



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101031565 B

(45) 授权公告日 2010.09.29

(21) 申请号 200580032884.8 *C07D 413/14* (2006.01)

(22) 申请日 2005.09.26 (56) 对比文件

(30) 优先权数据 US 6166246 A, 2000.12.26, 全文.
60/614, 564 2004.09.29 US WO 2004052871 A1, 2004.06.24, 全文.
CN 1099032 A, 1995.02.22, 全文.

(85) PCT申请进入国家阶段日 审查员 杜国顺
2007.03.28

(86) PCT申请的申请数据
PCT/US2005/034246 2005.09.26

(87) PCT申请的公布数据
W02006/039212 EN 2006.04.13

(73) 专利权人 博尔托拉制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 罗伯特·M·斯卡伯勒
明纳卡什·S·文卡特拉曼 张晓明
安贾莉·潘迪

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219
代理人 杨青 樊卫民

(51) Int. Cl.
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/536 (2006.01)

权利要求书 11 页 说明书 37 页

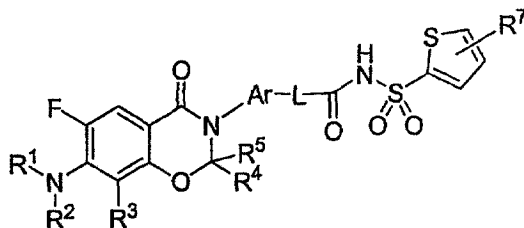
(54) 发明名称

取代的 2H-1, 3- 苯并噁嗪 -4(3H)- 酮

(57) 摘要

本发明提供取代的苯并噁嗪 -4(3H)- 酮, 其可用于治疗血栓症和用于降低患者继发性缺血事件的可能性和 / 或严重性。

1. 具有下列通式的化合物, 及其药学可接受的盐:



其中

R^1 为 C_{1-6} 烷基;

R^2 为 H;

R^3 为 H;

R^4 为 H;

R^5 为选自 H, C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基 $-N-(R^{6a})_2$ 的成员;

Ar 为选自苯, 吡啶, 吡嗪和嘧啶的芳香环, 分别任选取代以 1-2 个 R^6 取代基,

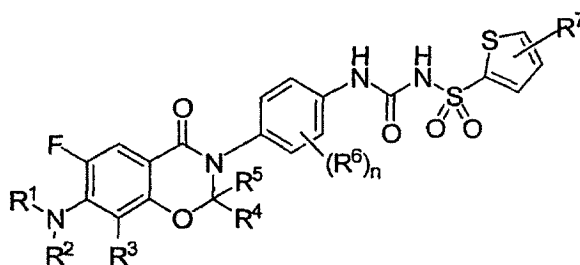
其中各个 R^6 独立地选自卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, $-C(O)R^{6a}$, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 和 $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$,

其中各个下标 m 独立地是 1-3 的整数, 各个 R^{6a} 是独立选自氨基, C_{1-6} 烷基氨基和二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基的成员, 以及各个 R^{6b} 是独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基的成员, 以及任选两个与氮连接的 R^{6b} 基团与该氮原子组合形成氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶或吗啉环;

L 为选自键和 $-NH-$ 的连接基团;

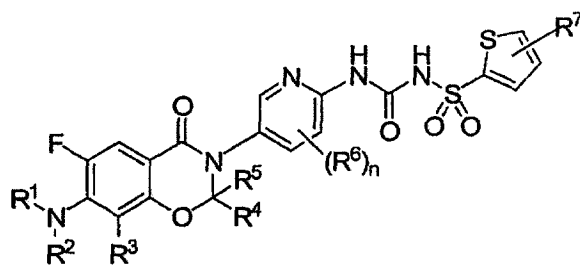
R^7 为选自 H, 卤素, C_{1-6} 烷基, 和 C_{1-6} 烷氧基的成员。

2. 权利要求 1 的化合物, 具有下列通式:



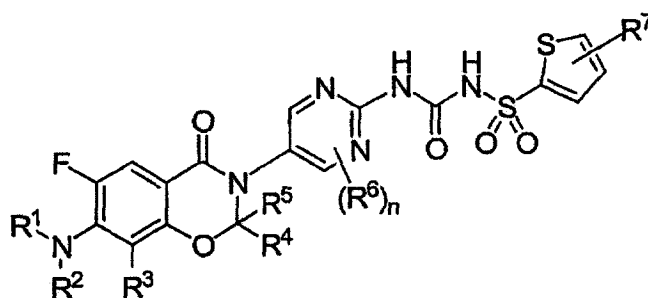
其中下标 n 为 0-2 的整数, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ 和 R^7 具有权利要求 1 所述的含义。

3. 权利要求 1 的化合物, 具有下列通式:



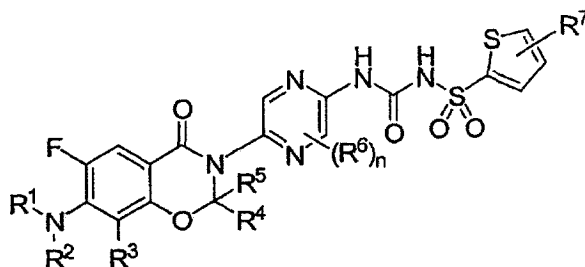
其中下标 n 为 0-2 的整数, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ 和 R^7 具有权利要求 1 所述的含义。

4. 权利要求 1 的化合物, 具有下列通式:



其中下标 n 为 0-2 的整数, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ 和 R^7 具有权利要求 1 所述的含义。

5. 权利要求 1 的化合物, 具有下列通式:



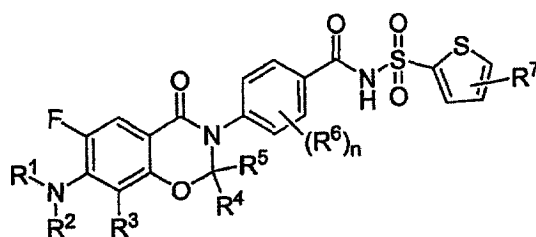
其中下标 n 为 0-2 的整数, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ 和 R^7 具有权利要求 1 所述的含义。

6. 权利要求 2 的化合物, 其中 n 为 0 或 1; R^1 为 C_{1-4} 烷基; R^2 为 H; R^3 为 H; R^4 为 H 或 C_{1-4} 烷基; R^5 为 H 或 C_{1-4} 烷基; R^6 如果存在, 选自卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 和 $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$, 其中下标 m 为 1 或 2, 以及各 R 独立选自 H, C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷酰基; R^7 为 H, C_{1-4} 烷基或卤素。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中 R^1 为 C_{1-4} 烷基; R^4 为 H 或 CH_3 ; R^5 为 H 或 CH_3 ; R^6 如果存在, 选自卤素, C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基; 以及 R^7 为卤素或 C_{1-4} 烷基。

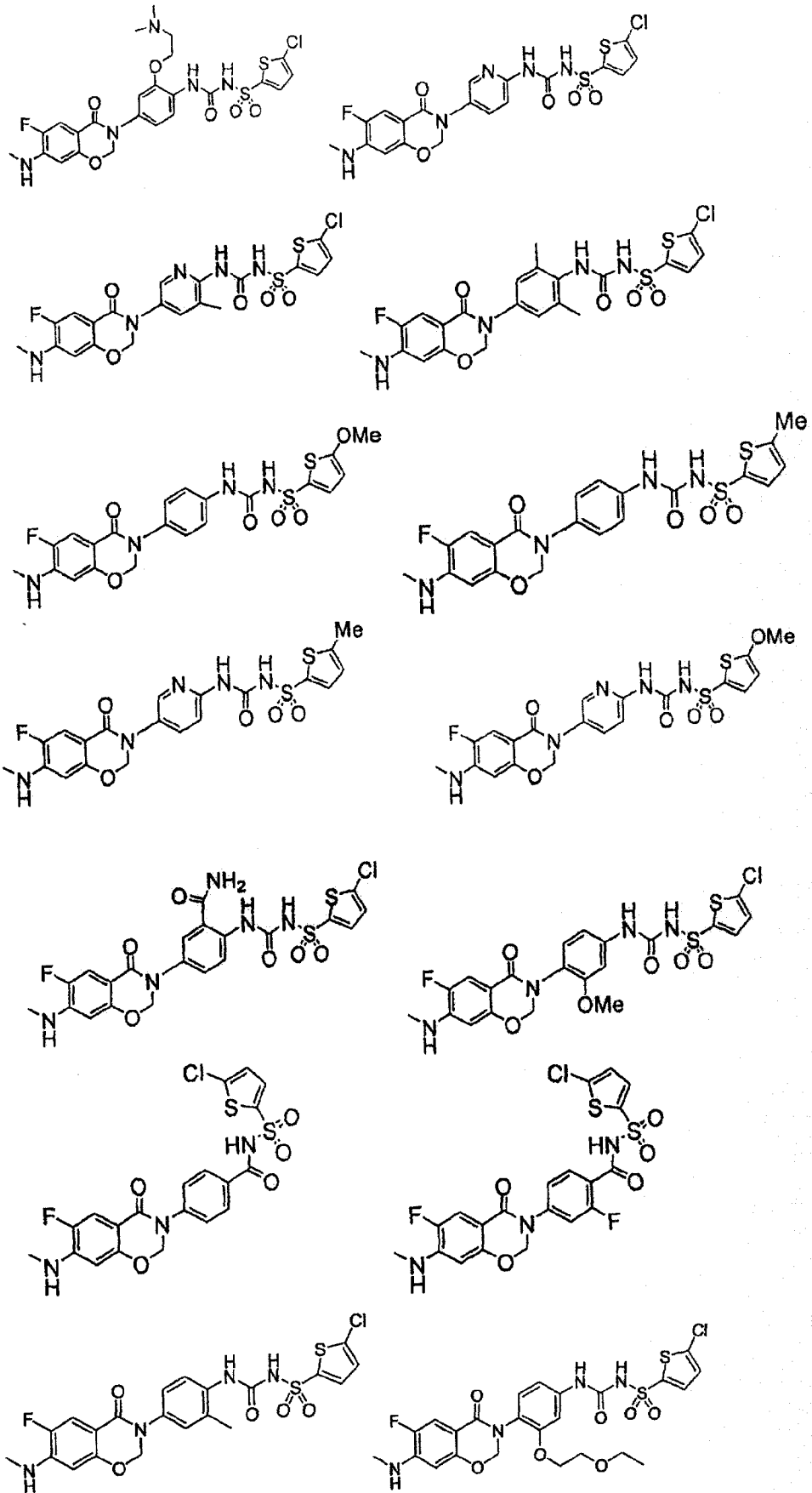
8. 权利要求 6 的化合物, 其中 R^1 为甲基; R^4 为 H; R^5 为 H 或 CH_3 ; R^7 为氯, 并连接在噻吩基环的 5- 位置处; n 为 0 或 1, 以及 R^6 如果存在, 选自卤素, C_{1-4} 烷基, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OC(O)CH_3$ 和 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 。

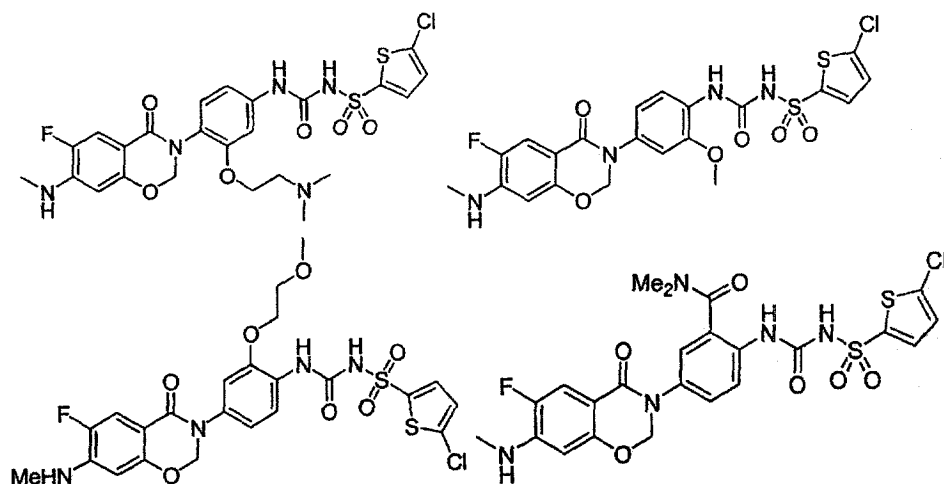
9. 权利要求 1 的化合物, 具有下列通式:



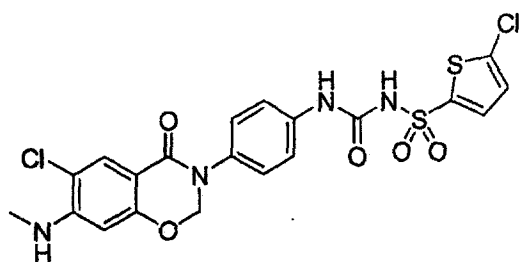
其中下标 n 为 0-2 的整数, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ 和 R^7 具有权利要求 1 所述的含义。

10. 权利要求 1 的化合物, 选自:

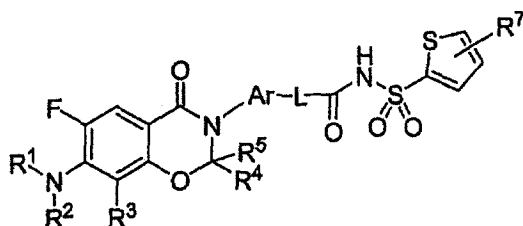




11. 由下式表示的化合物：



12. 药物组合物，其包含药学可接受的载体和具有下式的化合物或其药学可接受的盐：



其中

R^1 为 C_{1-6} 烷基；

R^2 为 H；

R^3 为 H；

R^4 为 H；

R^5 为选自 H, C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基 $-N-(R^{6a})_2$ 的成员；

Ar 为选自苯, 吡啶, 吡嗪和嘧啶的芳香环, 分别任选取代以 1-2 个 R^6 取代基,

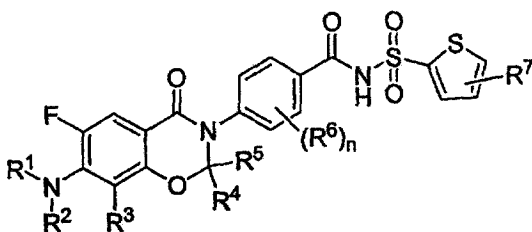
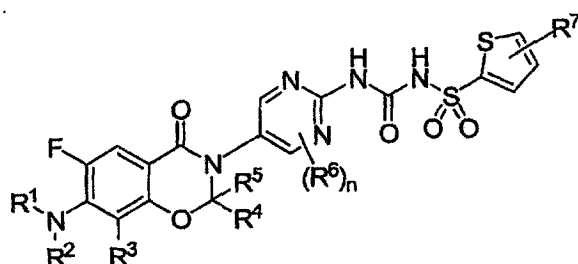
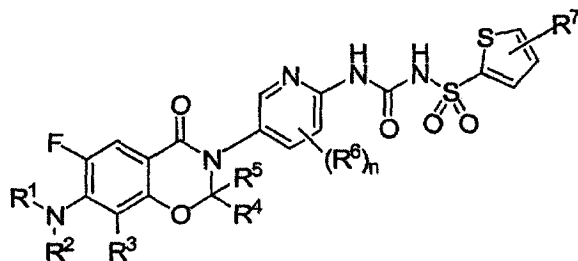
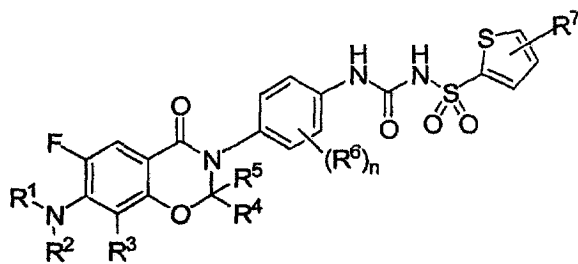
其中各个 R^6 独立地选自卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, $-C(O)R^{6a}$, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 和 $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$,

其中各个下标 m 独立地是 1-3 的整数, 各个 R^a 是独立选自氨基, C_{1-6} 烷基氨基和二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基的成员, 以及各个 R^{6b} 是独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基的成员, 以及任选两个与氮连接的 R^{6b} 基团与该氮原子组合形成氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶或吗啉环；

L 为选自键或 $-NH-$ 的连接基团；

R^7 为选自 H, 卤素, C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的成员。

13. 权利要求 12 的药物组合物, 其中所述化合物具有选自下列的通式：



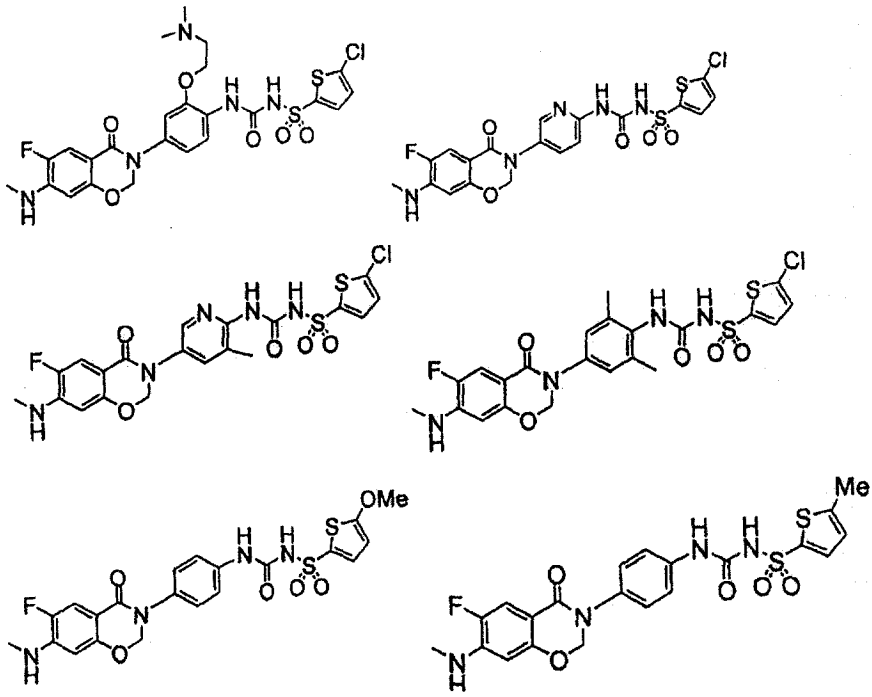
其中下标 n 为 0-2 的整数, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ 和 R^7 具有权利要求 1 所述的含义。

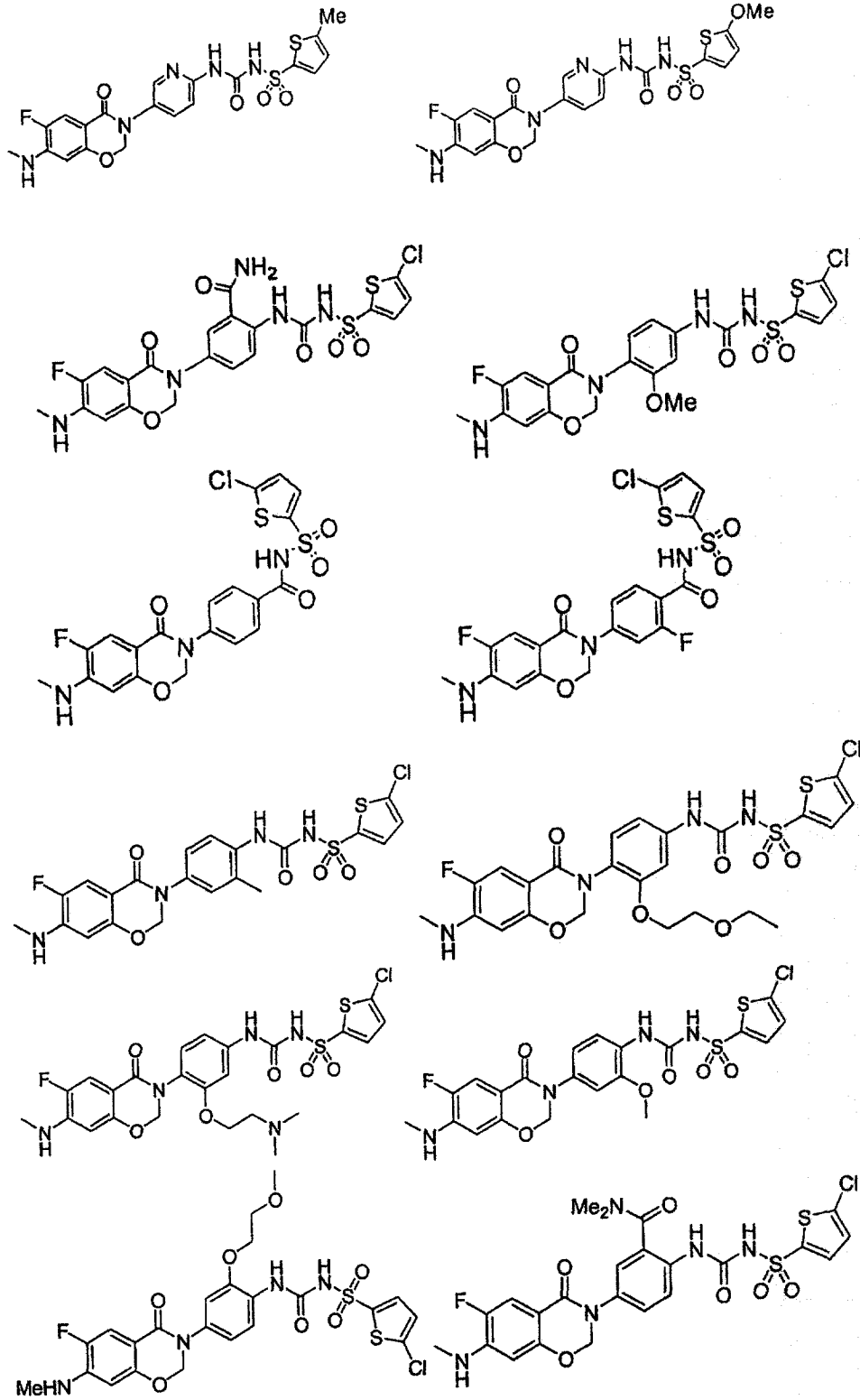
14. 权利要求 13 的药物组合物, 其中下标 n 为 0 或 1; R^1 为 C_{1-4} 烷基; R^2 为 H; R^3 为 H; R^4 为 H 或 C_{1-4} 烷基; R^5 为 H 或 C_{1-4} 烷基; R^6 如果存在, 选自卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 和 $-(CH_2)_mN(R^{6b})_2$, 其中下标 m 为 1 或 2, 以及各 R^{6b} 独立选自 H, C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷酰基; R^7 为 H, C_{1-4} 烷基或卤素。

15. 权利要求 14 的药物组合物, 其中 R^1 为 C_{1-4} 烷基; R^4 为 H 或 CH_3 ; R^5 为 H 或 CH_3 ; R^6 如果存在, 选自卤素, C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基; R^7 为卤素或 C_{1-4} 烷基。

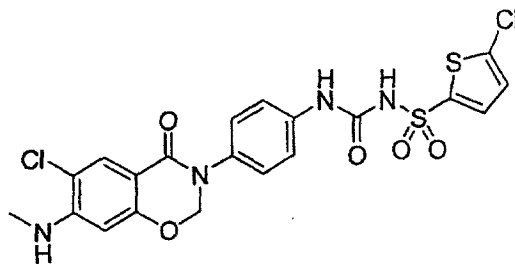
16. 权利要求 14 的药物组合物, 其中 R^1 为甲基; R^4 为 H; R^5 为 H 或 CH_3 ; R^7 为氯, 并连接在噻吩基环的 5- 位置处; n 为 0 或 1, 以及 R^6 如果存在, 选自卤素, C_{1-4} 烷基, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OC(O)CH_3$ 和 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 。

17. 权利要求 12 的药物组合物, 其中所述化合物选自:

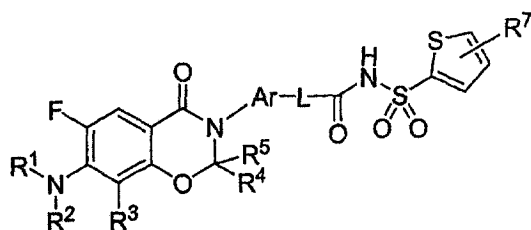




18. 药物组合物,其包含下式所示的化合物:



19. 治疗有效量的具有下列通式的化合物或其药学可接受的盐在制备用于治疗对象血栓的药物中的应用：



其中

R^1 为 C_{1-6} 烷基；

R^2 为 H；

R^3 为 H；

R^4 为 H；

R^5 为选自 H, C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基 $-N-(R^{5a})_2$ 的成员；

Ar 为选自苯, 吡啶, 吡嗪和嘧啶的芳香环, 分别任选取代以 1-2 个 R^6 取代基,

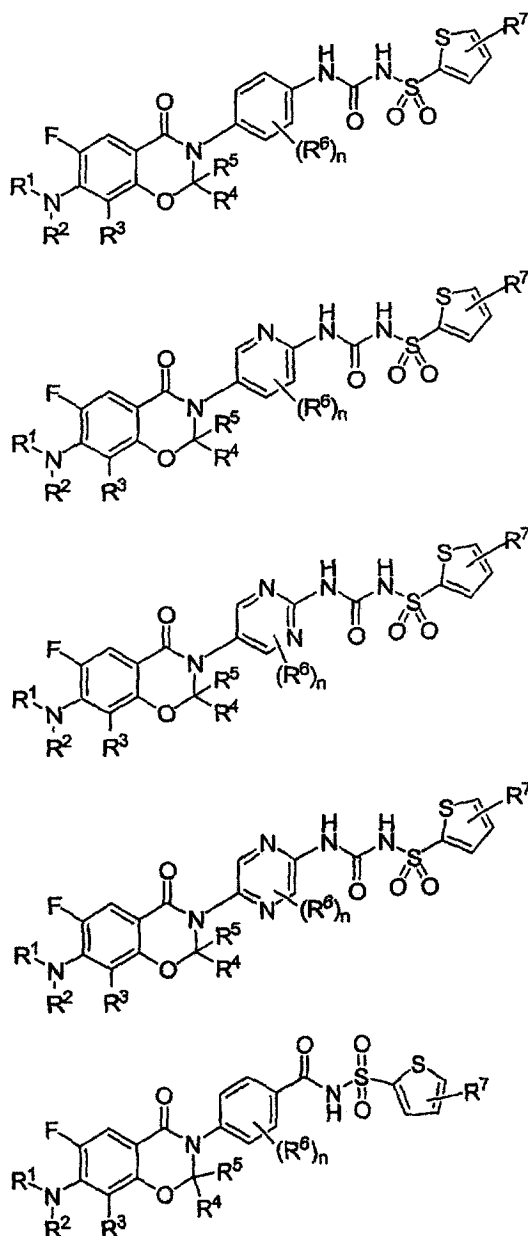
其中各个 R^6 独立地选自卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, $-C(O)R^{6a}$, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 和 $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$,

其中各个下标 m 独立地是 1-3 的整数, 各个 R^a 是独立选自氨基, C_{1-6} 烷基氨基和二 $-C_{1-6}$ 烷基氨基的成员, 以及各个 R^{6b} 是独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基的成员, 以及任选两个与氮连接的 R^{6b} 基团与该氮原子组合形成氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶或吗啉环；

L 为选自键或 $-NH-$ 的连接基团；

R^7 为选自 H, 卤素, C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的成员。

20. 权利要求 19 的应用, 其中所述化合物具有选自下列的通式：



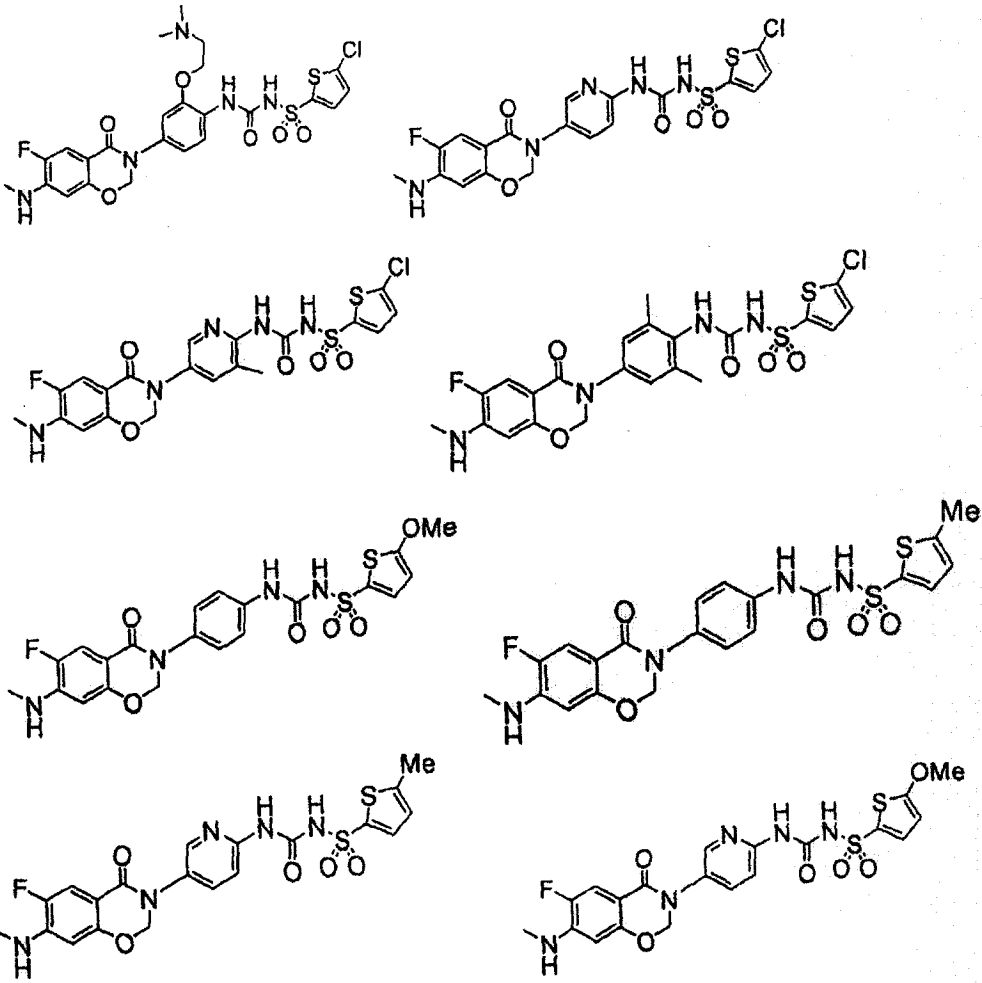
其中下标 n 为 0-2。

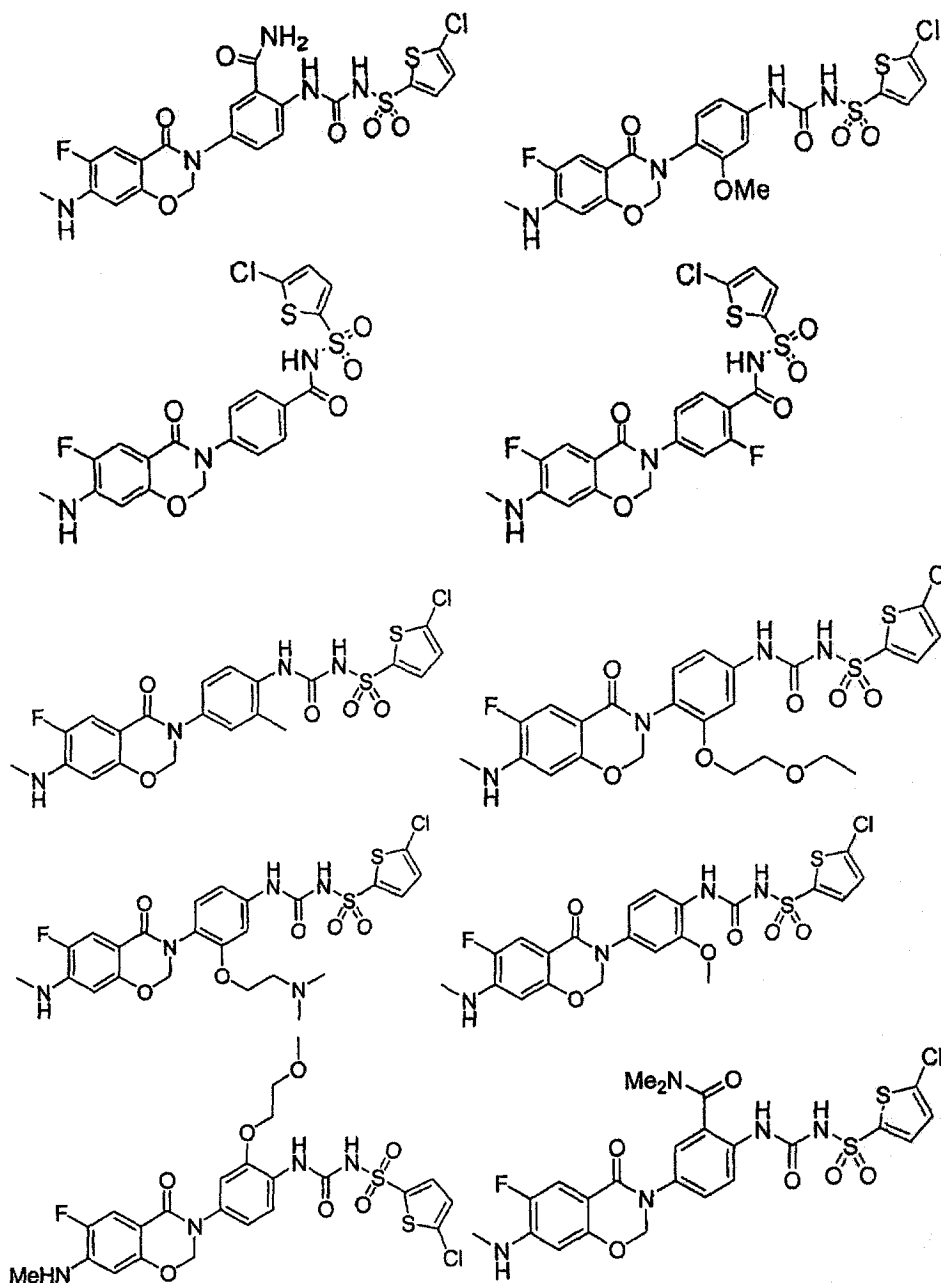
21. 权利要求 20 的应用, 其中 n 为 0 或 1; R^1 为 C_{1-4} 烷基, C_{3-5} 环烷基, C_{3-5} 环烷基-烷基, 或卤代苄基; R^2 为 H; R^3 为 H, C_{1-4} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基, C_{3-5} 环烷基, C_{3-5} 环烷基-烷基, C_{1-4} 卤代烷基, 氰基或 $-C(O)R^{3a}$; R^4 为 H 或 C_{1-4} 烷基; R^5 为 H 或 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-CN$, $-C \equiv CH$ 或 $-CONH_2$; R^6 如果存在, 选自卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{3-5} 环烷基-烷氧基, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 和 $-O(CH_2)_m(R^{6b})_2$, 其中下标 m 为 1 或 2, 以及各 R^{6b} 独立选自 H, C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷酰基; R^7 为 H, C_{1-4} 烷基或卤素。

22. 权利要求 21 的应用, 其中 R^1 为 C_{1-4} 烷基; R^4 为 H 或 CH_3 ; R^5 为 H 或 CH_3 ; R^6 如果存在, 选自卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基; R^7 为卤素或 C_{1-4} 烷基。

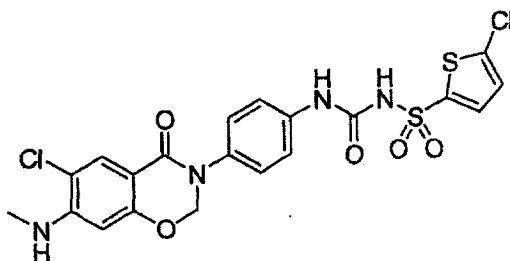
23. 权利要求 22 的应用, 其中 R^1 为甲基; R^4 为 H; R^5 为 H 或 CH_3 ; R^7 为氯, 并连接在噻吩基环的 5-位置处; n 为 0 或 1, 以及 R^6 如果存在, 选自卤素, C_{1-4} 烷基, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OC(O)CH_3$ 和 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 。

24. 权利要求 19 的应用, 其中所述化合物选自:





25. 治疗有效量的下式的化合物在制备用于治疗对象血栓的药物中的应用：



26. 治疗有效量的权利要求 1 的化合物及药学可接受的载体在制备用于预防继发性缺血事件发生的药物中的应用。

27. 权利要求 26 的应用,其中所述原发性和/或继发性缺血事件选自心肌梗塞,稳定或不稳定心绞痛,经皮穿刺腔内冠状动脉成形术之后的急性再梗塞,再狭窄,血栓性中风,短暂缺血性发作,可逆的缺血性神经缺陷和间歇性跛行。

取代的 2H-1,3- 苯并噁嗪 -4(3H) - 酮

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2004 年 9 月 29 日提交的美国临时申请 No. 60/614, 564 的优先权, 在此为所有目的以其全文引作参考。

[0003] 对联邦资助的研发下所作发明的权利的声明

[0004] 不适用

[0005] 引用“序列表”, 表格或以光盘提交的计算机程序清单附件

[0006] 不适用

背景技术

[0007] 血栓并发症是工业化世界的主要死因。这些并发症的例子包括急性心肌梗塞, 不稳定心绞痛, 慢性稳定心绞痛, 短暂缺血性发作, 中风, 外周血管病, 预惊厥 / 惊厥, 深度静脉血栓, 栓塞, 弥散性血管内凝结和血栓血细胞减少性 (cytopenic) 紫癜。血栓和再狭窄 (restenotic) 并发症还在介入性程序中出现, 这些程序例如, 血管成形术, 颈动脉内膜切除术, 后 CABG (冠状动脉旁路移植) 手术, 动脉移植手术, 支架 (stent) 放置, 和血管内装置及假体 (protheses) 插入。一般认为, 血小板聚集体在这些事件中发挥关键作用。通常在脉管系统中自由循环的血小板活化并聚集, 与扰乱的血流一起形成血栓导致血管闭塞, 其中所述扰乱的血流由破裂的动脉粥样硬化损伤引起, 或由介入性治疗, 如血管成形术引起。血小板活化可由多种因子, 例如, 暴露的内皮下基质分子, 如胶原蛋白引发, 或由在凝级联中形成的凝血酶引发。

[0008] 血小板活化和聚集的重要介体为 ADP (腺苷 5'-二磷酸酯), 其释放自通过各种不同的因子, 如胶原蛋白和凝血酶活化后的脉管系统中的血小板, 以及释放自损伤的血细胞, 内皮或组织。ADP 活化导致补充更多的血小板和稳定现有的血小板聚集体。血小板 ADP 受体介导的聚集通过 ADP 及其某些衍生物活化, 以及通过 ATP (腺苷 5' - 三磷酸酯) 及其某些衍生物拮抗 (Mills, D. C. B. (1996) *Thromb. Hemost.* 76 :835-856)。因此, 血小板 ADP 受体为通过嘌呤和 / 或嘧啶核苷酸活化的 P2 受体家族成员 (King, B. F., Townsend-Nicholson, A. & Burnstock, G. (1998) *Trends Pharmacol. Sci.* 19 :506-514)。

[0009] 利用选择性拮抗剂的最新药理学数据提示, ADP- 依赖的血小板聚集需要至少两种 ADP 受体的活化 (Kunapuli, S. P. (1998), *Trends Pharmacol. Sci.* 19 :391-394; Kunapuli, S. P. & Daniel, J. L. (1998) *Biochem. J.* 336 :513-523; Jantzen, H. M. 等人 (1999) *Thromb. Hemost.* 81 :111-117)。一种受体显示出与克隆的 P2Y₁ 受体相同, 介导磷脂酶 C 活化和胞内钙运动, 并对血小板形状的改变是必需的。对聚集重要的第二种血小板 ADP 受体介导腺苷酰环化酶的抑制。该受体 (P2Y₁₂) 的基因或 cDNA 的分子克隆最近已被报道 (Hollopeter, G. 等人 (2001) *Nature* 409 :202-207)。基于其药理学和信号性质, 该受体已早先被命名为 P2Y_{ADP} (Fredholm, B. B. 等人 (1997) *TIPS* 18 :79-82), P2T_{AC} (Kunapuli, S. P. (1998), *Trends Pharmacol. Sci.* 19 :391-394) 或 P2Y_{cyc} (Hechler, B. 等人 (1998) *Blood* 92, 152-159)。

[0010] 已报道了具有抗血栓形成活性的 ADP- 依赖的血小板聚集的各种不同直接或间

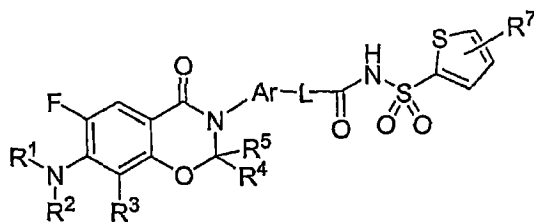
接作用的合成抑制剂。口服活性抗血栓噻吩并吡啶噻氯匹定 (ticlopidine) 和氯吡格雷 (clopidogrel) 抑制 ADP- 诱导的血小板聚集, 放射性标记的 ADP 受体激动剂 2- 甲基硫代腺苷 5' - 二磷酸酯与血小板的结合, 以及其他 ADP- 依赖的事件, 这可能是通过形成不稳定和不可逆作用的代谢物 (Quinn, M. J. & Fitzgerald, DJ. (1999) *Circulation* 100 :1667-1667)。内源性拮抗剂 ATP 的一些嘌呤衍生物, 例如, AR-C (先前称作 FPL 或 ARL) 67085MX 和 AR-C69931MX, 是选择性血小板 ADP 受体拮抗剂, 该拮抗剂抑制 ADP- 依赖的血小板聚集, 并在动物血栓模型中是有效的 (Humphries 等人 (1995), *Trends Pharmacol. Sci.* 16, 179 ; Ingall, A. H. 等人 (1999) *J. Med. Chem.* 42, 213-230)。新型三唑并 [4,5-d] 嘧啶化合物已被公开成 P_{2T}- 拮抗剂 (WO 99/05144)。三环化合物作为血小板 ADP 受体抑制剂也已公开在 WO 99/36425 中。哌嗪衍生物描述于 WO 02/098856。这些抗血栓形成化合物的靶显示出是介导抑制腺苷酰环化酶的血小板 ADP 受体或 P2Y₁₂。

[0011] 尽管有这些化合物, 对更有效的血小板 ADP 受体抑制剂仍存在需要。特别是, 对具有抗血栓形成活性、可用于预防和 / 或治疗心血管疾病的血小板 ADP 受体抑制剂, 尤其那些与血栓症相关的抑制剂存在需要。

发明内容

[0012] 本发明提供具有下列通式的化合物 :

[0013]



[0014] 及其药学可接受的盐, 其中 R¹ 表示选自 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 卤代烷基, C₃₋₅ 环烷基, C₃₋₅ 环烷基 - 烷基, 苄基, 以及取代苄基的成员 ; R² 表示选自 H 和 C₁₋₆ 烷基的成员 ; R³ 表示选自 H, C₁₋₆ 烷基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₃₋₅ 环烷基, C₃₋₅ 环烷基 - 烷基, C₁₋₆ 卤代烷基, C₁₋₆ 羟烷基, 卤素, 氰基和 -C(O)R^{3a} 的成员, 其中 R^{3a} 是选自 H, 羟基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, 氨基, C₁₋₆ 烷基氨基和二 -C₁₋₆ 烷基氨基的成员 ; R⁴ 表示选自 H 和 C₁₋₆ 烷基的成员 ; R⁵ 表示选自 H, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 卤代烷基, 苄基, 芳基, C₁₋₆ 亚烷基 -N-(R^{5a})₂ ; C₁₋₆ 亚烷基 -O-(R^{5a}) 的成员 ; 其中各 R^{5a} 是独立选自 H 和 C₁₋₆ 烷基的成员, 以及任选两个与氮连接的 R^{5a} 基团与该氮原子组合形成氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶或吗啉环。

[0015] 符号 Ar 表示选自苯, 吡啶, 吡嗪和嘧啶的芳香环, 每一个任选取代以 1-2 个 R⁶ 取代基, 其中各个 R⁶ 独立地选自卤素, 氰基, 羟基, C₁₋₆ 烷基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₆ 卤代烷基, C₁₋₆ 卤代烷氧基, C₃₋₅ 环烷基 - 烷氧基, 氨基, C₁₋₆ 烷基氨基, 二 -C₁₋₆ 烷基氨基, -C(=NR^{6a})-N(R^{6b})₂, -C(O)R^{6a}, -O(CH₂)_mOR^{6b}, -(CH₂)_mOR^{6b}, -O(CH₂)_mN(R^{6b})₂ 和 -(CH₂)_mN(R^{6b})₂, 其中各个下标 m 独立地是 1-3 的整数, 各个 R^a 是独立选自 H, 羟基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, 氨基, C₁₋₆ 烷基氨基和二 -C₁₋₆ 烷基氨基的成员, 以及各个 R^{6b} 是独立选自 H, C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷酰基的成员, 以及任选两个与氮连接的 R^{6b} 基团与该氮原子组合形成氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶或吗啉环。

[0016] 字母 L 表示键或 -NH- 的连接基团。

[0017] 符号 R⁷ 表示选自 H, 卤素, 氰基, C₁₋₆ 烷基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 卤代烷基的成员。

[0018] 除在本文中提供的化合物之外, 本发明还提供含有这些化合物的药物组合物, 以及利用所述化合物治疗血栓和预防继发性缺血事件发生的方法。

附图说明

[0019] 不适用

[0020] 发明详述

[0021] 定义

[0022] 术语“烷基”本身或作为另一取代基的部分, 除非另有说明, 表示直链或支链烃基, 带有指定的碳原子数 (即 C₁₋₈ 表示 1-8 个碳)。烷基的例子包括, 但不限于甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 叔丁基, 异丁基, 仲丁基, 正戊基, 正己基, 正庚基, 正辛基等。术语“烯基”是指带有一个或多个直接与碳基相连的双键的不饱和烷基。同样, 术语“炔基”是指带有一个或多个三键的不饱和烷基。这类不饱和烷基的例子包括, 但不限于乙烯基, 2- 丙烯基, 巴豆基, 2- 异戊烯基, 2- (丁二烯基), 2, 4- 戊二烯基, 3- (1, 4- 戊二烯基), 乙炔基, 1- 和 3- 丙炔基, 3- 丁炔基, 以及高级同系物和异构体。术语“环烷基”是指带有所示环原子数 (例如, C₃₋₆ 环烷基) 且完全饱和的烃环, 或者在环顶点之间具有不超过一个双键的烃环。当“环烷基”与“烷基”联用, 例如 C₃₋₅ 环烷基 - 烷基, 环烷基部分表示具有 3-5 个碳原子, 同时烷基部分为带有 1-3 个碳原子的亚烷基部分 (例如, -CH₂-, -CH₂CH₂- 或 -CH₂CH₂CH₂-)。

[0023] 术语“烷氧基”, “烷基氨基”和“烷基硫代” (或硫代烷氧基) 以其惯常意义使用, 是指那些分别经氧原子, 氨基或硫原子与分子其余部分相连的烷基。为简短起见, 术语 C₁₋₆ 烷基氨基表示包括直链, 支链或环烷基或其组合, 诸如甲基, 乙基, 2- 甲基丙基, 环丁基和环丙基甲基。

[0024] 术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的部分, 除非另有说明, 表示氟, 氯, 溴或碘原子。另外, 诸如“卤代烷基”等术语表示包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如, 术语“C₁₋₄ 卤代烷基”表示包括三氟甲基, 2, 2, 2- 三氟乙基, 4- 氯丁基, 3- 溴丙基等。

[0025] 术语“芳基”, 除非另有说明, 表示多不饱和的芳香族烃基, 其可以为单环或稠合在一起或共价连接的多环 (多至 3 环)。示例性芳基为苯基, 萘基, 联苯基等。术语“杂芳基”是指含有 1-5 个选自 N, O 和 S 杂原子的芳基 (或环), 其中氮和硫原子任选被氧化, 以及一个或多个氮原子任选被季铵化。杂芳基通过杂原子可连接至分子其余部分。杂芳基的非限制性例子包括 1- 吡咯基, 2- 吡咯基, 3- 吡咯基, 1- 吡唑基, 3- 吡唑基, 2- 咪唑基, 4- 咪唑基, 吡嗪基, 2- 噁唑基, 4- 噁唑基, 5- 噁唑基, 3- 异噁唑基, 4- 异噁唑基, 5- 异噁唑基, 2- 噻唑基, 4- 噻唑基, 5- 噻唑基, 2- 呋喃基, 3- 呋喃基, 2- 噻吩基, 3- 噻吩基, 2- 吡啶基, 3- 吡啶基, 4- 吡啶基, 2- 嘧啶基, 4- 嘧啶基, 5- 苯并噻唑基, 嘌呤基, 2- 苯并咪唑基, 苯并吡唑基, 5- 咪唑基, 1- 异喹啉基, 5- 异喹啉基, 2- 喹啉基, 5- 喹啉基, 3- 喹啉基和 6- 喹啉基。上述各个芳基和杂芳基环体系中的取代基选自如下所述的可接受取代基。

[0026] 如本文中所用, 术语“杂原子”表示包括氧 (O), 氮 (N), 硫 (S) 和硅 (Si)。

[0027] 术语“药学可接受的盐”表示包括与相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,

这取决于本文中所述化合物上发现的具体取代基。如果本发明化合物含有相对酸性官能团,则通过中性形式的这类化合物与足量的所需碱,在无溶剂或合适惰性溶剂中接触,可获得碱加成盐。药学可接受的碱加成盐的例子包括钠,钾,钙,铵,有机铵,锌或镁盐,或类似盐。如果本发明化合物含有相对碱性官能团,则通过中性形式的这类化合物与足量的所需酸,在无溶剂或合适惰性溶剂中接触,可获得酸加成盐。药学可接受的酸加成盐的例子包括那些衍生自无机酸的盐,象盐酸盐,氢溴酸盐,硝酸盐,碳酸盐,碳酸氢盐,磷酸盐,磷酸一氢盐,磷酸二氢盐,硫酸盐,硫酸氢盐,氢碘酸盐或亚磷酸盐等,以及那些衍生自相对无毒有机酸的盐,象乙酸盐,丙酸盐,异丁酸盐,丙二酸盐,苯甲酸盐,琥珀酸盐,辛二酸盐,富马酸盐,扁桃酸盐,邻苯二甲酸盐,苯磺酸盐,对-甲苯磺酸盐,柠檬酸盐,酒石酸盐,甲磺酸盐等。还包括氨基酸盐,诸如精氨酸盐等,有机酸盐,如葡萄糖醛酸盐或半乳糖醛酸盐等(参见,例如, Berge, S. M., 等人, " Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19)。本发明某些特定化合物既含有碱性也含有酸性官能团,从而允许化合物转化成碱或酸加成盐。

[0028] 中性形式化合物的再生方法是将盐与碱或酸接触,并以常规方式分离母化合物。母形式化合物与各种不同盐形式的区别在于某些物理性质,诸如极性溶剂中的溶解度,但为本发明目的,盐等同于母形式化合物。

[0029] 除盐形式之外,本发明提供前药形式化合物。在本文中所述的前药化合物是那些在生理条件下容易经历化学变化而提供本发明化合物的化合物。另外,前药在体外环境下通过化学或生化方法可转化成本发明化合物。例如,当与合适酶或化学试剂一起置于透皮贴剂储库中时,前药可被缓慢转化为本发明化合物。

[0030] 本发明某些化合物可以未溶剂化形式以及溶剂化形式,包括水合形式存在。一般而言,溶剂化形式等同于未溶剂化形式,并落入本发明范围内。本发明某些化合物可以多晶形或无定形存在。一般而言,所有物理形式对本发明所预计的用途而言是等同的,并落入本发明范围内。

[0031] 本发明某些化合物具有非对称碳原子(手性中心)或双键;外销旋物,非对映异构体,几何异构体和单个异构体(例如,分开的对映体)全部落入本发明范围内。

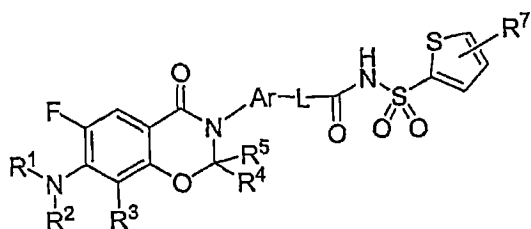
[0032] 本发明化合物在构成这些化合物的一个或多个原子处还可含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可被同位素标记以放射性同位素,诸如,氚(^3H),碘-125(^{125}I),磷-32(^{32}P)或碳-14(^{14}C)。本发明化合物的所有同位素变体,不管是放射性的还是非放射性的,皆落入本发明范围内。

具体实施方案

[0033] 化合物

[0034] 考虑到上述内容,在一个方面,本发明提供具有下列通式的化合物:

[0035]



[0036] 及其药学可接受的盐,其中 R^1 表示选自 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{3-5} 环烷基, C_{3-5} 环烷基-烷基, 苄基, 以及取代苄基的成员; R^2 表示选自 H 和 C_{1-6} 烷基的成员; R^3 表示选自 H, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-5} 环烷基, C_{3-5} 环烷基-烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, 卤素, 氰基和 $-C(O)R^{3a}$ 的成员, 其中 R^{3a} 是选自 H, 羟基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 氨基, C_{1-6} 烷基氨基和二- C_{1-6} 烷基氨基的成员; R^4 表示选自 H 和 C_{1-6} 烷基的成员; R^5 表示选自 H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, 苄基, 芳基, C_{1-6} 亚烷基 $-N-(R^{5a})_2$; C_{1-6} 亚烷基 $-O-(R^{5a})$ 的成员; 其中各 R^{5a} 是独立选自 H 和 C_{1-6} 烷基的成员, 以及任选两个与氮连接的 R^{5a} 基团与该氮原子组合形成氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶或吗啉环。

[0037] 符号 Ar 表示选自苯, 吡啶, 吡嗪和嘧啶的芳香环, 每个任选取代以 1-2 个 R^6 取代基, 其中各 R^6 独立地选自卤素, 氰基, 羟基, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 卤代烷氧基, C_{3-5} 环烷基-烷氧基, 氨基, C_{1-6} 烷基氨基, 二- C_{1-6} 烷基氨基, $-C(=NR^{6a})-N(R^{6b})_2$, $-C(O)R^{6a}$, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$, $-(CH_2)_mOR^{6b}$, $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$ 和 $-(CH_2)_mN(R^{6b})_2$, 其中各下标 m 独立地是 1-3 的整数, 各 R^{6a} 是独立选自 H, 羟基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 氨基, C_{1-6} 烷基氨基和二- C_{1-6} 烷基氨基的成员, 以及各 R^{6b} 是独立选自 H, C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷酰基的成员, 以及任选两个与氮连接的 R^{6b} 基团与该氮原子组合形成氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶或吗啉环。

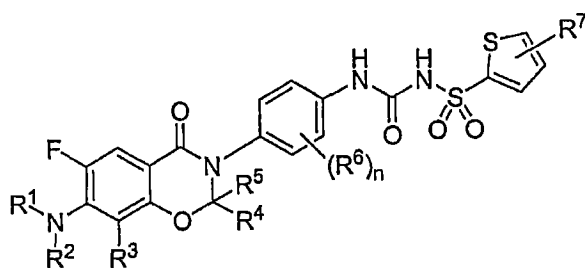
[0038] 字母 L 表示键或 $-NH-$ 的连接基团。

[0039] 符号 R^7 表示选自 H, 卤素, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷基的成员。

[0040] 优选实施方案的某些基团。

[0041] 在一组优选实施方案中, 本发明化合物以下列通式表示:

[0042]

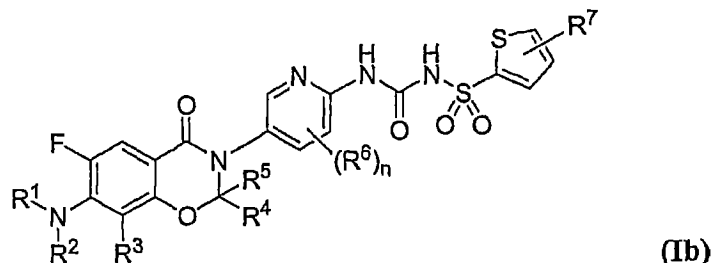


[0043] 其中下标 n 为 0-2 的整数。剩余 R 基团 (R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 和 R^7) 具有上述通式 I 中提供的含义。在进一步优选的实施方案中, n 为 0 或 1; R^1 为 C_{1-4} 烷基, C_{3-5} 环烷基, C_{3-5} 环烷基-烷基, 或卤代苄基; R^2 为 H; R^3 为 H, C_{1-4} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基, C_{3-5} 环烷基, C_{3-5} 环烷基-烷基, C_{1-4} 卤代烷基, 氰基或 $-C(O)R^{3a}$; R^4 为 H 或 C_{1-4} 烷基; R^5 为 H 或 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-CN$, $-C \equiv CH$ 或 $-CONH_2$; R^6 如果存在, 选自卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{3-5} 环烷基-烷氧基, $-O(CH_2)_mOR^{6b}$ 和 $-O(CH_2)_mN(R^{6b})_2$, 其中下标 m 为 1 或 2, 以及各 R 独立选自 H, C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷酰基; R^7 为 H, C_{1-4} 烷基或卤素。在进一步优选的实施方案中, R^1 为 C_{1-4} 烷基; R^4 为 H 或 CH_3 ; R^5 为 H 或 CH_3 ; R^6 如果存在, 选自卤素, C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基; 以及 R^7 为卤素

或 C₁₋₄ 烷基。在甚至更优选的实施方案中, R¹ 为甲基; R⁴ 为 H; R⁵ 为 H 或 CH₃; R⁷ 为氯, 并连接在噻吩基环的 5- 位置处; n 为 0 或 1, 以及 R⁶ 如果存在, 选自卤素, C₁₋₄ 烷基, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OC(O)CH₃ 和 -O(CH₂)₂N(CH₃)₂。

[0044] 在另一组优选的实施方案中, 本发明化合物由下列通式表示:

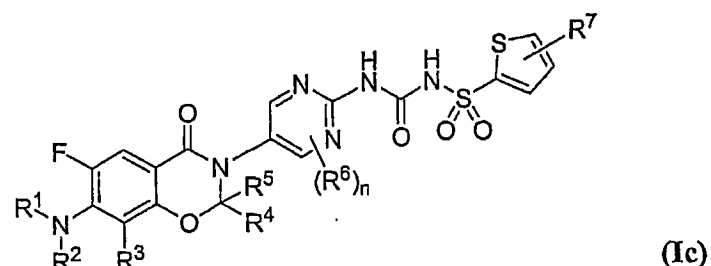
[0045]



[0046] 其中下标 n 为 0-2 的整数。剩余 R 基团 (R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 和 R⁷) 具有上述通式 I 中提供的含义。

[0047] 在另一组优选的实施方案中, 本发明化合物由下列通式表示:

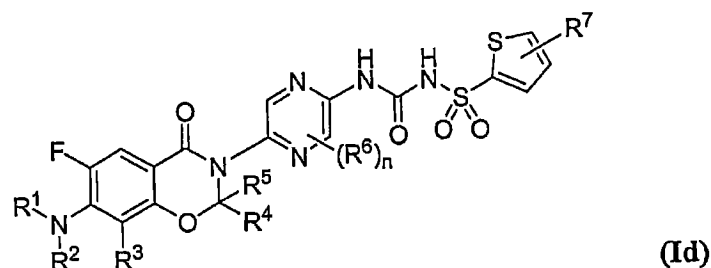
[0048]



[0049] 其中下标 n 为 0-2 的整数。剩余 R 基团 (R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 和 R⁷) 具有上述通式 I 中提供的含义。

[0050] 在另一组优选的实施方案中, 本发明化合物由下列通式表示:

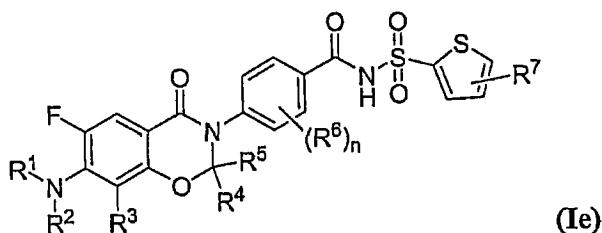
[0051]



[0052] 其中下标 n 为 0-2 的整数。剩余 R 基团 (R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 和 R⁷) 具有上述通式 I 中提供的含义。

[0053] 在另一组优选的实施方案中, 本发明化合物由下列通式表示:

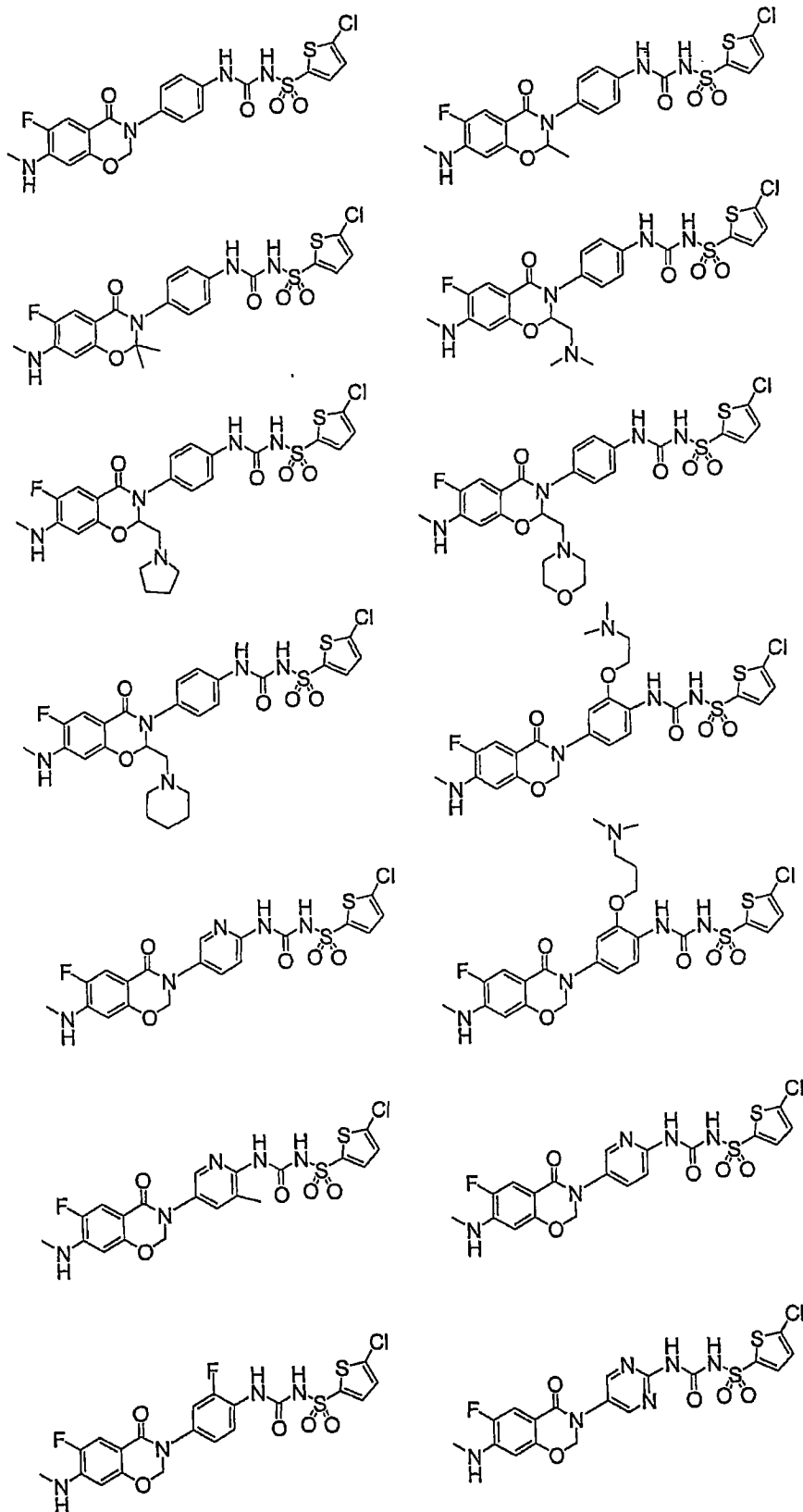
[0054]



[0055] 其中下标 n 为 0-2 的整数。剩余 R 基团 ($R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ 和 R^7) 具有上述通式 I 中提供的含义。在一些优选化合物中, R^6 为氟。

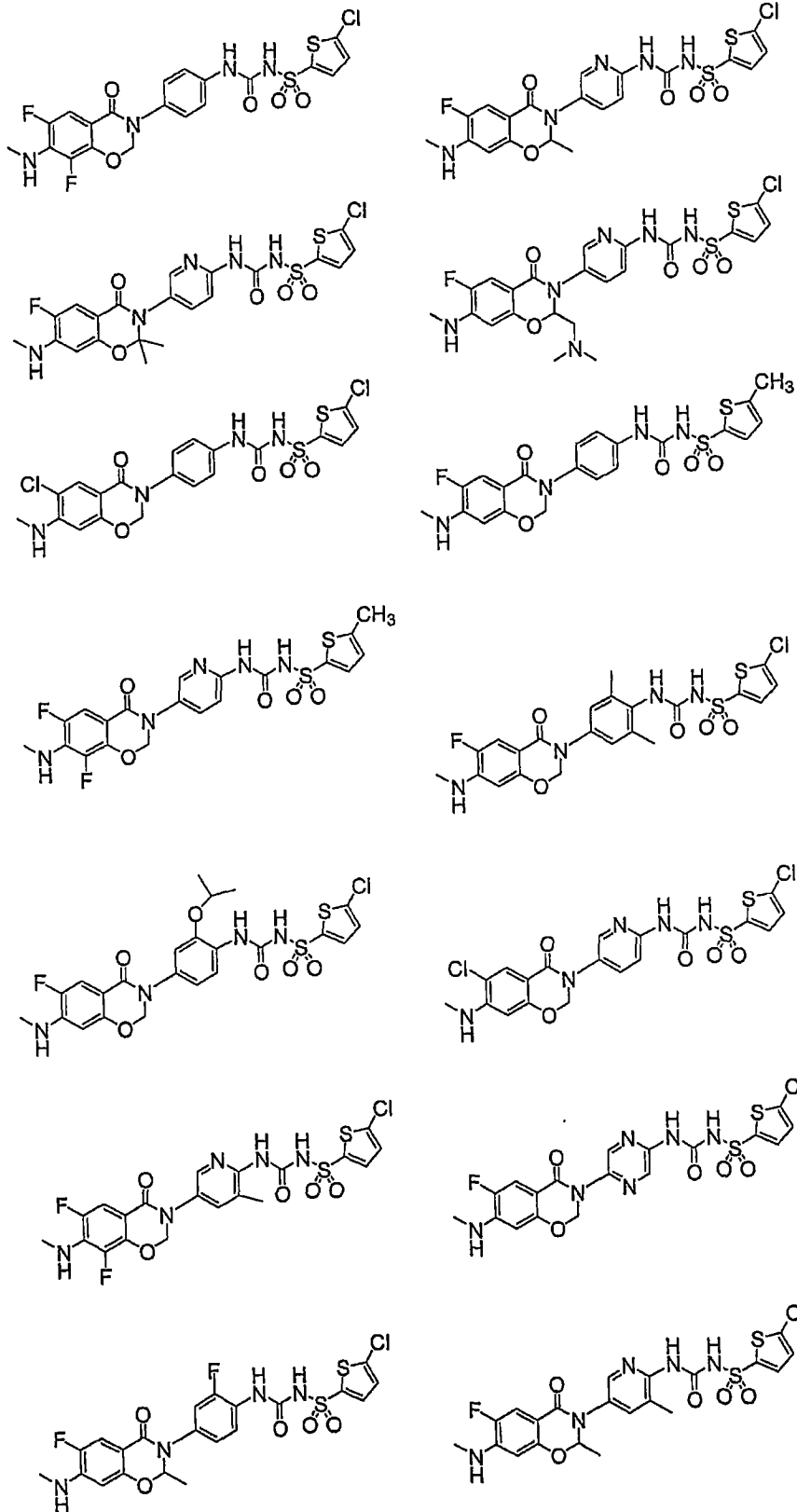
[0056] 本发明一些特别优选的化合物为那些由下列通式所示的化合物:

[0057]



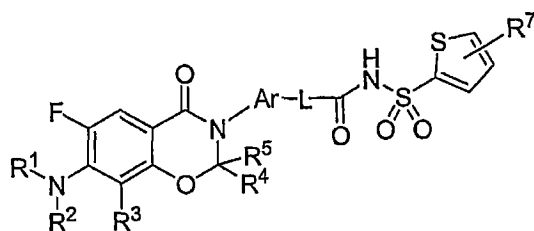
[0058] 本发明其它优选化合物为那些由下列通式所示的化合物:

[0059]



[0060] 本发明的其它优选化合物为那些由下列通式所示的化合物：

[0061]



I

[0065] 用于制备这些化合物的原料和试剂一般来自供应商, 诸如 Aldrich Chemical Co., 或通过本领域人员公知方法遵照如下文献所述的步骤制备, 所述文献例如: Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, 第1-15卷; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, 第1-5卷和增补卷; 和 Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, 第1-40卷。下列合成反应路线只是举例说明本发明化合物可被合成的一些方法, 对这些合成反应路线可进行多种不同修饰, 并为已参照本申请所含内容的本领域技术人员所提示。

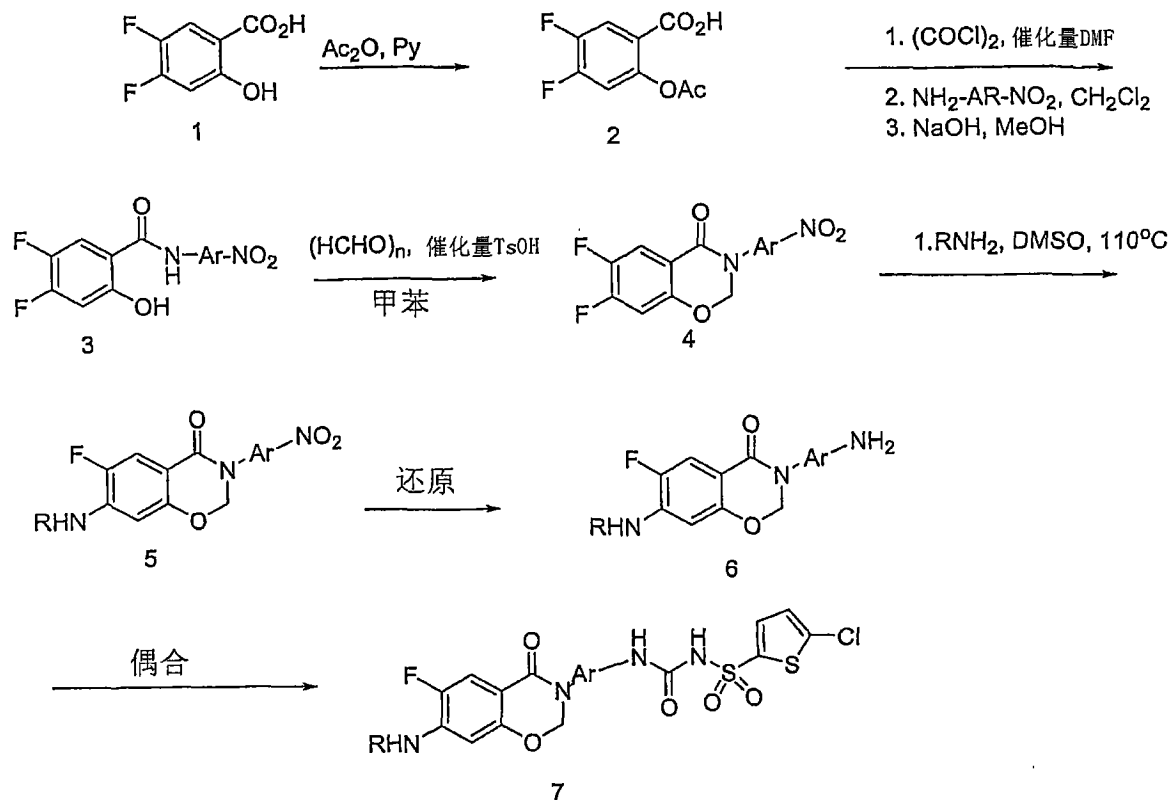
[0066] 如果需要, 利用常规技术, 包括但不限于过滤, 蒸馏, 结晶, 色谱等, 可将合成反应路线中的原料和中间体分离和纯化。利用常规手段, 包括物理常数和色谱数据, 这些材料可被表征。

[0067] 除非相反指明, 在本文中所述的反应优选在惰性气氛和大气压下, 反应温度为约 -78°C - 约 150°C , 更优选约 0°C - 约 125°C , 和最优选和便利的在约室温 (或环境温度), 例如约 20°C 下进行。

[0068] 路线 A 描述制备通式 I 化合物的方法, 其中 R^3, R^4 和 $\text{R}^5 = \text{H}$; $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^6$ 如前文所述, Ar 为取代的芳基和杂芳基, 以及 R^7 为氯。

[0069] 路线 A

[0070]

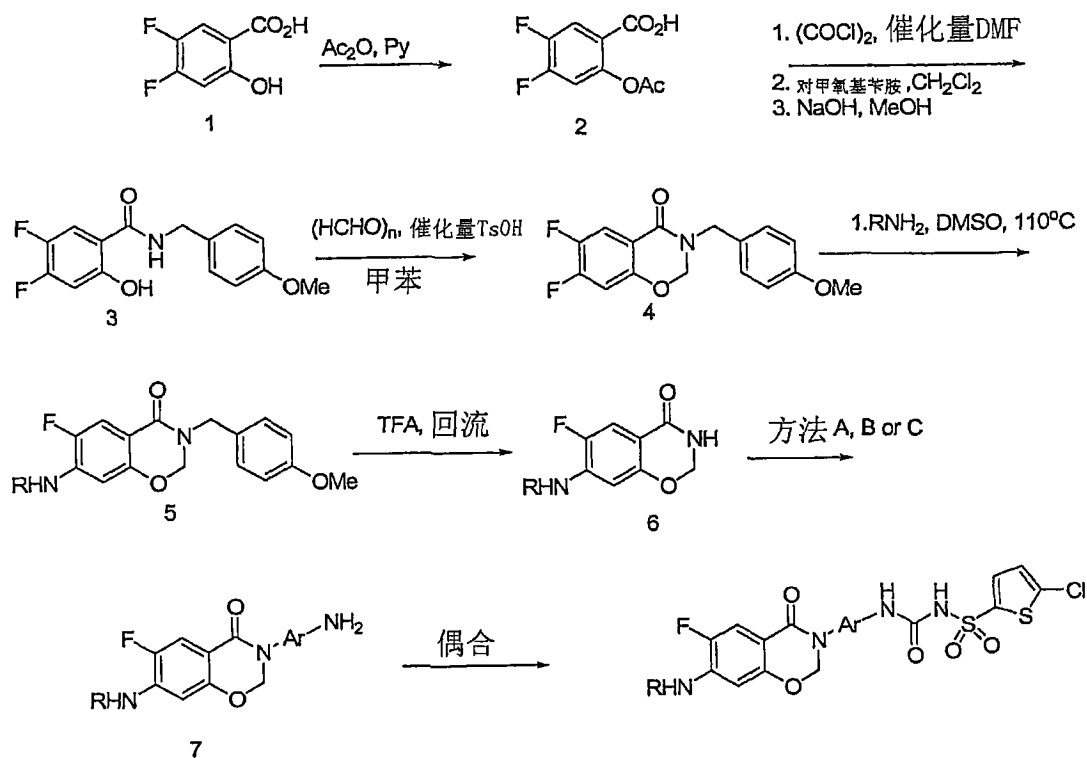


[0071] 通式 I 化合物的制备方法是将 4,5-二氟水杨酸与乙酸酐反应,接着与草酰氯形成酰氯,通过与各种不同的硝基芳基化合物反应转化成酰胺。碱性条件下脱乙酰化作用给出水杨酰胺 3。中间体水杨酰胺 3 与多聚甲醛环化成苯并噁嗪酮化合物 4。7-氟基团可在二甲亚砜中 100-120°C 下以各种不同的胺或苯胺取代,给出中间体 5。化合物 5 中的硝基通过本领域技术人员公知步骤还原,生成游离氨基。例如,还原方法可与合适催化剂(例如,10%钨碳)在适当溶剂,典型地为乙醇中通过氢化进行。磺酰脲键的形成可通过在室温下用 5-氯-噻吩-2-磺胺, N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯,和四甲基胍的二氯甲烷预混合溶液处理还原产物胺 6 得到磺酰脲 7,或通过用 5-氯-噻吩-2-磺胺的氨基甲酸乙酯在回流甲苯中处理胺 6 得到磺酰脲 7 而完成。

[0072] 路线 B 举例说明通式 I 化合物的制备,其中 L 为 -NH-; R³, R⁴ 和 R⁵ = H; R¹, R², R⁶ 如上文所述, Ar 为取代的芳基和杂芳基,以及 R⁷ 为氯。

[0073] 路线 B

[0074]

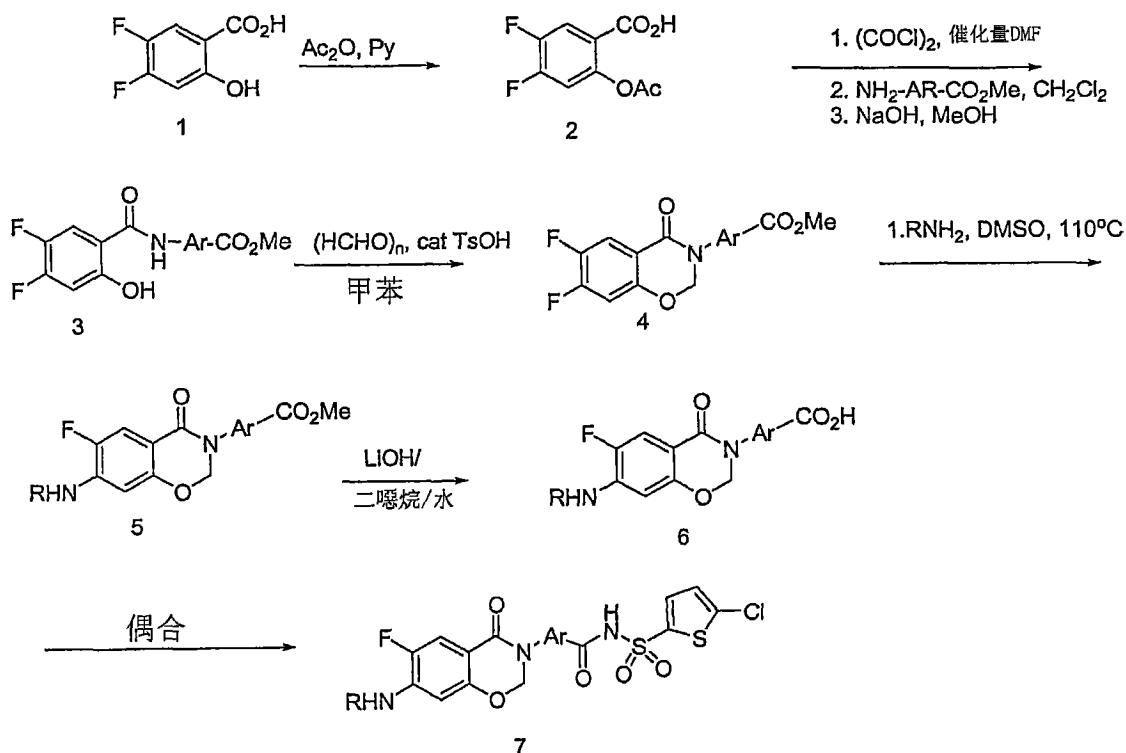


[0075] 带有不同 Ar 基的通式 I 化合物的制备方法是首先以 5 步合成共同中间体 6 (路线 B)。得自路线 A 的酰氯可以对甲氧基苄基胺处理,接着以多聚甲醛环化,得到苯并噁嗪酮环体系。二氟中间体 4 可以专门带有甲胺的各种不同的胺或苯胺处理,以替换 7-氟基得到中间体 5。然后,对甲氧基苄基官能团可被氢解,得到共同中间体 6。多种卤代硝基芳香族化合物采用方法 A 中的存在诸如碳酸铯等碱的烷基化条件与 6 偶合,接着通过催化性氢化或二氯化锡 (Ti) 二水合物还原硝基得到 7。同样,多种卤代芳基胺利用方法 B 中的铜催化的偶合条件与 6 偶合,得到 7。磺酰脲键的形成可通过用 5-氯-噻吩-2-磺胺的氨基甲酸乙酯在回流甲苯中处理产物胺 7 得到磺酰脲 8,或通过用 5-氯-噻吩-2-磺胺, N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯,和四甲基胍的二氯甲烷溶液处理产物胺 7 得到磺酰脲 8 而完成。下文中提供的实施例详细描述了通过所提供的通用方法制备的化合物。

[0076] 路线 C 举例说明通式 I 化合物的制备,其中 L 为键; R^3, R^4 和 $R^5 = H$; R^1, R^2, R^6 如前所述, Ar 为取代的芳基和杂芳基,以及 R^7 为氯。

[0077] 路线 C

[0078]



[0079] 通式 I 化合物,其中酰基氨基磺酰为连接部分,可通过用适当取代的甲基-4-氨基苯甲酸酯处理 2 的酰氯得到酰胺中间体而制备。碱性条件下的脱乙酰化作用得到水杨酰胺 3。中间体水杨酰胺 3 用多聚甲醛环化至苯并噁嗪酮化合物 4。7-氟基团可在二甲基亚砷中在 100-120°C 下用各种不同的胺或苯胺替代,得到中间体 5。化合物 5 的酯用氢氧化锂在适当溶剂或溶剂混合物,诸如二噁烷/水或 THF/水中处理可被转化为羧酸。羧酸转化为酰基氨基磺酰 7 通过用 EDC, DMAP 和合适取代的氨基磺酰在作为溶剂的二氯甲烷或 DMF 中处理而完成。

[0080] 组合物

[0081] 在本发明的另一方面,提供药物组合物,其中通式 I, Ia, Ib, Ic, Id 或 Ie 的化合物单独或组合,与药学可接受的载体组合。

[0082] 本发明的药物组合物可以是溶液或悬浮液形式。在处理血栓紊乱时,本发明的化合物或药物组合物也可以是诸如口服给药的片剂、胶囊剂或酞剂,可注射给药的栓剂、无菌溶液或悬浮液等形式,或并入成型物中。

[0083] 可并入片剂,胶囊等的典型佐剂包括,但不限于粘合剂,如阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶,以及赋形剂,如微晶纤维素,崩解剂,如玉米淀粉或褐藻酸,润滑剂,如硬脂酸镁,甜味剂,如蔗糖或乳糖,或调味剂。如果剂型为胶囊剂,则除上述材料之外,还含有液体载体,诸如水,盐水或脂肪油。其他各种类型材料可用作包衣或剂量单位物理形式的改性剂。根据常规药物实践,可配制注射用无菌组合物。例如,活性化合物在媒介,如油或合成脂肪媒介,如油酸乙酯中溶解或悬浮,或进入脂质体是理想的。根据接受的药物实践,可并入缓冲剂,防腐剂,抗氧化剂等。

[0084] 另外,准备用于治疗性给药的通式 I, Ia, Ib, Ic, Id 或 Ie 的化合物或含有本发明化合物的药物组合物的剂量制剂必须无菌。经无菌膜,如 0.2 μ m 膜过滤,或通过常规方法,可容易地实现无菌性。制剂典型地以固体形式,优选以冻干形式储存。尽管优选的给药途径是口服,但本发明通式 I, Ia, Ib, Ic, Id 或 Ie 的化合物,或药物组合物的剂量制剂还可通过注射,静脉内(推注和/或灌注),皮下,肌内,结肠,直肠,鼻,经皮或腹膜内给药。也可采用多种剂型,包括但不限于,栓剂,植入药丸或小筒,气溶胶,口服剂量制剂和局部制剂,如软膏剂,滴剂和皮贴。本发明的通式 I, Ia, Ib, Ic, Id 或 Ie 化合物和药物组合物也可并入形体和物品,如植入物,该物可采用惰性材料,这类生物可降解聚合物或合成聚硅氧烷诸如 SILASTIC,硅橡胶,或其他可商购聚合物。本发明化合物和药物组合物也可以脂质体递送体系的形式提供,如小单层囊泡,大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可形成自多种脂质,如胆固醇,硬脂胺或磷脂酰胆碱,所用方法对本领域技术人员是公知的。

[0085] 治疗/给药方法

[0086] 在另一方面,本发明通过给哺乳动物施用治疗有效量的通式 I, Ia, Ib, Ic, Id 或 Ie 的化合物,单独或作为上文所述的药物组合物的部分,提供预防或治疗哺乳动物血栓的方法。本发明通式 I, Ia, Ib, Ic, Id 或 Ie 的化合物和含有本发明通式 I, Ia, Ib, Ic, Id 或 Ie 的化合物的药物组合物适合单独或作为多组分治疗方案的部分用于预防或治疗心血管疾病,尤其那些与血栓相关的疾病。例如,本发明化合物或药物组合物可用作用于任何血栓的药物或治疗剂,尤其是血小板依赖的血栓适应症,包括但不限于急性心肌梗塞,不稳定心绞痛,慢性稳定心绞痛,短暂缺血性发作,中风,外周血管病,预惊厥/惊厥,深度静脉血栓,栓塞,弥散性血管内凝结和血栓血细胞减少性紫癜,介入性程序之后的血栓和再狭窄并发症,例如,血管成形术,颈动脉内膜切除术,后 CABG(冠状动脉旁路移植)手术,动脉移植手术,支架放置,和血管内装置及假体的插入。

[0087] 本发明化合物和药物组合物在预防或治疗哺乳动物血栓中,与其他治疗剂或诊断剂组合,用作多组分治疗方案的部分。在某些优选的实施方案中,本发明化合物和药物组合物可与其他化合物一起共给药,所述其他化合物根据一般可接受的医学实践通常为这些病症处方,诸如抗凝血剂,溶血栓剂,或其他抗血栓剂,包括血小板聚集抑制剂,组织血纤维蛋白溶酶原激活剂,尿激酶,尿激酶原,链激酶,肝素,阿司匹林或华法令(Warfarin)。与本发明化合物一起给药的其他药剂包括抗血小板化合物,纤维蛋白溶解剂,抗炎性化合物,降胆固醇剂,降血压剂和 5-羟色胺阻断剂。合适的抗血小板化合物包括 GPIIb-IIIa 拮抗剂,阿司匹林,磷酸二酯酶 III 抑制剂和凝血噻烷 A2 受体拮抗剂。合适的抗凝血剂包括凝血酶抑制剂,香豆定(华法令),肝素和 Lovenox[®]。合适的抗炎性化合物包括非甾类抗炎剂,环加氧酶-2 抑制剂以及风湿性关节炎治疗剂。将这些药剂与本发明化合物共给药也可施用降低剂量的溶血栓剂,由此使潜在的出血副作用最小化。本发明的化合物和药物组合物还可以协同方式预防成功溶血栓治疗之后的再梗塞,和/或减少再灌注的时间。

[0088] 在相关方法中,本发明化合物用于预防继发性缺血事件。在这些方法中,本发明化合物或其药物组合物以足以预防或减少继发性事件发生可能性的量,被给药至已患有原发性缺血事件的患者。一般而言,原发性和/或继发性缺血事件选自心肌梗塞,稳定或不稳定心绞痛,经皮穿刺腔内(transluminal)冠状动脉成形术之后的急性再梗塞,再狭窄,血栓性中风,短暂缺血性发作,可逆的缺血性神经缺陷和间歇性跛行。

[0089] 本发明的化合物和药物组合物可体内使用,通常在哺乳动物中,诸如,灵长类(例如,人),羊,马,牛,猪,狗,猫,大鼠和小鼠,或体外使用。本发明化合物或药物组合物的上述生物学性质通过本领域公知的方法可容易地得以表征,如通过体内研究来评价抗血栓功效,以及对止血和血液学参数的影响。

[0090] 需要利用本发明化合物或药物组合物治疗的对象(通常为哺乳动物对象)可给药提供最佳功效的剂量。给药剂量和方法随对象不同而变化,并且依赖于诸如下列等因素:待治疗的哺乳动物类型,性别,体重,饮食,同时服用的药物,总的临床症状,所用通式 I, Ia, Ib, Ic, Id 或 Ie 的具体化合物,为此采用化合物或药物组合物的特定用途,以及本领域技术人员认知的其他因素。

[0091] 治疗有效剂量可通过体外或体内方法确定。对本发明的各个具体化合物或药物组合物而言,可单独确定所需的最适剂量。治疗有效剂量的范围受到给药途径,治疗目的和患者病状的影响。对通过皮下注射针注射而言,可假定剂量递送至体液中。对其他给药途径而言,必须通过药理学公知的方法单独确定各个化合物的吸收功效。因此,治疗学家有必要滴定剂量,并修改为获得最佳治疗效果所需的给药途径。

[0092] 有效剂量水平,即实现所需结果,即血小板 ADP 受体抑制,所必需的剂量水平,可由本领域人员容易地确定。典型地,本发明化合物或药物组合物以较低剂量水平开始施用,增加剂量水平直至实现所需效果。本发明化合物和组合物可以有效量口服给药,在单次或若干分次日服药方案中,剂量范围为约 0.01-1000mg/kg。如果药学可接受的载体用于本发明药物组合物中,则通常约 5-500mg 通式 I, Ia, Ib, Ic, Id 或 Ie 的化合物与可接受的药物实践所需的药学可接受的载体组合,所述药学可接受的载体包括但不限于,生理可接受的媒介,载体,赋形剂,粘合剂,防腐剂,稳定剂,染料,香料等。活性成分在这些组合物中的量使得到的合适剂量落入所示范围内。

[0093] 为使本领域技术人员更清晰地理解和实施本发明,下文给出制备和实施例。这些实施例不应视为限制本发明范围,而仅仅是说明性和代表性的。

[0094] 实施例

[0095] 用于制备这些化合物的原料和试剂一般来自供应商,诸如 Aldrich Chemical Co., 或通过本领域人员公知方法遵照如下文献所述的步骤制备,所述文献例如:Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis;Wiley & Sons;New York,1991,第1-15卷;Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,Elsevier Science Publishers,1989,第1-5卷和增补卷;和 Organic Reactions,Wiley & Sons;New York,1991,第1-40卷。下列合成反应路线只是举例说明本发明化合物可被合成的一些方法,对这些合成反应路线可进行多种不同修饰,并为已参照本申请所含内容的本领域技术人员所提示。

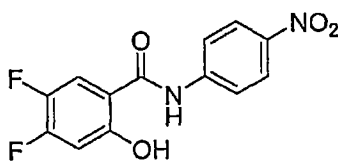
[0096] 如果需要,利用常规技术,包括但不限于过滤,蒸馏,结晶,色谱等,可将合成反应路线中的原料和中间体分离和纯化。利用常规手段,包括物理常数和色谱数据,这些材料可被表征。

[0097] 除非相反指明,在本文中所述的反应优选在惰性气氛和大气压,反应温度为约-78℃-约150℃,更优选约0℃-约125℃,和最优选和便利的在约室温(或环境温度),例如约20℃下进行。

[0098] 实施例 1

[0099] 4,5-二氟-2-羟基-N-(4-硝基苯基)苯甲酰胺

[0100]

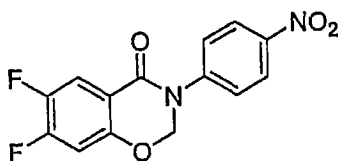


[0101] 向 4,5-二氟-2-羟基苯甲酸 (1g, 6mmol, 由 Kazuto Umezv, U.S. 专利 No. 6, 166, 246 方法制备) 的吡啶 (2mL) 溶液中加入乙酸酐 (0.8mL, 7mol), 室温下搅拌该混合物 2hr。向其中加入 10% HCl (10mL), 并以乙酸乙酯萃取。蒸发乙酸乙酯, 残余物吸收在二氯甲烷 (10mL)。该溶液加入草酰氯 (1mL) 和数滴二甲基甲酰胺, 室温下搅拌 1hr。去除溶剂, 酰氯重溶解于二氯甲烷 (10mL), 接着缓慢加至对硝基苯胺 (0.880mL, 6.5mmol) 的二氯甲烷溶液 (10mL)。该反应混合物 2hr 后通过 HPLC 显示出新峰, 原料完全消失。去除二氯甲烷, 残余物溶解于甲醇, 并向其中加入 10% NaOH 水溶液 (3mL), 混合物搅拌 1hr。去除甲醇, 并将残余物酸化, 并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层干燥, 过滤和蒸发, 生成 1.5g (85%) 白色固体, N-(4-甲氧基苄基)-4,5-二氟-2-羟基苯甲酰胺。RP-HPLC : 2.67min ; ES-MS (M+H)⁺ = 295.0 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.8 (dd, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.24 (d, 2H)。

[0102] 实施例 2

[0103] 6,7-二氟-3-(4-硝基苄基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0104]

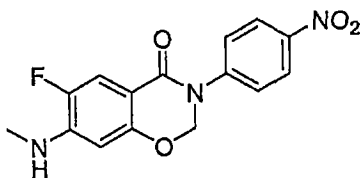


[0105] 向 4,5-二氟-2-羟基-N-(4-硝基苄基)苯甲酰胺 (0.13g, 0.44mmol) 的甲苯 (5ml) 中加入多聚甲醛 (0.3g, 10mmol) 和对甲苯磺酸 (0.01g, 0.05mmol), 并将反应物加热至 120°C 3hr, 共沸去除水。加入饱和碳酸氢钠 (10ml), 产物用乙酸乙酯萃取, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 0.11mg (81%) 的 6,7-二氟-3-(4-硝基苄基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮。RP-HPLC : 2.54min ; ES-MS (M+H)⁺ = 307.0 ; ¹H-NMR (MeOH-d₄) δ (ppm) : 5.78 (s, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.82 (dd, 1H), 8.3 (d, 2H)。

[0106] 实施例 3

[0107] 6-氟-7-(甲基氨基)-3-(4-硝基苄基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0108]



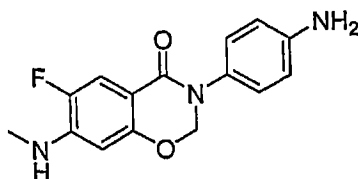
[0109] 向 6,7-二氟-3-(4-硝基苄基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮 (0.05g, 0.16mmol) 的二甲基亚砜 (0.5ml) 中加入甲胺 (0.3ml, 2M 的四氢呋喃溶液), 反应物加热至 140°C 1hr。加入水, 产物以乙酸乙酯萃取, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 0.42mg (81%) 的 6-氟-7-(甲基氨基)-3-(4-硝基苄基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮。RP-HPLC : 2.38min ; ES-MS (M+H)⁺ = 318.0 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.1 (s, 3H), 5.73 (s, 2H), 6.2 (d,

1H), 7.38(d, 1H), 7.61(d, 2H), 8.2(d, 2H).

[0110] 实施例 4

[0111] 3-(4-氨基苯基)-6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0112]

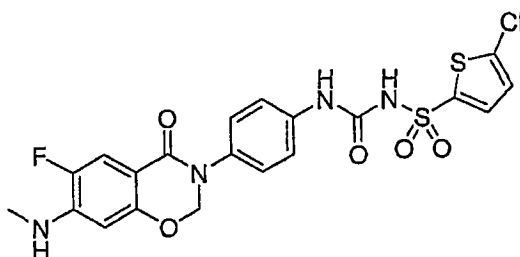


[0113] 在 Ar 气氛下, 向 6-氟-7-(甲基氨基)-3-(4-硝基苯基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮 (0.108g, 0.33mmol) 的乙醇 (6mL) 悬浮液中加入 10% Pd/C (0.04g, 0.03mmol Pd)。混合物在 1atm H₂ 下氢化过夜, 通过 C 盐过滤, 浓缩得到 0.096g (98%) 的 3-(4-氨基苯基)-6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮。RP-HPLC: 1.37min; ES-MS (M+H)⁺ = 288.0; ¹H-NMR (MeOH-d₄) δ (ppm): 2.8(s, 3H), 5.5(s, 2H), 6.2(d, 1H), 7.2(d, 2H), 7.3(d, 2H), 7.4(d, 1H)。

[0114] 实施例 5

[0115] 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯基)脲

[0116]

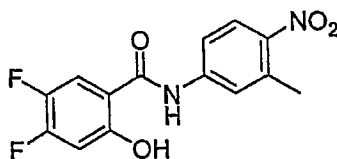


[0117] 将 3-(4-氨基苯基)-6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮 (实施例 4) (130mg, 0.45mmol) 和 (5-氯-噻吩-2-磺酰基)-氨基甲酸乙酯 (150mg, 0.53mmol, 1.2 当量) 的无水 1,4-二噁烷 (3mL) 混合物 110°C 下加热 2hr。冷却后, 反应物真空浓缩, 粗残余物通过 HPLC (C-18) 纯化, 得到 86mg (37%) 的纯 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯基)脲。RP-HPLC: 2.49min; ES-MS (M+H)⁺ = 511.0; ¹H-NMR (MeOH-d₄) δ (ppm): 2.8(s, 3H), 5.4(s, 2H), 6.2(d, 1H), 6.9(d, 2H), 7.1(d, 2H), 7.3(d, 1H), 7.4(d, 1H), 7.5(d, 2H)。

[0118] 实施例 6

[0119] 4,4-二氟-2-羟基-N-(3-甲基-4-硝基苯基)苯甲酰胺

[0120]

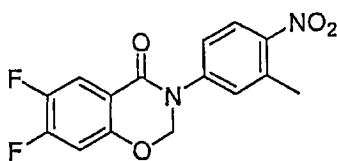


[0121] RP-HPLC: 2.8min; ES-MS (M+H)⁺ = 309.0; ¹H-NMR (MeOH-d₄) δ (ppm): 2.6(s, 3H), 6.9(dd, 1H), 7.7(m, 2H), 7.9(dd, 1H), 8.0(d, 1H)。

[0122] 实施例 7

[0123] 6,7-二氟-3-(3-甲基-4-硝基苯基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0124]

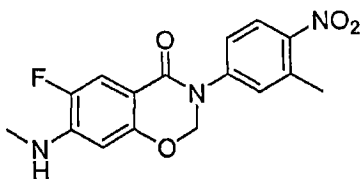


[0125] RP-HPLC :2.69min ;ES-MS(M+H)⁺ = 321.0 ;¹H-NMR(MeOH-d₄) δ (ppm) :2.6(s,3H), 5.7(s,2H), 7.1(dd,1H), 7.45(d,1H), 7.48(d,1H), 7.8(dd,1H), 8.0(d,2H)。

[0126] 实施例 8

[0127] 6-氟-3-(3-甲基-4-硝基苯基)-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0128]

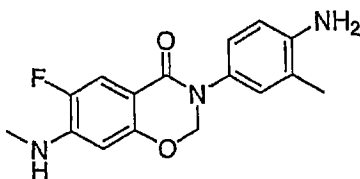


[0129] RP-HPLC :2.54min ;ES-MS(M+H)⁺ = 332.0 ;¹H-NMR(MeOH-d₄) δ (ppm) :2.2(s,3H), 2.8(s,3H), 5.6(s,2H), 6.2(d,1H), 7.0(d,1H), 7.4(d,1H), 7.7(d,1H), 8.1(d,1H)。

[0130] 实施例 9

[0131] 3-(4-氨基-3-甲基苯基)-6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0132]

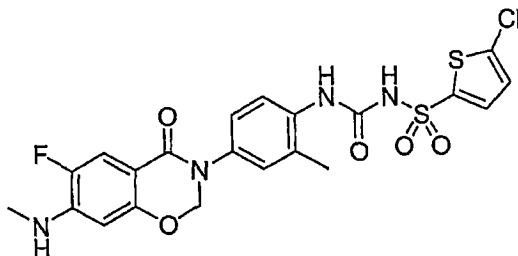


[0133] RP-HPLC :1.36min ;ES-MS(M+H)⁺ = 291.0。

[0134] 实施例 10

[0135] 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)-2-甲基苯基)脲

[0136]



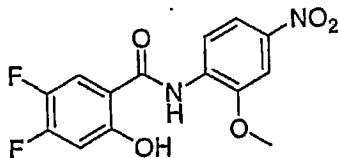
[0137] 用乙酸 2-(氯羰基)-4,5-二氟苯酯 (实施例 1) 和 3-甲基-4-硝基苯胺进行与实施例 1 所述类似的酰胺偶合步骤。如实施例 2 所述利用多聚甲醛进行环的环化。类似于实施例 3 所述的步骤,进行甲胺取代氟。利用实施例 4 所述步骤实现硝基还原。利用实施例 5 所述方法偶合形成磺酰脲,得到 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)-2-甲基苯基)脲。RP-HPLC :2.54min ;

ES-MS (M+H)⁺ = 524.0 ;¹H-NMR (MeOH-d₄) δ (ppm) :2.2 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 5.4 (s, 2H), 6.2 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.7 (d, 1H)。

[0138] 实施例 11

[0139] 4,4-二氟-2-羟基-N-(2-甲氧基-4-硝基苯基)苯甲酰胺

[0140]

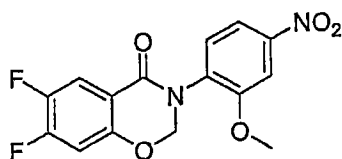


[0141] RP-HPLC :2.8min ;ES-MS (M+H)⁺ = 325.0。

[0142] 实施例 12

[0143] 6,7-二氟-3-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0144]

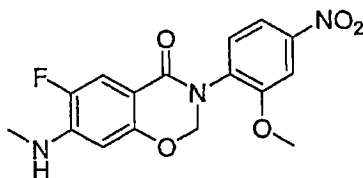


[0145] RP-HPLC :2.6min ;ES-MS (M+H)⁺ = 337.0。

[0146] 实施例 13

[0147] 6-氟-3-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0148]

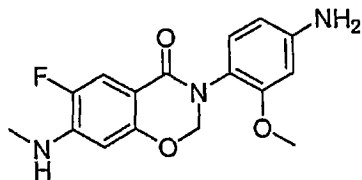


[0149] RP-HPLC :2.42min ;ES-MS (M+H)⁺ = 348.3。

[0150] 实施例 14

[0151] 3-(4-氨基-2-甲氧基苯基)-6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0152]

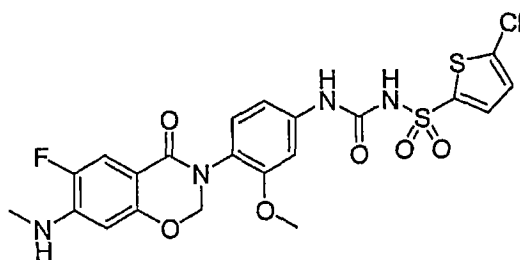


[0153] RP-HPLC :1.39min ;ES-MS (M+H)⁺ = 318.0。

[0154] 实施例 15

[0155] 1-(5-氯噁吩-2-基磺酰基)-3-(4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)-3-甲氧基苯基)脲

[0156]

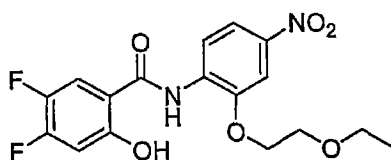


[0157] 对乙酸 2-(氯羰基)-4,5-二氟苯酯(实施例 1)和 2-甲氧基-4-硝基苯胺进行与实施例 1 所述类似的酰胺偶合步骤。如实施例 2 所述利用多聚甲醛进行环的环化。类似于实施例 3 所述的步骤,进行甲胺取代氟。利用实施例 4 所述步骤实现硝基还原。利用实施例 5 所述方法偶合形成磺酰脲,得到 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)-3-甲氧基苯基)脲。RP-HPLC: 2.6min;ES-MS(M+H)⁺ = 540.9;1H-NMR(MeOH-d₄) δ (ppm): 2.8(s, 3H), 3.82(s, 3H), 5.3(s, 2H), 6.2(d, 1H), 6.9(dd, 1H), 7.1(d, 1H), 7.18(d, 1H), 7.3(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.6(d, 1H)。

[0158] 实施例 16

[0159] N-(2-(2-乙氧基乙氧基)-4-硝基苯基)-4,5-二氟-2-羟基苯甲酰胺

[0160]

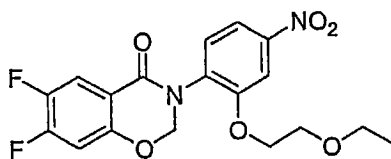


[0161] RP-HPLC: 3.4min;ES-MS(M+H)⁺ = 383.3;1H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 1.0(t, 3H), 3.52(q, 2H), 3.8(t, 2H), 4.3(t, 2H), 7.0(dd, 1H), 7.9(m, 3H), 8.6(d, 1H), 11.1(bs, 1H)。

[0162] 实施例 17

[0163] 3-(2-乙氧基乙氧基)-4-硝基苯基)-6,7-二氟-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0164]

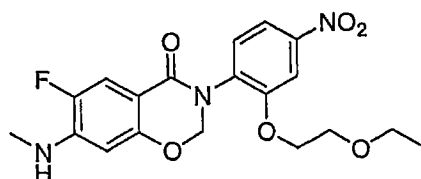


[0165] RP-HPLC: 3.3min;ES-MS(M+H)⁺ = 395.0;1H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 0.98(t, 3H), 3.42(q, 2H), 3.6(t, 2H), 4.2(t, 2H), 5.5(s, 2H), 7.4(dd, 1H), 7.6(d, 1H), 7.8(dd, 1H), 7.9(d, 1H), 7.97(d, 1H)。

[0166] 实施例 18

[0167] 6-氟-3-(2-乙氧基乙氧基-4-硝基苯基)-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0168]

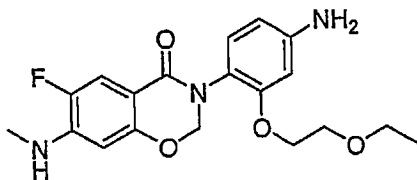


[0169] RP-HPLC :3.05min ;ES-MS (M+H)⁺ = 406.2 ;¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :1.04 (t, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 3.6 (t, 2H), 4.2 (t, 2H), 5.4 (s, 2H), 6.2 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.9 (d, 1H)。

[0170] 实施例 19

[0171] 3-(4-氨基-2-乙氧基乙氧基苯基)-6-氟-7-(甲基氨基)2,3-二氢[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0172]

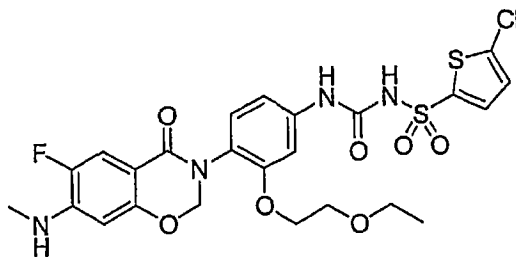


[0173] RP-HPLC :1.9min ;ES-MS (M+H)⁺ = 376。

[0174] 实施例 20

[0175] 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(3-(2-乙氧基乙氧基)-4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯基)脲

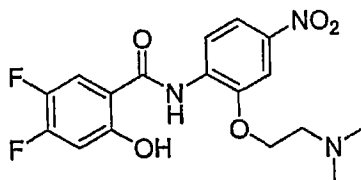
[0176]



[0177] 对乙酸 2-(氯羰基)-4,5-二氟苯酯 (实施例 1) 和 2-(2-乙氧基乙氧基)-4-硝基苯胺进行与实施例 1 所述类似的酰胺偶合步骤。如实施例 2 所述利用多聚甲醛进行环的环化。类似于实施例 3 所述步骤,进行甲胺取代氟。利用实施例 4 所述步骤实现硝基还原。利用实施例 5 所述方法偶合形成磺酰脲,得到 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(3-(2-乙氧基乙氧基)-4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯基)脲。RP-HPLC :3.14min ;ES-MS (M+H)⁺ = 599.2, 601.3 (Cl) ;¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) :1.04 (t, 3H), 2.8 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 3.7 (t, 2H), 4.1 (t, 2H), 5.3 (s, 2H), 6.8 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.49 (d, 1H)。

[0178] 实施例 21

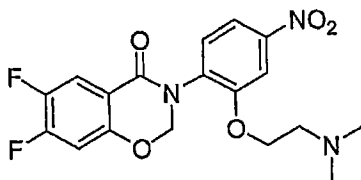
[0179]



[0180] RP-HPLC :3.43min ;ES-MS (M+H)⁺ = 382.2。

[0181] 实施例 22

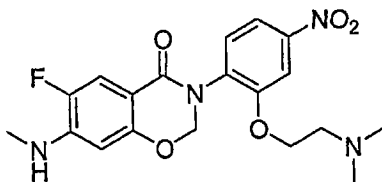
[0182]



[0183] RP-HPLC :2.18min ;ES-MS (M+H)⁺ = 394.2。

[0184] 实施例 23

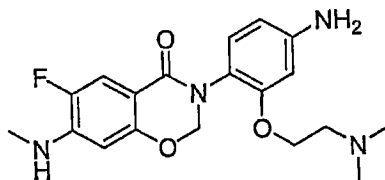
[0185]



[0186] RP-HPLC :2.1min ;ES-MS (M+H)⁺ = 405.0。

[0187] 实施例 24

[0188]

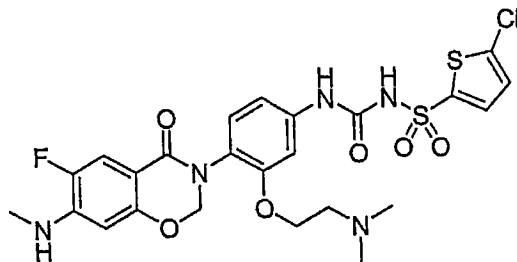


[0189] RP-HPLC :1.44min ;ES-MS (M+H)⁺ = 375.1。

[0190] 实施例 25

[0191] 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯基)脲

[0192]

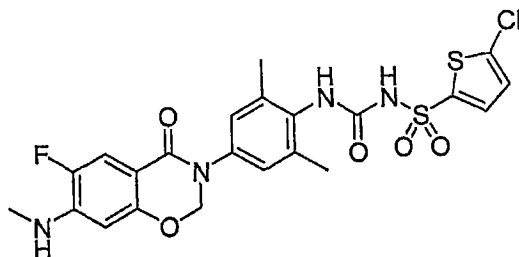


[0193] 对乙酸 2-(氯羰基)-4,5-二氟苯酯 (实施例 1) 和 2-(2-二甲基氨基)乙氧基)-4-硝基苯胺进行与实施例 1 所述类似的酰胺偶合步骤。如实施例 2 所述利用多聚甲醛进行环的环化。类似于实施例 3 所述的步骤,进行甲胺取代氟。利用实施例 4 所述步骤实现硝基还原。利用实施例 5 所述方法偶合形成磺酰脲,得到 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯基)脲。RP-HPLC :2.46min ;ES-MS (M+H)⁺ = 598.2 ;¹H-NMR (MeOH-d₄) δ (ppm) :2.82 (s, 3), 2.86 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 4.4 (t, 2H), 5.4 (s, 2H), 6.2 (d, 1H), 6.9 (dd, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.64 (d, 1H)。

[0194] 实施例 26

[0195] (5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)-2,6-二甲基苯基)脲

[0196]

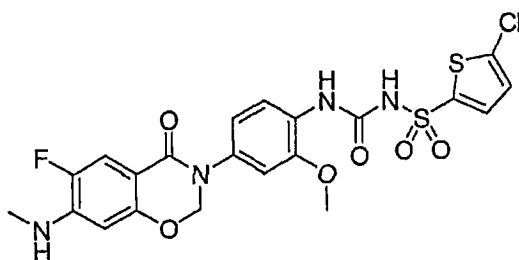


[0197] 对乙酸 2-(氯羰基)-4,5-二氟苯酯(实施例 1)和 3,5-二甲基-4-硝基苯胺进行与实施例 1 所述类似的酰胺偶合步骤。如实施例 2 所述利用多聚甲醛进行环的环化。类似于实施例 3 所述的步骤,进行甲胺取代氟。利用实施例 4 所述步骤实现硝基还原。利用实施例 34 所述的 DSC 方法完成偶合形成磺酰脲,得到 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)-2,6-二甲基苯基)脲。RP-HPLC :3.03min ;ES-MS(M+H)⁺ = 539 ;¹H-NMR(MeOH-d₄) δ (ppm) :2.17(s, 6), 2.8(s, 3), 5.4(s, 2), 6.2(d, 1), 6.85(d, 1), 6.95(d, 1), 7.3(d, 1), 7.36(d, 1)。

[0198] 实施例 27

[0199] 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)-2-甲氧基苯基)脲

[0200]

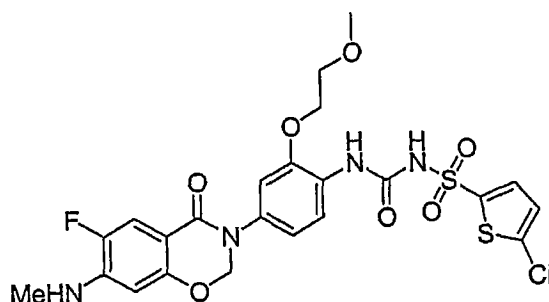


[0201] 对乙酸 2-(氯羰基)-4,5-二氟苯酯(实施例 1)和 3-甲氧基-4-硝基苯胺进行与实施例 1 所述类似的酰胺偶合步骤。如实施例 2 所述利用多聚甲醛进行环的环化。类似于实施例 3 所述的步骤,进行甲胺取代氟。利用实施例 4 所述步骤实现硝基还原。利用实施例 34 所述方法完成偶合形成磺酰脲,得到 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)-2-甲氧基苯基)脲。RP-HPLC :3.12min ;ES-MS(M+H)⁺ = 540.9 ;¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) :2.8(s, 3), 3.82(s, 3), 5.3(s, 2), 6.2(d, 1), 6.9(dd, 1), 7.1(d, 1), 7.28(d, 1), 7.3(d, 1), 7.7(d, 1), 7.8(d, 1), 8.4(s, 1)。

[0202] 实施例 28

[0203] 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)脲

[0204]

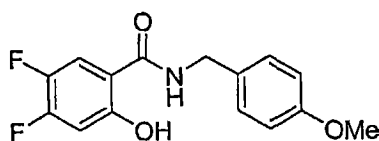


[0205] 对乙酸 2-(氯羰基)-4,5-二氟苯酯 (实施例 1) 和 3-(2-甲氧基乙氧基)-4-硝基苯胺进行与实施例 1 所述类似的酰胺偶合步骤。如实施例 2 所述利用多聚甲醛进行环的环化。类似于实施例 3 所述的步骤,进行甲胺取代氟。利用实施例 4 所述步骤实现硝基还原。利用实施例 34 所述的 DSC 方法完成偶合形成磺酰脲,得到 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)脲。RP-HPLC:3.18min;ES-MS(M+H)⁺=585;¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):2.76(s,3),3.40(s,3),3.6(t,2),4.18(t,2),5.5(s,2),6.2(d,1),6.84(dd,1),7.1(d,1),7.28(d,1),7.3(d,1),7.7(d,1),7.9(d,1),8.3(s,1)。

[0206] 实施例 29

[0207] N-(4-甲氧基苄基)-4,5-二氟-2-羟基苯甲酰胺

[0208]

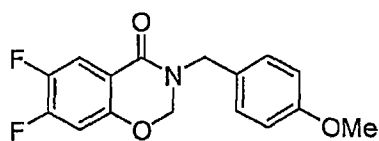


[0209] 向 4,5-二氟-2-羟基苯甲酸 (1g,6mmol, US0061666246) 的吡啶 (2mL) 溶液中加入乙酸酐 (0.8mL,7mol),将该混合物在室温下搅拌 2hr。向其中加入 10% HCl (10mL),用乙酸乙酯萃取乙酸酯中间体。蒸发乙酸乙酯,残余物吸收在二氯甲烷 (10mL) 中。向该溶液中加入草酰氯 (1mL),数滴二甲基甲酰胺,搅拌 1hr。去除溶剂,酰氯重新溶于二氯甲烷 (10mL),缓慢加至对甲氧基苄胺 (0.855mL,6.5mmol) 的二氯甲烷溶液 (10mL) 中。该反应混合物 2hr 后通过 HPLC 显示出新峰,并且原料完全消失。去除二氯甲烷,将残余物溶解于甲醇,其中加入 10% NaOH 水溶液 (3mL),混合物搅拌 1hr。去除甲醇,并将残余物酸化,并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层干燥,过滤和蒸发,生成 1.5g (85%) 白色固体,N-(4-甲氧基苄基)-4,5-二氟-2-羟基苯甲酰胺。RP-HPLC:2.70min;ES-MS(M+H)⁺=294;¹H-NMR(CD₃OD) δ(ppm)7.8(dd,1),7.4(d,2),6.8(d,2),6.6(dd,1),4.6(s,2),3.8(s,3)。

[0210] 实施例 30

[0211] 3-(4-甲氧基苄基)6,7-二氟-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0212]



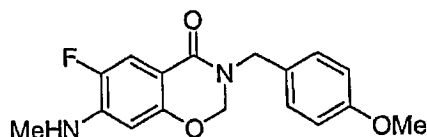
[0213] 向 N-(4-甲氧基苄基)-4,5-二氟-2-羟基苯甲酰胺 (1.5g,5mmol) 的甲苯溶液 (25mL) 中加入多聚甲醛 (0.450g,15mmol) 和对甲苯磺酸 (0.01g,0.05mmol),并将反应物加热至 110°C 3hr,共沸去除水。加入饱和碳酸氢钠 (50ml),用乙酸乙酯萃取产物,经无水硫酸

钠干燥, 浓缩得到 1.3g (86%) 的 3-(4-甲氧基苄基)6,7-二氟-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮。RP-HPLC: 2.64min; ES-MS(M+H)⁺ = 307.0; ¹H-NMR(MeOH-d₄) δ (ppm): 7.8(dd, 1H), 7.4(d, 2H), 6.8(d, 2H), 5.1(s, 2H), 4.6(s, 2H), 3.8(s, 3H)。

[0214] 实施例 31

[0215] 3-(4-甲氧基苄基)6-氟-7-(甲基氨基)2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0216]

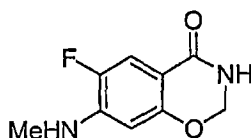


[0217] 向 3-(4-甲氧基苄基)6,7-二氟-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮 (1.15g, 3.7mmol) 的二甲基亚砜 (10mL) 中加入甲胺 (2.5mL, 5mmol, 2M 的四氢呋喃溶液), 反应物加热至 120°C 1hr。加入水, 用乙酸乙酯萃取产物, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 1g (85%) 的 3-(4-甲氧基苄基)6-氟-7-(甲基氨基)2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮。RP-HPLC: 2.82min; ES-MS(M+H)⁺ = 318.0; ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 7.6(d, 1), 6.8(d, 2), 6.4(d, 1H), 5.0(s, 2), 4.6(s, 2), 3.7(s, 3), 2.8(s, 3)。

[0218] 实施例 32

[0219] 6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0220]

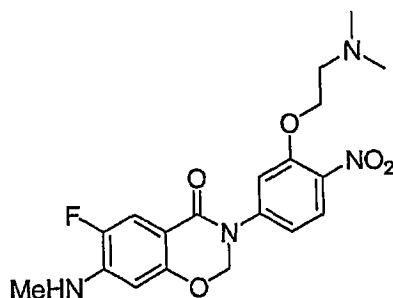


[0221] 向 3-(4-甲氧基苄基)6-氟-7-(甲基氨基)2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮 (1g, 3.5mmol) 中加入三氟乙酸 (5mL), 并将反应物在 80°C 下加热 4hr。RP-HPLC 显示新峰形成, SM 峰消失。真空下去除三氟乙酸, 并将残余物悬浮于乙酸乙酯, 并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将乙酸乙酯干燥, 过滤和蒸发, 在与乙醚研磨后, 得到灰白色固体 (0.500g, 72%) 6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮。RP-HPLC: 1.58min; ES-MS(M+H)⁺ = 198.0; ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.5(d, 1), 6.4(s, 1), 6.15(d, 1), 5.17(s, 2), 2.91(s, 3)。

[0222] 实施例 33

[0223] 3-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-硝基苄基)-6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0224]



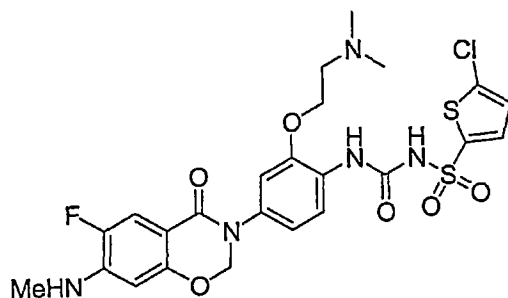
[0225] 方法 A: 利用取代的 4-氟硝基苯

[0226] 向 6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮(实施例 32)(54mg, 0.27mmol) 和 3-(2-(5-氟-2-硝基苯氧基)-N,N'-二甲基乙胺(67.7mg, 0.297mmol, 1.1 当量) 的无水二甲基甲酰胺(2mL) 溶液中加入粉末状碳酸铯(0.351g, 1.08mmol, 4 当量)。将该混合物于 65-70°C 下剧烈搅拌 5hr, 冷却后, 加入水, 并用乙酸乙酯萃取所需产物。该粗残余物通过急骤层析纯化得到 70mg(65%) 的纯硝基芳基产物。RP-HPLC :2.08min ; ES-MS(M+H)⁺ = 405 ;

[0227] 实施例 34

[0228] 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3-(4H)苯基)脲

[0229]

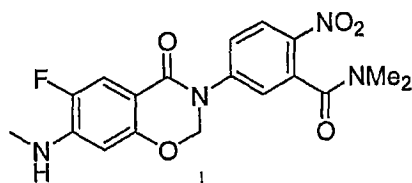


[0230] 上述硝基中间体(60mg, 0.145mmol) 在催化加氢条件下, 利用 1atm H₂, 10% Pd/C(26mg, 0.024mmol Pd) 的乙酸乙酯(2mL) 还原 6hr, 得到 50mg(g7%) 的 3-(4-氨基-3-(2-(二甲基氨基)乙氧基苯基)-6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮。ES-MS(M+H)⁺ = 375。

[0231] 向 5-氯噻吩-2-磺酰胺(0.036g, 0.180mmol) 和 N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯(DSC, 0.050g, 0.195mmol) 的二氯甲烷(5mL) 悬浮液中加入四甲基胍(TMG, 0.040mL)。所得溶液室温下搅拌 15hr。将反应物浓缩, 加入 3-(4-氨基-3-(2-(二甲基氨基)乙氧基苯基)-6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮(0.055g, 0.15mmol) 的乙腈(3mL) 溶液。所得溶液 70°C 下搅拌 9hr。将反应物用二氯甲烷稀释, 用 0.5N HCl 洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩得到粗磺酰脲。该产物通过 HPLC(C-18) 纯化, 得到 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3-(4H)苯基)脲(44mg, 50%)。RP-HPLC :2.56min ; ES-MS(M+H)⁺ = 598 ; ¹H-NMR(MeOH-d₄) δ (ppm) :2.82(s, 6), 2.86(s, 3), 3.46(t, 2), 4.4(t, 2), 5.4(s, 2), 6.2(d, 1), 6.9(dd, 1), 7.1(d, 1), 7.2(d, 1), 7.4(d, 1), 7.6(d, 1), 7.64(d, 1)。

[0232] 实施例 35

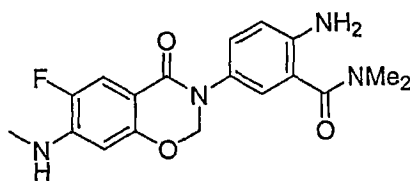
[0233]



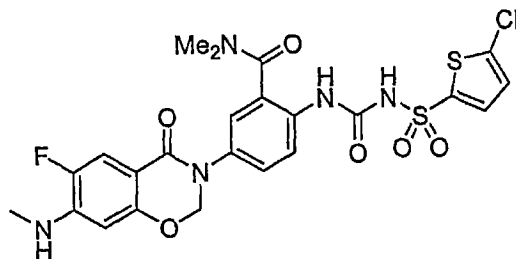
[0234] RP-HPLC :2.02min ; ES-MS(M+H)⁺ = 389.0 ; ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) :2.76(d, 3), 2.8(s, 3), 2.9(s, 3), 5.7(s, 2), 6.2(d, 1), 6.7(m, 1), 7.3(d, 1), 7.4(d, 1), 7.6(dd, 1), 8.2(d, 1)。

[0235] 实施例 36

[0236]

[0237] RP-HPLC :1.59min ;ES-MS (M+H)⁺ = 359.0。[0238] 实施例 37

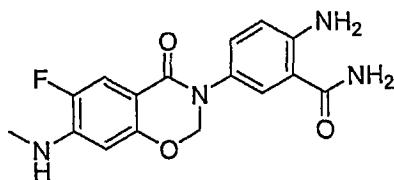
[0239]



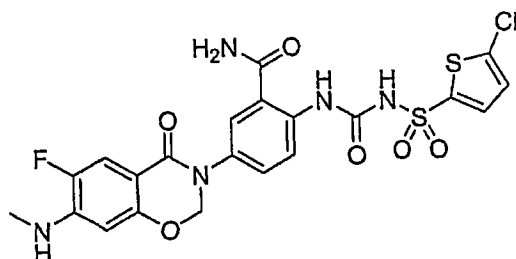
[0240] 对 6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮(实施例 32) 和 5-氟-N,N-二甲基-2-硝基苯甲酰胺进行与实施例 33(方法 A) 所述类似的氟取代步骤。利用实施例 4 所述步骤实现硝基还原。利用实施例 5 所述方法完成偶合形成磺酰脲, 得到 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(2-(二甲基氨基甲酰基)-4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯基)脲。RP-HPLC :2.44min ;ES-MS (M+H)⁺ = 582.0 ;¹H-NMR(MeOH-d₄) δ (ppm) :2.8(s, 3), 2.9(s, 3), 3.0(s, 3), 5.5(s, 2), 6.2(d, 1), 6.9(m, 1), 7.2(d, 1), 7.28(dd, 1), 7.3(d, 1), 7.39(d, 1), 8.0(d, 1)。

[0241] 实施例 38

[0242]

[0243] RP-HPLC :1.4min ;ES-MS (M+H)⁺ = 331.0。[0244] 实施例 39

[0245]

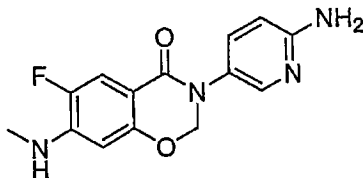


[0246] 对 6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮(实施例 32) 和 5-氟-N,N-二甲基-2-硝基苯甲酰胺进行与实施例 33 所述类似的氟取代步骤。利用实施例 4 所述步骤实现硝基还原。利用实施例 5 所述方法完成偶合形成磺酰脲, 得到 1-(2-氨基甲酰基-4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)

苯基)-3-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)脲。RP-HPLC:2.4min;ES-MS(M+H)⁺ = 554.0; ¹H-NMR(MeOH-d₄) δ (ppm):2.8(s,3),5.5(s,2),6.2(d,1),7.1(d,1),7.43(d,1),7.46(dd,1),7.6(m,2),8.2(d,1)。

[0247] 实施例 40

[0248]



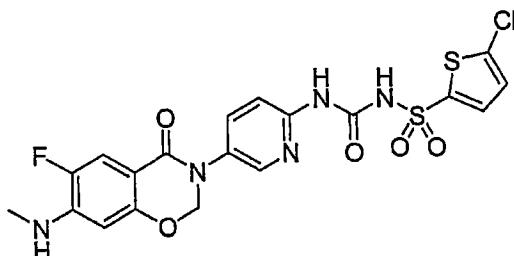
[0249] 方法 B:利用取代的 4- 卤代苯胺或 5- 卤代 -2- 氨基吡啶和噻啶

[0250] 向 6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮(0.05g,0.25mmol)和 5-碘代吡啶-2-胺(0.067g,0.304mmol)的二噁烷(1ml)中加入磷酸钾(0.08g,0.377mmol)。该反应混合物脱气 5min,并向其中加入反式-二氨基环己烷(0.004g,0.03mmol),接着加入碘化铜(I)(0.006g,0.03mmol),混合物加热至 100℃ 1hr。加入水,并用乙酸乙酯萃取产物(3×10ml),经无水硫酸钠干燥,并浓缩。产物通过反相 HPLC(C18)进一步纯化,得到纯 3-(6-氨基吡啶-3-基)-6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮(0.017g,23%)。RP-HPLC:1.5min;ES-MS(M+H)⁺ = 289.1; ¹H-NMR(MeOH-d₄) δ (ppm):2.82(s,3),5.4(s,2),6.2(d,1),6.6(d,1),7.3(d,1),7.4(dd,1),7.8(s,1)。

[0251] 实施例 41

[0252] 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(5-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)吡啶-2-基)脲

[0253]

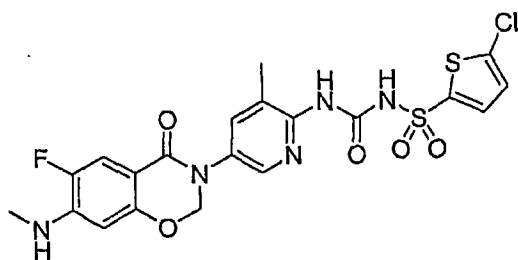


[0254] 与实施例 5 所述的磺酰基脲的形成类似,将 3-(6-氨基吡啶-3-基)-6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮(0.017g,0.058mmol)和(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-氨基甲酸乙酯(0.026g,0.096mmol)偶合,得到 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(5-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)吡啶-2-基)脲(0.007g,24%)。RP-HPLC:2.7min;ES-MS(M+H)⁺ = 512.0; ¹H-NMR(MeOH-d₄) δ (ppm):2.82(s,3),5.4(s,2),6.2(d,1),6.9(d,1),7.3(d,1),7.4(d,1),7.6(dd,1),8.0(d,1),8.1(d,1)。

[0255] 实施例 42

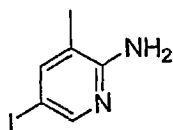
[0256] 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(5-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)-3-甲基吡啶-2-基)脲

[0257]



[0258] 向二噁烷 (10mL) 中加入 5-溴-3-甲基吡啶-2-胺 (2g, 10.6mmol), 碘化钠 (3.2g, 21.4mmol), 碘化铜 (0.190g, 1.06mmol), 并将溶液脱气, 接着加入四甲基乙烷-1,2-二胺 (0.803mL, 1.06mmol), 将该混合物于 110°C 加热过夜。冷却后, 加入水, 并用乙酸乙酯萃取粗产物。残余物通过柱色谱纯化, 得到米黄色固体 5-碘代-3-甲基吡啶-2-胺 (2.3g, 93%)。

[0259]



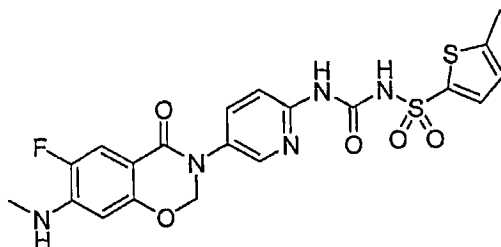
[0260] 与实施例 40 所述的步骤类似, 将 6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮 (0.100g, 0.51mmol) 和 5-碘代-3-甲基吡啶-2-胺 (0.119g, 0.53mmol) 偶合, 在反相 HPLC 纯化后, 产生 3-(6-氨基吡啶-3-基)-6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮 (0.020g, 13%)。ES-MS(M+H)⁺ = 303。

[0261] 与实施例 5 所述的磺酰基脲的形成类似, 将 3-(6-氨基-5-甲基吡啶-3-基)-6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮 (0.010g, 0.034mmol) 和 (5-氯噻吩-2-基磺酰基)-氨基甲酸乙酯 (0.048g, 0.166mmol) 偶合, 得到 1-(5-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(5-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)-3-甲基吡啶-2-基)脲 (0.016g, 85%)。RP-HPLC: 2.7min; ES-MS(M+H)⁺ = 526.0; ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 2.2(s, 3), 2.8(s, 3), 5.6(s, 2), 6.2(d, 1), 6.8(bs, 1), 7.2(s, 1), 7.4(d, 1), 7.6(s, 1), 7.8(d, 1), 8.2(d, 1), 9.6(bs, 1)。

[0262] 实施例 43

[0263] 1-(5-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)吡啶-2-基)-3-(5-甲基噻吩-2-基磺酰基)脲

[0264]

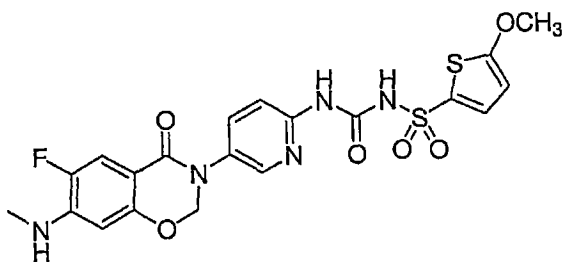


[0265] 与实施例 5 所述的磺酰基脲偶合方法类似, 将 3-(6-氨基吡啶-3-基)-6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮与 5-甲基噻吩-2-基磺酰基氨基甲酸乙酯偶合, 生成 1-(5-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)吡啶-2-基)-3-(5-甲基噻吩-2-基磺酰基)脲。RP-HPLC: 2.7min; ES-MS(M+H)⁺ = 492.3; ¹H-NMR(MeOH-d₄) δ (ppm): 2.5(s, 3), 2.86(s, 3), 5.5(s, 2), 6.2(d, 1), 6.8(d, 1), 7.4(d, 1), 7.46(d, 1), 7.6(d, 1), 7.8(dd, 1), 8.3(d, 1)。

[0266] 实施例 44

[0267] 1-(5-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)吡啶-2-基)-3-(5-甲氧基噻吩-2-基磺酰基)脲

[0268]

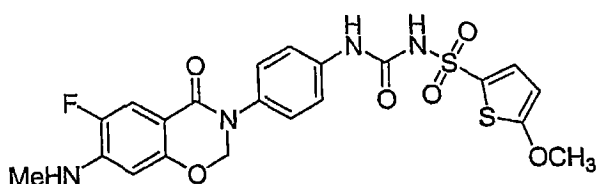


[0269] 与实施例 5 所述的磺酰基脲偶合方法类似, 将 3-(6-氨基吡啶-3-基)-6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮与 3-甲氧基-5-甲基噻吩-2-基磺酰基氨基甲酸酯偶合, 生成 1-(5-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)吡啶-2-基)-3-(5-甲氧基噻吩-2-基磺酰基)脲。RP-HPLC: 2.7min; ES-MS (M+H)⁺ = 508; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.8 (s, 3), 3.9 (s, 3), 5.6 (s, 2), 6.2 (d, 1), 6.5 (d, 1), 6.7 (d, 1), 7.4 (d, 1), 7.6 (d, 1), 7.8 (d, 1), 8.2 (s, 1), 9.4 (bs, 1)。

[0270] 实施例 45

[0271] 1-(4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)-3-(5-甲氧基噻吩-2-基磺酰基)脲

[0272]

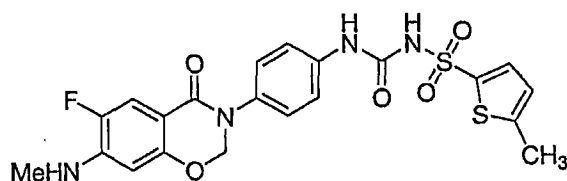


[0273] 与实施例 34 所述的酰基脲的形成类似, 将 5-甲氧基噻吩-2-磺酰胺与 3-(4-氨基-3-(4-氨基苯基)-6-氟-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮)偶合, 得到粗磺酰脲。该产物通过 HPLC (C-18) 纯化, 得到 1-(4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)-3-(5-甲氧基噻吩-2-基磺酰基)脲 (100mg, 45%)。RP-HPLC: 2.77min; ES-MS (M+H)⁺ = 507; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.86 (s, 3), 3.85 (s, 3), 5.5 (s, 2), 6.2 (d, 1), 6.42 (d, 1), 7.24 (d, 1), 7.3 (d, 1), 7.4 (d, 1), 7.4 (d, 1), 7.5 (d, 1), 8.98 (s, 1)。

[0274] 实施例 46

[0275] 1-(4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)-3-(5-甲基噻吩-2-基磺酰基)脲

[0276]



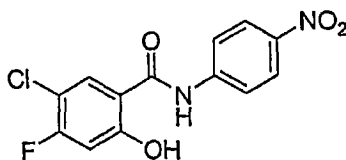
[0277] 与实施例 5 所述的磺酰基脲的形成类似, 将 3-(4-氨基苯基)-6-氟-7-(甲基氨基)

基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮(实施例4)与5-甲基噻吩-2-磺酰基-氨基甲酸乙酯偶合,生成1-(5-甲基噻吩-2-基磺酰基)-3-(4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯基)脲。RP-HPLC:2.49min;ES-MS(M+H)⁺=492.0;¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm):2.37(s,3),2.72(d,3),5.4(s,2),6.2(d,1),6.7(d,1),7.01(dd,2),7.15(d,1),7.3(d,1),7.4(dd,2),8.4(s,1)。

[0278] 实施例 47

[0279] 5-氯-4-氟-2-羟基-N-(4-硝基苯基)苯甲酰胺

[0280]

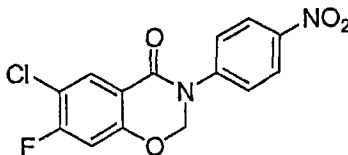


[0281] 向4-氟-2-羟基苯甲酸(1g,6.14mmol,通过已知方法从2,4-二氟苯甲酸合成,US专利6,166,246)的二噁烷(2mL)溶液中加入硫酰氯(2.5mL,5当量)的二氯甲烷溶液(5mL),并将该混合物在室温下搅拌24hr。反应混合物用水稀释,收集白色固体4-氟-5-氯水杨酸(1.2g,98%)。将该固体悬浮于二氯甲烷,加入吡啶(2.5mL,5当量),接着加入乙酸酐(1.14mL,12.07mmol),并且反应物室温下搅拌1hr。向其中加入10% HCl,并用二氯甲烷萃取所需乙酸酯。将二氯甲烷干燥(MgSO₄),过滤和蒸发,得到作为灰白色固体的乙酸酯。向乙酸酯(0.275g,1.18mmol)的二氯甲烷溶液(5mL)加入草酰氯(0.258mL,2.96mmol)和数滴二甲基甲酰胺,并搅拌1hr。去除溶剂,并将酰氯重新溶解于二氯甲烷(10mL)中,缓慢加至对硝基苯胺(0.163g,1.18mmol)的二氯甲烷溶液(10mL)中。2hr后反应混合物通过HPLC显示新峰,并且原料完全消失。去除二氯甲烷,并将残余物(0.300g,0.851mmol)溶解于甲醇,向其中加入固体碳酸钾(58mg,0.5当量)并将混合物搅拌1hr。去除甲醇,将残余物酸化,并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层干燥,过滤和蒸发,得到200mg(77%)棕褐色固体5-氯-4-氟-2-羟基-N-(4-硝基苯基)苯甲酰胺。RP-HPLC:3.0min;ES-MS(M+H)⁺=311。

[0282] 实施例 48

[0283] 6-氯-7-氟-3-(4-硝基苯基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮

[0284]

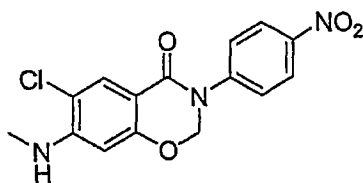


[0285] 与实施例2所述的环化步骤类似,将4-氟-5-氯-2-羟基-N-(4-硝基苯基)苯甲酰胺(0.13g,0.44mmol)用多聚甲醛(0.3g,10mmol)和对甲苯磺酸(0.01g,0.05mmol)处理,得到0.11mg(81%)的6-氯-7-氟-3-(4-硝基苯基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮。RP-HPLC:2.54min;ES-MS(M+H)⁺=307.0;¹H-NMR(MeOH-d₄) δ(ppm):5.84(s,2),7.38(d,1),7.64(dd,2),8.0(d,1),8.27(d,2)。

[0286] 实施例 49

[0287] 6-氯-7-(甲基氨基)-3-(4-硝基苯基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮

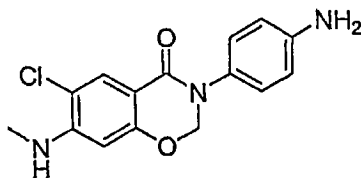
[0288]



[0289] 与实施例 3 类似,利用 6-氯-7-氟-3-(4-硝基苯基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮 (0.21g,0.16mmol) 和甲胺 (0.3ml,2M 的四氢呋喃溶液) 进行甲胺取代,得到 0.134mg(81%) 的 6-氯-7-(甲基氨基)-3-(4-硝基苯基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮。RP-HPLC :2.38min ;ES-MS(M+H)⁺ = 334 ;¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) :3.1(s,3), 5.73(s,2),6.2(d,1),7.38(d,1),7.61(d,2),8.2(d,2)。

[0290] 实施例 50[0291] 3-(4-氨基苯基)-6-氯-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮

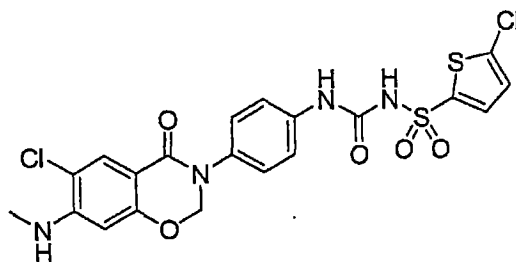
[0292]



[0293] 向 6-氯-7-(甲基氨基)-3-(4-硝基苯基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮 (0.108g,0.33mmol) 的乙酸乙酯 (6mL) 悬浮液中加入 10% Pt(S)/C(0.04g)。混合物在 1atm H₂ 下氢化过夜,通过 C 盐过滤,浓缩后得到 0.096g(98%) 的 3-(4-氨基苯基)-6-氯-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮。RP-HPLC :1.50min ;ES-MS(M+H)⁺ = 304 ;¹H-NMR(MeOH-d₄) δ (ppm) :2.8(s,3),5.5(s,2),6.2(d,1),7.2(d,2), 7.3(d,2),7.4(d,1)。

[0294] 实施例 51[0295] 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(4-(6-氯-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯基)脲

[0296]

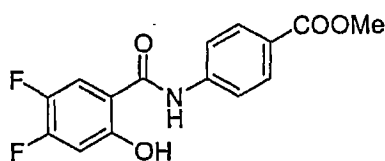


[0297] 与实施例 5 中所述的磺酰脲的形成类似,将 3-(4-氨基苯基)-6-氯-7-(甲基氨基)-2,3-二氢苯并[e][1,3]噁嗪-4-酮 (实施例 47) (44mg,0.15mmol) 和 (5-氯-噻吩-2-磺酰基)-氨基甲酸乙酯 (59mg,0.22mmol) 偶合,得到 1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-3-(4-(6-氯-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯基)脲。RP-HPLC :2.70min ;ES-MS(M+H)⁺ = 528.0 ;¹H-NMR(MeOH-d₄) δ (ppm) :2.8(s,3),5.4(s,2),6.2(s,1),6.9(d,1),7.1(d,2),7.39(d,1),7.48(d,2),7.7(s,1)。

[0298] 实施例 52

[0299] 4-(4,5-二氟-2-羟基苯甲酰氨基)苯甲酸酯

[0300]

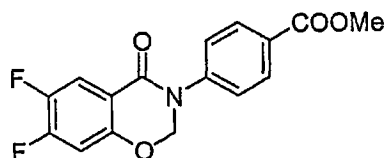


[0301] 与实施例 1 中所述方法类似,将 2-(氯羰基)-4,5-二氟苯基乙酸酯 (0.2g, 0.85mmol) 和 4-氨基苯甲酸甲酯 (0.174g, 1.1mmol) 偶合,生成 4-(4,5-二氟-2-羟基苯甲酰氨基)苯甲酸甲酯 (0.186g, 64%)。RP-HPLC :2.61min ;ES-MS(M+H)⁺ = 308.0。

[0302] 实施例 53

[0303] 4-(6,7-二氟-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯甲酸甲酯

[0304]

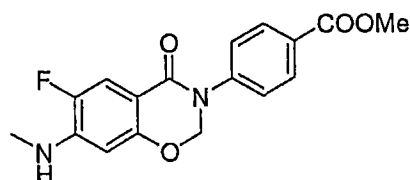


[0305] 与实施例 2 中所述的方法类似,将 4-(4,5-二氟-2-羟基苯甲酰氨基)苯甲酸酯 (0.08g, 0.25mmol) 和多聚甲醛 (0.250g, 9mmol) 反应,得到 4-(6,7-二氟-4-氧-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯甲酸甲酯 (0.078g, 93%)。RP-HPLC :2.5min ;ES-MS(M+H)⁺ = 320.0 ;¹H-NMR (MeOH-d₄) δ (ppm) :3.9(s, 3), 5.7(s, 2), 7.1(dd, 1), 7.5(d, 2), 7.8(dd, 1), 8.1(d, 2)。

[0306] 实施例 54

[0307] 4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯甲酸甲酯

[0308]

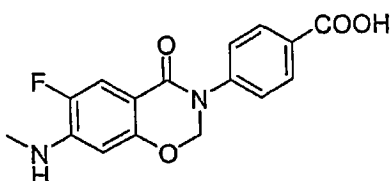


[0309] 与实施例 3 中所述的方法类似,将 4-(6,7-二氟-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯甲酸酯 (0.1g, 0.31mmol) 与甲胺 (0.8ml, 2M 的 THF, 1.2mmol) 反应,得到 4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯甲酸甲酯 (0.092g, 88%)。RP-HPLC :2.3min ;ES-MS(M+H)⁺ = 331.0 ;¹H-NMR (MeOH-d₄) δ (ppm) :2.8(s, 3), 3.9(s, 3), 5.6(s, 2), 6.27(d, 1), 7.4(d, 1), 7.5(d, 2), 8.1(d, 2)。

[0310] 实施例 55

[0311] 4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯甲酸

[0312]

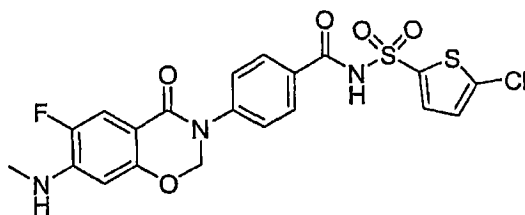


[0313] 将 4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯甲酸甲酯 (0.05g, 0.15mmol) 溶解于二噁烷 (2ml) 中, 并向其中加入氢氧化钠 (0.012g, 0.3mmol) 的水 (0.5ml) 溶液, 并将混合物在室温下搅拌 4hr。真空下去除溶剂, 并将残余物酸化, 用乙酸乙酯萃取 (2×10ml), 经无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到 4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯甲酸 (0.02g, 41%)。RP-HPLC: 1.8min; ES-MS(M+H)⁺ = 317.0。

[0314] 实施例 56

[0315] N-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯甲酰胺

[0316]

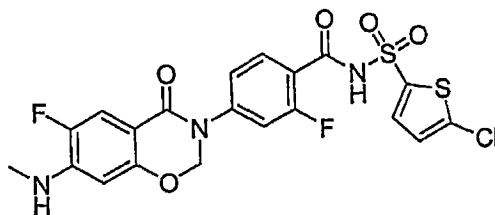


[0317] 向 4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯甲酸 (0.02g, 0.063mmol) 的二氯甲烷 (2ml) 溶液中加入 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.013g, 0.068mmol), N,N-二甲基吡啶-4-胺 (0.008g, 0.068mmol), 接着加入 5-氯噻吩-2-磺酰胺 (0.014g, 0.07mmol), 混合物在室温下搅拌 8hr。去除溶剂, 在 HPLC(C18) 上纯化产物, 得到 N-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯甲酰胺 (0.005g, 15%)。RP-HPLC: 2.58min; ES-MS(M+H)⁺ = 496.0; ¹H-NMR(MeOH-d₄) δ (ppm): 2.8(s, 3), 5.6(s, 2), 6.2(d, 1), 7.1(d, 1), 7.3(d, 1), 7.4(d, 2), 7.7(d, 1), 7.9(d, 2)。

[0318] 实施例 57

[0319] N-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-2-氟-4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯甲酰胺

[0320]



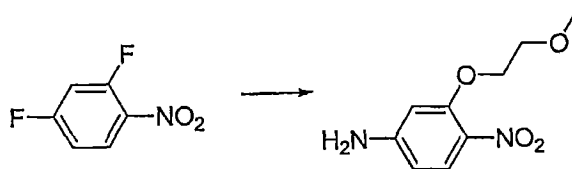
[0321] 与实施例 1 中所述的方法类似, 将 2-(氯羰基)-4,5-二氟苯基乙酸酯 (0.2g, 0.85mmol) 和 2-氟-4-氨基苯甲酸甲酯 (0.174g, 1.1mmol) 偶合, 生成 4-(4,5-二氟-2-羟基苯甲酰氨基)-2-氟苯甲酸甲酯 (0.186g, 64%)。RP-HPLC: 2.61min; ES-MS(M+H)⁺ = 326.0。将该中间体用甲醛环化, 接着与上述方法类似, 用甲胺取代 7-氟, 得到 4-(6-氟-7-甲基氨基-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯甲酸甲酯。该甲酯如实施例 55 中所述水解, 然后如实施例 56 中所述与 5-氯噻吩-2-磺酰胺偶合。去除溶剂, 在 HPLC(C18) 上纯化产物, 得到 N-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)-2-氟-4-(6-氟-7-(甲基氨基)-4-氧代-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)苯甲酰胺 (0.005g, 15%)。RP-HPLC:

2.78min ;ES-MS (M+H)⁺ = 514 ;¹H-NMR (MeOH-d₄) δ (ppm) :2.8 (s, 3), 5.6 (s, 2), 6.2 (d, 1), 7.1 (d, 1), 7.3 (d, 1), 7.4 (dd, 1), 7.5 (dd, 1), 7.7 (dd, 1), 7.9 (dd, 1)。

[0322] 实施例 58

[0323] 3-(2-甲氧基乙氧基)-4-硝基苯胺

[0324]

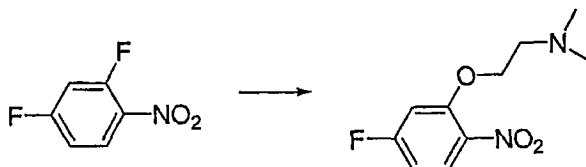


[0325] 向 2-甲氧基-乙醇的 4ml 无水 THF 溶液中 0℃ 下加入叔丁氧化物 (378mg, 3.37mmol)。将所得混合物 0℃ 下滴加至 2,4-二氟-1-硝基苯 (536mg, 3.37mmol) 的 5ml 无水 THF 溶液。将该混合物 0℃ 下搅拌 30min, 然后用乙酸乙酯稀释, 并用盐水洗涤。有机层合并, 真空浓缩, 得到 4-氟-2-(2-甲氧基-乙氧基)-1-硝基苯。将 4-氟-2-(2-甲氧基-乙氧基)-1-硝基苯 (1.35g, 6.3mmol) 用对甲氧基苄胺 (1.64mL, 12.6mmol) 的二甲基亚砜溶液在 80℃ 下在密封管中处理 4hr。用乙酸乙酯和水处理后, 分离出 N-(4-甲氧基苄基)3-(2-甲氧基乙氧基)-4-硝基苯胺中间体。RP-HPLC :2.13min ;ES-MS (M+H)⁺ = 346 ;向该中间体加入三氟乙酸, 并在 80℃ 下加热反应混合物 1hr 以去保护对甲氧基苄基官能团, 从而得到终产物 3-(2-甲氧基乙氧基)-4-硝基苯胺。RP-HPLC :1.14min ;ES-MS (M+H)⁺ = 213 ;¹H-NMR (MeOH-d₄) δ (ppm) :3.4 (s, 3H), 3.8 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 6.2 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 7.76 (d, 1H)。

[0326] 实施例 59

[0327] 2-(5-氟-2-硝基苯氧基)-N,N-二甲基乙胺

[0328]



[0329] 2-(5-氟-2-硝基苯氧基)-N,N-二甲基乙胺利用实施例 58 中所述的步骤获自 2-二甲基氨基-乙醇。RP-HPLC :1.37min ;ES-MS (M+H)⁺ = 229 ;¹H-NMR (MeOH-d₄) δ (ppm) :2.19 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 4.2 (t, 2H), 6.95 (ddd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H)。

[0330] 实施例 60

[0331] 药理学试验

[0332] 本发明各化合物的药理学活性通过下列体外试验确定：

[0333] I. 体外抑制 ADP-介导的血小板聚集

[0334] 测试本发明化合物对 ADP-诱导的人血小板聚集的影响优选在 96-孔微量滴定试验中评价 (主要参见 Jantzen, H. M. 等人 (1999) Thromb. Hemost. 81 :111-117 中的步骤)。人静脉血来自健康的无药物志愿者采集至 ACD (85mM 柠檬酸钠, 111mM 葡萄糖, 71.4mM 柠檬酸), 其含有 PGI₂ (1.25ml ACD, 含有 1.6 μM PGI₂/10ml 血; PGI₂ 来自 Sigma, St. Louis, MO)。富含血小板血浆 (PRP) 的制备方法是在室温下在 160×g 下离心 20min。洗涤的血小板的制备方法是在 730×g 下离心 PRP 10min, 将血小板沉淀重悬浮于含有 1U/ml 三磷

酸腺苷双磷酸酶 (V 级, Sigma, St. Louis, MO) 的 CGS (13mM 柠檬酸钠, 30mM 葡萄糖, 120mM NaCl ; 2ml CGS/10ml 原血体积)。37°C 下温育 15min, 730×g 离心 10min 收集血小板, 并以 3×10^8 血小板 /ml 的浓度重悬浮于含有 0.1% 牛血清白蛋白, 1mM CaCl_2 和 1mM MgCl_2 的 Hepes-Tyrode 氏缓冲液 (10mM Hepes, 138mM NaCl, 5.5mM 葡萄糖, 2.9mM KCl, 12mM NaHCO_3 , pH 7.4)。该血小板悬浮液在用于聚集试验之前 37°C 下保持 > 45min。

[0335] ADP- 依赖的聚集的抑制利用由 Frantantoni 等人, Am. J. Clin. Pathol. 94, 613(1990) 所述步骤类似的微量滴定板摇床和读板仪, 优选在 96- 孔平底微量滴定板中确定。所有步骤在室温下进行。总反应体积 0.2ml/ 孔在 Hepes-Tyrodes 缓冲液 /0.1% BSA : 4.5×10^7 三磷酸腺苷双磷酸酶 - 洗涤的血小板, 0.5mg/ml 人纤维蛋白原 (American Diagnostica, Inc., Greenwich, CT) 中包括系列稀释的测试化合物 (对照孔为缓冲液) 的 0.6% DMSO。室温下预温育约 5min 之后, 将 ADP 加至终浓度 2 μM , 诱导亚最大聚集。将缓冲液而非 ADP 添加至一组对照孔 (ADP⁻ 对照)。然后在 490nm 下利用微量滴定板读数仪 (Softmax, Molecular Devices, Menlo Park, CA) 确定样品 OD, 产生 0min 读数。在微量滴定板摇床上摇动板 5min, 并以读板仪获得 5min 读数。聚集计算自 OD 490nm $t = 5\text{min}$ 相比 $t = 0\text{min}$ 的降低, 并表示成 ADP 对照样品在校正未聚集对照样品变化之后的降低%。

[0336] II. 抑制 [³H]2-MeS-ADP 与血小板的结合

[0337] 由于已经首先利用上述试验确定本发明化合物抑制 ADP- 依赖的血小板聚集, 利用第二试验以确定这种抑制是否通过与血小板 ADP 血小板相互作用而介导。利用第二试验, 确定这种化合物对 [³H]2-MeS-ADP 与全血小板结合的抑制能力。 [³H]2-MeS-ADP 结合试验例行以采用标准程序在医院血库采集的过时的人血小板进行。三磷酸腺苷双磷酸酶 - 洗涤的过时血小板的制备如下 (如果不另有说明, 所有步骤在室温下进行) :

[0338] 过时的血小板悬浮液用 1 体积的 CGS 稀释和以 1900×g 离心 45min 沉淀出的血小板。血小板沉淀以 $3-6 \times 10^9$ 血小板 /ml 重悬浮于含有 1U/ml 三磷酸腺苷双磷酸酶 (V 级, Sigma, St. Louis, MO) 的 CGS, 并于 37°C 下温育 15min。以 730×g 离心 20min 之后, 沉淀以 6.66×10^8 血小板 /ml 的浓度重悬浮于含有 0.1% BSA (Sigma, St. Louis, MO) 的 Hepes-Tyrode 氏缓冲液。血小板静止 > 45min 之后进行结合试验。

[0339] 或者, 结合试验以如 I 中所述制备的新鲜人血小板进行 (体外抑制 ADP- 介导的聚集), 除了血小板以 6.66×10^8 血小板 /ml 的浓度重悬浮于含有 0.1% BSA (Sigma, St. Louis, MO) 的 Hepes-Tyrode 氏缓冲液中。采用新鲜和过时的血小板获得非常相似的结果。

[0340] 利用含氘的有效激动剂配体 [³H]2-MeS-ADP 进行的血小板 ADP 受体结合试验 (Jantzen, H. M. 等人 (1999) Thromb. Hemost. 81 : 111-117) 已适应于 96- 孔微量滴定格式。在试验体积为 0.2ml 含有 0.1% BSA 和 0.6% DMSO 的 Hepes-Tyrode 氏缓冲液中, 1×10^8 三磷酸腺苷双磷酸酶 - 洗涤的血小板在添加 1nM [³H]2-MeS-ADP ([³H]2- 甲基硫代腺苷 -5' - 二磷酸酯, 铵盐 ; 比活为 48-49Ci/mmol, 通过定制合成获自 AmershamLife Science, Inc., Arlington Heights, IL, 或 NEN Life Science Products, Boston, MA) 之前, 与系列稀释测试化合物一起预温育在 96- 孔平底微量滴定板中 5min。在缺乏测试化合物下确定总结合力。非特异性结合样品可含有 10^{-5}M 未标记的 2-MeS-ADP (RBI, Natick, MA)。室温下温育 15min 之后, 未结合的放射性配体通过快速过滤分离, 并以冷 (4-8°C) 结合洗涤缓冲液 (10mM Hepes pH 7.4, 138mM NaCl), 利用 96- 孔细胞收集器 (Minidisc 96, Skatron

Instruments, Sterling, VA) 和 8×12GF/C 玻璃纤维滤垫 (Printed Filtermat A, for 1450 Microbeta, Wallac Inc., Gaithersburg, MD) 洗涤两次。以闪烁计数器 (Microbeta 1450, Wallac Inc., Gaithersburg, MD) 确定滤垫上的血小板 - 结合的放射性。从总结合中扣减非特异性结合来确定特异性结合, 测试化合物存在下的特异性结合表示成缺乏测试化合物稀释时特异性结合的%。

[0341] 表 1

[0342] 合成化合物在 ARB 和 PRP 试验中的活性

[0343] 下表中, PRP 试验中的活性提供如下: +++, $IC_{50} < 10 \mu M$; ++, $10 \mu M < IC_{50} < 30 \mu m$; 和 +, $IC_{50} > 30 \mu M$ 。ARB 试验中的活性提供如下: +++, $IC_{50} < 0.05 \mu M$; ++, $0.05 \mu M < IC_{50} < 0.5 \mu M$; 和 +, $IC_{50} > 0.5 \mu M$ 。

[0344]

实施例	ARB (μM)	PRP (μM)
5	+++	+++
10	++	++
15	+++	+++
20	+	ND
25	+	ND
26	+++	+++
27	+++	+
28	+++	+++
34	++	++
37	++	ND
39	+++	+++
41	+++	+++
42	+++	+++
43	+++	+++
44	++	+
45	+++	+

实施例	ARB (μ M)	PRP (μ M)
46	+++	++
51	+++	+
56	+++	+++
57	+++	+

[0345] 应该理解,上述讨论,实施方案和实施例仅呈现某些优选实施方案的详细描述。对本领域技术人员而言,显而易见的是,在无需背离本发明实质和范围的情形下,可进行各种不同的修改和等同物。上述讨论或引用的所有专利,期刊论文和其他文献在此引作参考。