苯磺酰氯进行步骤 3, 得到 4-(2-甲氧基-5-甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯, 将其在步骤 4 中水解, 得到 4-(2-甲氧基-5-甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸。将其在步骤 5 中与 4-氨基-2-氟苯甲酸乙酯反应, 并且得到 2-氟-4-[[4-(2-甲氧基-5-甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧基]-氨基]-苯甲酸乙酯, 将其在步骤 6 中水解。

[0737] 实施例 91

[0738] (2-[[4-(甲苯-3-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧基]-氨基]-噻唑-4-基)-乙酸

[0739] 如实施例 1 的步骤 1-6 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 472.1(M-H)^-$ 。使用 3-甲基苯磺酰氯进行步骤 3, 得到 4-(甲苯-3-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯, 将其在步骤 4 中水解, 得到 4-(甲苯-3-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸。将其在步骤 5 中与 2-氨基-4-噻唑乙酸乙酯反应, 并且得到 (2-[[4-(甲苯-3-磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧基]-氨基]-噻唑-4-基)-乙酸乙酯, 将其在步骤 6 中水解。

[0740] 实施例 92

[0741] (2-[[4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧基]-氨基]-噻唑-4-基)-乙酸

[0742] 如实施例 1 的步骤 1-6 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 492.0(M-H)^-$ 。使用 3-氯苯磺酰氯进行步骤 3, 得到 4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯, 将其在步骤 4 中水解, 得到 4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸。将其在步骤 5 中与 2-氨基-4-噻唑乙酸乙酯反应, 并且得到 (2-[[4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧基]-氨基]-噻唑-4-基)-乙酸乙酯, 将其在步骤 6 中水解。

[0743] 实施例 93

[0744] (2-[[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧基]-氨基]-噻唑-4-基)-乙酸

[0745] 如实施例 1 的步骤 1-6 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 486.3(M-H)^-$ 。使用 3,5-二甲基苯磺酰氯进行步骤 3, 得到 4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸甲酯, 将其在步骤 4 中水解, 得到 4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧酸。将其在步骤 5 中与 2-氨基-4-噻唑乙酸乙酯反应, 并且得到 (2-[[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羧基]-氨基]-噻唑-4-基)-乙酸乙酯, 将其在步骤 6 中水解。

[0746] 实施例 94

[0747] (3-[[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噻唑-5-羧基]-氨基]-吡唑-1-基)-乙酸

[0748] 如实施例 52 的步骤 1-6 中所述制备标题化合物, $MS(ISP) = 491.1(M-H)^-$ 。使用 (3-氨基-吡唑-1-基)-乙酸乙酯进行步骤 5, 并且得到 (3-[[3-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-2,3-二氢-苯并噻唑-5-羧基]-氨基]-吡唑-1-基)-乙酸乙酯, 将其在步骤 6

中水解。

[0749] 实施例 95

[0750] 4-{{[4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0751] 步骤 1. 根据实施例 30 的步骤 1 的通用方法, 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸甲酯(实施例 55 的步骤 1) 与 3-氯-苯磺酰氯反应, 并且得到 4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸甲酯。灰白色泡沫, MS(ISP) = 384.1(M+H)⁺。

[0752] 步骤 2. 根据实施例 1 的步骤 4 的通用方法, 水解 4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸甲酯, 制备 4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸。白色固体, MS(ISP) = 370.0(M+H)⁺。

[0753] 步骤 3. 根据实施例 30 的步骤 4 的通用方法, 4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸与 4-氨基苯甲酸叔丁酯反应, 制备 4-{{[4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸叔丁酯。白色泡沫, MS(ISP) = 545.3(M+H)⁺。

[0754] 步骤 4. 根据实施例 96 的步骤 2 的通用方法, 水解 4-{{[4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸叔丁酯, 制备标题化合物。白色固体, MS(ISP) = 487.1(M-H)⁻。

[0755] 实施例 96

[0756] 4-{{[4-(3-氯-苯磺酰基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0757] 步骤 1. 将 4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸叔丁酯(实施例 95 的步骤 3; 192mg, 0.352mmol) 在二氯甲烷(2mL) 中的溶液于 0°C 用 3-氯过苯甲酸(61mg, 0.35mmol) 处理。将反应混合物于 0°C 搅拌 4h, 然后在二氯甲烷和 2M 碳酸钠水溶液之间分配。将有机层干燥(MgSO₄), 并且蒸发。色谱(SiO₂, 乙酸乙酯) 提供 4-{{[4-(3-氯-苯磺酰基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸叔丁酯(153mg, 77%)。白色固体, MS(ISP) = 561.2(M+H)⁺。

[0758] 步骤 2. 将 4-{{[4-(3-氯-苯磺酰基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸叔丁酯(153mg, 0.273mmol) 在甲酸(4mL) 中的悬浮液于室温搅拌 16h, 然后将得到的溶液用水处理, 并且将悬浮液搅拌另外 90min。通过过滤收集沉淀物并且干燥, 制备标题化合物(126mg, 92%)。白色固体, 505.2(M+H)⁺。

[0759] 实施例 97

[0760] 4-{{[4-(3-氯-苯磺酰基)-1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0761] 根据实施例 70 的步骤 2 的通用方法, 由 4-(3-氯-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸叔丁酯(实施例 95 的步骤 3) 制备标题化合物, MS(ISP) = 521.2(M+H)⁺。

[0762] 实施例 98

[0763] 4-{{[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0764] 步骤 1. 根据实施例 30 的步骤 1 的通用方法, 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧

酸甲酯 (实施例 55 的步骤 1) 与 3,5-二甲基-苯磺酰氯反应,并且得到 4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸甲酯。白色泡沫,MS(ISP) = 378.2(M+H)⁺。

[0765] 步骤 2. 根据实施例 1 的步骤 4 的通用方法,水解 4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸甲酯,制备 4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸。白色固体,MS(ISP) = 364.1(M+H)⁺。

[0766] 步骤 3. 根据实施例 30 的步骤 4 的通用方法,4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸与 4-氨基苯甲酸叔丁酯反应,制备 4-{{[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧基]-氨基}-苯甲酸叔丁酯}。白色固体,MS(ISP) = 539.3(M+H)⁺。

[0767] 步骤 4. 根据实施例 96 的步骤 2 的通用方法,水解 4-{{[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧基]-氨基}-苯甲酸叔丁酯},制备标题化合物。白色固体,MS(ISP) = 483.4(M+H)⁺。

[0768] 实施例 99

[0769] 4-{{[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羧基]-氨基}-苯甲酸

[0770] 如实施例 96 的步骤 1-2 中所述制备标题化合物,MS(ISP) = 499.2(M+H)⁺。在步骤 1 中氧化 4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸叔丁酯 (实施例 98 的步骤 3),制备 4-{{[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羧基]-氨基}-苯甲酸叔丁酯},将其在步骤 2 中水解。

[0771] 实施例 100

[0772] 4-{{[4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羧基]-氨基}-苯甲酸

[0773] 根据实施例 70 的步骤 2 的通用方法,由 4-(3,5-二甲基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸叔丁酯 (实施例 98 的步骤 3) 制备标题化合物,MS(ISP) = 515.3(M+H)⁺。

[0774] 实施例 101

[0775] 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羧基]-氨基}-苯甲酸

[0776] 如实施例 96 的步骤 1-2 中所述制备标题化合物,MS(ISP) = 533.3(M-H)⁻。在步骤 1 中氧化 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸叔丁酯 (实施例 70 的步骤 1),制备 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羧基]-氨基}-苯甲酸叔丁酯},将其在步骤 2 中水解。

[0777] 实施例 102

[0778] (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羧基]-氨基}-苯基)-乙酸

[0779] 步骤 1. 根据实施例 30 的步骤 5 的通用方法,4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸 (实施例 55 的步骤 3) 与 (4-氨基苯基) 乙酸叔丁酯反应,制备 (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧基]-氨基}-苯基)-乙酸叔丁酯。橙色固体,MS(ISP) = 589.5(M+H)⁺。

[0780] 步骤 2. 根据实施例 96 的步骤 1 的通用方法, 氧化 (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯基}-乙酸叔丁酯, 制备 (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯基}-乙酸叔丁酯。灰白色固体, MS(ISP) = 605.3(M+H)⁺。

[0781] 步骤 3. 根据实施例 96 的步骤 2 的通用方法, 水解 (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1-氧代-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯基}-乙酸叔丁酯, 制备标题化合物。白色固体, 549.2(M+H)⁺。

[0782] 实施例 103

[0783] (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,1-二氧代-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯基}-乙酸

[0784] 根据实施例 70 的步骤 2 的通用方法, 由 (4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯基}-乙酸叔丁酯 (实施例 102 的步骤 1) 制备标题化合物, MS(ISP) = 565.2(M+H)⁺。

[0785] 实施例 104

[0786] 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸

[0787] 步骤 1. 根据实施例 30 的步骤 5 的通用方法, 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸 (实施例 55 的步骤 3) 与 4-氨基-2-氟苯甲酸叔丁酯反应, 制备 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸叔丁酯。灰白色固体, MS(ISP) = 591.2(M+H)⁺。

[0788] 步骤 2. 根据实施例 96 的步骤 2 的通用方法, 水解 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸叔丁酯, 制备标题化合物。白色固体, MS(ISP) = 537.2(M+H)⁺。

[0789] 实施例 105

[0790] 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,1-二氧代-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸

[0791] 根据实施例 70 的步骤 2 的通用方法, 由 4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-2-氟-苯甲酸叔丁酯 (实施例 104 的步骤 1), 制备标题化合物, MS(ISP) = 569.1(M+H)⁺。

[0792] 实施例 106

[0793] 2-氯-4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0794] 步骤 1. 根据实施例 30 的步骤 5 的通用方法, 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羧酸 (实施例 55 的步骤 3) 与叔丁基 4-氨基-2-氯在步骤 1 中反应, 制备 2-氯-4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸叔丁酯。白色固体, MS(ISP) = 609.1(M+H)⁺。

[0795] 步骤 2. 根据实施例 96 的步骤 2 的通用方法, 水解 2-氯-4-{{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸叔丁酯, 制备标题化合物。白色固体, MS(ISP) = 553.0(M+H)⁺。

[0796] 4-氨基-2-氯苯甲酸叔丁酯的制备

[0797] a) 于0°C,将叔丁醇锂(2.2M,在四氢呋喃中,6.2mL,13.6mmol)加入到2-氯-4-硝基苯甲酰氯(2.00g,9.09mmol)在四氢呋喃(12mL)中的溶液中。将橙色溶液于0°C保持1.5h,然后使其在16h内达到室温,然后在1M碳酸钠水溶液和乙酸异丙酯之间分配。将有机层干燥(MgSO₄)和蒸发,提供2-氯-4-硝基-苯甲酸叔丁酯(2.05g,88%),将其直接用于下面的步骤中。褐色油状物,MS(EI) = 257.1(M⁺)。

[0798] b) 向2-氯-4-硝基-苯甲酸叔丁酯(2.05g,7.98mmol)在乙醇12mL和乙酸乙酯(108mL)中的溶液中,加入活性炭载钯(5%,295mg),并且在氢气气氛(1巴)下,将混合物于室温搅拌。通过硅藻土垫过滤后,将滤液蒸发,提供4-氨基-2-氯苯甲酸叔丁酯(1.75g,96%)。橙色固体,MS(EI) = 227.2(M⁺)。

[0799] 实施例 107

[0800] 2-氯-4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸

[0801] 根据实施例 70 的步骤 2 的通用方法,由2-氯-4-{[4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-羰基]-氨基}-苯甲酸叔丁酯(实施例 106 的步骤 1),制备标题化合物,MS(ISP) = 584.9(M+H)⁺。

[0802] 实施例 108

[0803] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-苯基氨基甲酰基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯

[0804] 步骤 1. 将2-氨基-4-溴苯酚(5.00g,26.6mmol),2,3-二溴丙酸乙酯(7.84g,29.2mmol)和碳酸钾(10.3g,81.8mmol)在丙酮(55mL)中的混合物加热回流16h。在蒸发挥发物质后,将剩余物在二氯甲烷和水之间分配。将有机层用1M碳酸钠水溶液和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并且蒸发。色谱(SiO₂,庚烷-乙酸乙酯梯度)制备6-溴-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯(5.95g,78%)。橙色固体,MS(ISP) = 286.0(M+H)⁺。

[0805] 步骤 2. 根据实施例 30 的步骤 1 的通用方法,6-溴-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯与5-氯-2-甲氧基-苯磺酰氯反应,并且得到6-溴-4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯。黄色固体,MS(ISP) = 489.9(M+H)⁺。

[0806] 步骤 3. 在微波照射下,将6-溴-4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯(200mg,0.408mmol),六羰钼(108mg,0.408mmol),苯胺(114mg,1.22mmol),1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(192mg,1.22mmol)、反式-二(μ-乙酸离子)二[邻-(二-邻甲苯基膦基)苄基]二钯(II)(12mg,37μmol),和三(叔丁基)膦四氟硼酸盐(6mg,20μmol)在四氢呋喃(1mL)中的混合物于140°C加热10min,然后将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并且蒸发。色谱(SiO₂,庚烷-乙酸乙酯梯度)制备标题化合物(111mg,51%)。灰白色泡沫,MS(ISP) = 531.0(M+H)⁺。

[0807] 实施例 109

[0808] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-苯基氨基甲酰基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-羧酸

[0809] 根据实施例 1 的步骤 6 的通用方法,由 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-苯基氨基甲酰基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯,制备标题化合物,MS(ISP) = 501.4(M-H)⁻。

[0810] 实施例 110

[0811] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯

[0812] 如实施例 108 的步骤 1-3 中所述制备标题化合物,MS(ISP) = 549.3(M+H)⁺。使用 2-氟苯胺作为胺试剂进行步骤 3。

[0813] 实施例 111

[0814] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-羧酸

[0815] 根据实施例 1 的步骤 6 的通用方法,由 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯乙酯制备标题化合物,MS(ISP) = 519.3(M-H)⁻。

[0816] 实施例 112

[0817] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(3-氟-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯

[0818] 如实施例 108 的步骤 1-3 中所述制备标题化合物,MS(ISP) = 549.3(M+H)⁺。使用 3-氟苯胺作为胺试剂进行步骤 3。

[0819] 实施例 113

[0820] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(3-氟-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-羧酸

[0821] 根据实施例 1 的步骤 6 的通用方法,由 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(3-氟-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯乙酯制备标题化合物,MS(ISP) = 519.3(M-H)⁻。

[0822] 实施例 114

[0823] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯

[0824] 如实施例 108 的步骤 1-3 中所述制备标题化合物,MS(ISP) = 549.3(M+H)⁺。使用 4-氟苯胺作为胺试剂进行步骤 3。

[0825] 实施例 115

[0826] 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-羧酸

[0827] 根据实施例 1 的步骤 6 的通用方法,由 4-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基)-6-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯乙酯,制备标题化合物,MS(ISP) = 519.1(0M-H)⁻。

[0828] 实施例 A

[0829] 可以用常规方式制造含有如下成分的薄膜包衣片剂:

[0830] 成分 每片

- [0831] 核：
- | | | | |
|--------|-------------|---------|---------|
| [0832] | 式 (I) 化合物 | 10.0mg | 200.0mg |
| [0833] | 微晶纤维素 | 23.5mg | 43.5mg |
| [0834] | 乳糖水合物 | 60.0mg | 70.0mg |
| [0835] | 聚乙烯吡咯烷酮 K30 | 12.5mg | 15.0mg |
| [0836] | 淀粉羟乙酸钠 | 12.5mg | 17.0mg |
| [0837] | 硬脂酸镁 | 1.5mg | 4.5mg |
| [0838] | (核重) | 120.0mg | 350.0mg |
- [0839] 薄膜包衣：
- | | | | |
|--------|-----------|-------|-------|
| [0840] | 羟丙基甲基纤维素 | 3.5mg | 7.0mg |
| [0841] | 聚乙二醇 6000 | 0.8mg | 1.6mg |
| [0842] | 滑石 | 1.3mg | 2.6mg |
| [0843] | 氧化铁 (黄) | 0.8mg | 1.6mg |
| [0844] | 二氧化钛 | 0.8mg | 1.6mg |
- [0845] 将活性成分过筛并和微晶纤维素混合,用聚乙烯吡咯烷酮水溶液将混合物造粒。将颗粒与淀粉羟乙酸钠和硬脂酸镁混合并压制,得到分别重 120 或 350mg 的核。将该核用上述薄膜包衣的水溶液 / 悬浮液涂覆。
- [0846] 实施例 B
- [0847] 可以用常规方式制造含有如下成分的胶囊剂：
- | | | |
|--------|-----------|---------|
| [0848] | 成分 | 每个胶囊 |
| [0849] | 式 (I) 化合物 | 25.0mg |
| [0850] | 乳糖 | 150.0mg |
| [0851] | 玉米淀粉 | 20.0mg |
| [0852] | 滑石 | 5.0mg |
- [0853] 将所述组分过筛并混合,然后装入 2 号胶囊中。
- [0854] 实施例 C
- [0855] 注射液可以具有如下组成：
- | | | |
|--------|-----------|-----------|
| [0856] | 式 (I) 化合物 | 3.0mg |
| [0857] | 聚乙二醇 400 | 150.0mg |
| [0858] | 乙酸 | 适量至 pH5.0 |
| [0859] | 注射液用水 | 补足 1.0ml |
- [0860] 将活性成分溶解在聚乙二醇 400 和注射用水 (部分) 的混合物中。用乙酸将 pH 调到 5.0。加入余量的水将体积调到 1.0ml。将该溶液过滤,使用适当过量装入小瓶中并灭菌。
- [0861] 实施例 D
- [0862] 可以用常规方式制造含有如下成分的软明胶胶囊：
- | | | |
|--------|-----------|-------|
| [0863] | 胶囊内容物 | |
| [0864] | 式 (I) 化合物 | 5.0mg |
| [0865] | 黄蜡 | 8.0mg |

- | | | |
|--------|---|------------|
| [0866] | 氢化大豆油 | 8.0mg |
| [0867] | 部分氢化的植物油 | 34.0mg |
| [0868] | 大豆油 | 110.0mg |
| [0869] | 胶囊内容物重量 | 165.0mg |
| [0870] | 明胶胶囊 | |
| [0871] | 明胶 | 75.0mg |
| [0872] | 甘油 85% | 32.0mg |
| [0873] | Karion 83 | 8.0mg(干物质) |
| [0874] | 二氧化钛 | 0.4mg |
| [0875] | 氧化铁黄 | 1.1mg |
| [0876] | 将活性成分溶解在其它成分的温热熔融体中,并且将混合物装入合适大小的软明胶胶囊中。将填充后的软明胶胶囊按照通常的程序进行处理。 | |
| [0877] | 实施例 E | |
| [0878] | 可以用常规方式制造含有如下成分的小药囊: | |
| [0879] | 式 (I) 化合物 | 50.0mg |
| [0880] | 乳糖,细粉 | 1015.0mg |
| [0881] | 微晶纤维素(阿维塞尔 (AVICEL)PH 102) | 1400.0mg |
| [0882] | 羧甲基纤维素钠 | 14.0mg |
| [0883] | 聚乙烯吡咯烷酮 K30 | 10.0mg |
| [0884] | 硬脂酸镁 | 10.0mg |
| [0885] | 香味添加剂 | 1.0mg |
| [0886] | 将活性成分与乳糖、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混合,并用聚乙烯吡咯烷酮在水中的混合物将其造粒。将颗粒与硬脂酸镁和香味添加剂混合,并装入小药囊中。 | |